Universitat Autònoma de Barcelona

Departamento de Medicina

Factores de riesgo para la adquisición de Bacteriemia por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*

Tesis presentada por

DAVID CONDE ESTÉVEZ

para optar al grado de

Doctor en Medicina

Directores de la tesis

Dr. Pere Saballs Radresa

Dr. Santiago Grau Cerrato

Dr. Joan Albanell Mestres

En memoria de mi padre

sigues dentro de mí en cada instante de mi vida, esta tesis es tuya;

A mi madre y mi hermana, mis más fieles incondicionales, siempre estáis ahí, sois mi equipazo nunca faltáis ni falláis;

A Mel, la niña de mis ojos que llegaste para iluminar de alegría la senda de mi vida, todo perseverancia y tenacidad que tira de mí cada día;

A Santi por su constante soporte y cercanía, y por estar ahí siempre, amigo y compañero, sin ti esta tesis no hubiera sido posible;

Al Dr. Saballs por saber encauzarlo todo y enhebrar los hilos con las agujas para que esta tesis para que saliera a la luz sin problemas.

A Esther Salas y Joan Albanell, cruciales para seguir en el hospital del Mar y emprender nuevos proyectos para la mejora continua en la atención sanitaria, y que también facilitó la culminación de la tesis;

Y a todos y todas que de una manera directa o indirecta, en mayor o menos medida, me han ayudado y apoyado en el trabajo diario, en concreto a toda mi "familia" del Hospital del Mar donde cada uno es más que especial y son mi día a día también en esta vida

Dr. PERE SABALLS RADRESA, professor titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

Dr. SANTIAGO GRAU CERRATO, professor associat del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, cap de secció del servei de farmàcia de l'Hospital del Mar de Barcelona,

Dr. JOAN ALBANELL MESTRES, professor titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, cap de servei d'oncologia de l'Hospital del Mar de Barcelona i director del Programa de Recerca de Càncer,

FAN CONSTAR, que DAVID CONDE ESTÉVEZ ha realitzat personalment els treballs d'investigació que configuren la tesi doctoral titulada "**Factores de riesgo para la adquisición de bacteriemia por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*".** Aquesta tesi ha estat feta sota la nostra direcció, hem revisat el text, i considerem que compleix les condicions necessàries per ser defensada davant el tribunal corresponent, amb la intenció d'assolir el grau de doctor.

El que fem constar, com és preceptiu a Barcelona, a 24 d' abril del dos mil **dotze**.

PERE SABALLS RADRESA/SANTIAGO GRAU CERRATO/JOAN ALBANELL MESTRES

Abreviaturas

ABC .....ATP-Binding Cassette

ace .....Proteína de unión al colágeno

ADN.....Ácido desoxirribonucleico

ADVP .....Adicción a Drogas por Vía Parenteral

AHA .....American Heart Association

APACHE.....Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

AS .....Sustancia de agregación

AUC .....Área bajo la curva

C .....Citosina

CDC.....Centers of Diseases Control and Prevention

CLSI .....Clinical and Laboratory Standards Institute

CMI .....Concentración mínima inhibitoria

ddl.....D-Alanina:D-alanina ligasa

EARS-net...European Antimicrobial Resistance Surveillance Network

ENVIN .....Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial de Medicina Intensiva

EPINE .....Estudio de Prevalencia de Infección Nosocomial en España

FDA .....Food Drug Administration

G .....Guanina

HLR .....Alta resistencia a aminoglucósidos (gentamicina o estreptomicina)

IDSA.....Infectious Diseases Society of America

ITU .....Infección tracto urinario

LAP.....Leucina-AminoPeptidasa

LCR .....Líquido Cefalorraquídeo

MLST .....MultiLocus Sequence Typing

NHSN..... National Healthcare Safety Network

NPT .....Nutrición Parenteral Total

PBP.....Proteínas de unión a penicilina

PYR .....L-pirrolidinil-β-naftilamida

SNG.....Sonda nasogástrica

SNP .....Polimorfismos únicos de nucleótidos

ufc .....Unidades formadoras de colonias

VM.....Ventilación mecánica

VRE .....Enterococos resistentes a vancomicina

VRSA .....*Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina

VREfm.....*Enterococcus faecium* resistente a vancomicina

VREfs.....*Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina

VSE .....Enterococos sensibles a vancomicina

Índice

1. Introducción 10

1.1. Microbiología del género *Enterococcus* 11

1.1.1. Taxonomía e identificación 11

1.1.2. Hábitat, colonización, virulencia y genómica 15

1.2. Características clínicas de infección por *Enterococcus* 33

1.2.1. Epidemiología 33

1.2.2. Infecciones por enterococos: significado clínico 38

1.2.2.1. Bacteriemia y endocarditis 40

1.2.2.2. Infecciones del tracto urinario..... 51

1.2.2.3. Meningitis 53

1.2.2.4. Infecciones intraabdominales y pélvicas..... 54

1.2.2.5. Infecciones de piel y partes blandas 56

1.2.2.6. Infección respiratoria..... 57

1.3. Tratamiento y resistencia antimicrobiana 58

1.3.1. β-lactámicos y aminoglucósidos 63

1.3.1.1. Resistencia β-lactámicos y aminoglucósidos 65

1.3.1.2. Alta resistencia a aminoglucósidos 69

1.3.2. Cefalosporinas 74

1.3.3. Glucopéptidos y lipoglucopéptidos 75

1.3.3.1. Resistencia a glucopéptidos 77

1.3.4. Daptomicina 89

1.3.4.1. Resistencia a daptomicina 92

1.3.5. Linezolid 93

1.3.5.1. Resistencia a linezolid 96

1.3.6. Tigeciclina 98

1.3.7. Quinupristina-dalfopristina (Q/D) 101

1.3.8. Otros antibióticos 103

1.4. Justificación del estudio 106

2. Objetivos 108

3. Descripción del estudio 111

3.1. Población y ámbito de estudio 112

3.2. Diseño del estudio 112

3.3. Criterios de inclusión de pacientes 113

3.4. Criterios de exclusión 114

3.5. Proceso de selección y recogida de episodios 114

3.6. Datos recogidos 115

3.7. Análisis de resultados 120

4. Resultados 122

4.1. Manuscrito 1: **Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*** 123

4.2. Editorial acompañante: **Diversificación y evolución clonal de los patógenos grampositivos: nuevas perspectivas y retos en el siglo XXI** 138

4.3. Manuscrito 2: "**Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium bacteraemia in cancer patients**"..... 142

4.4. Otras publicaciones relacionadas con esta tesis..... 154

5. Discusión 156

6. Conclusiones..... 171

7. Bibliografía 175

8. Anexo 1..... 243

9. Anexo 2..... 249

1. Introducción

1.1. Microbiología del género *Enterococcus*

1.1.1. Taxonomía e identificación del género *Enterococcus*

El término *Enterococcus* es originario del griego "*enteron"* que significa "intestino" y "*kokkos"* que significa "baya o grano".

Morfológicamente, los enterococos son difícilmente distinguibles de los estreptococos por lo que inicialmente se clasificaron como microorganismos de este grupo (*Streptococcus* grupo D de Lancefield)(1). Además comparten otras características fenotípicas como la de crecer en presencia de 6,5% de NaCl y pH 9,6 y la temperatura de crecimiento (1) que se comentarán en el siguiente punto.

En la década de los 80, se demostró mediante experimentos de hibridación de ADN que algunos microorganismos inicialmente incluidos en el género *Streptococcus* (*S. faecium* y *S. faecalis*) diferían suficientemente para poder ser clasificados en otro género diferente al que se denominó *Enterococcus* (2, 3).

Género *Enterococcus*

Son microorganismos cocos grampositivos que pueden encontrarse como células aisladas, formando parejas o en cadenas cortas. Los miembros de este género son anaerobios facultativos y catalasa negativos. Sin embargo, algunas cepas de *E.faecalis* producen una pseudocatalasa cuando crecen en un medio de cultivo que contenga sangre, por lo que se puede observar una débil efervescencia. Por otro lado, los enterococos son capaces de crecer en condiciones extremas: medios con NaCl al 6,5%, a pH 9,6 y en un amplio intervalo de temperaturas que va desde 10ºC a 45ºC (la temperatura óptima de crecimiento es de 35ºC). Además, también pueden crecer en presencia de sales biliares al 40% y en detergentes. Hidrolizan la escualina y la L-pirrolidinil-β-naftilamida (PYR, con excepción de *E. cecorum, E. columbae, E. pallens* y *E. saccharolyticus*)(4). Todas las especies producen la enzima leucina-aminopeptidasa (LAP). Casi todas las especies son fermentativas no productoras de gas. Fermentan la glucosa a ácido láctico como producto final. Además, la mayoría de las especies producen ácido teicoico glicerol asociado a las células de la pared, que es identificado como el antígeno D. El contenido de G+C del DNA oscila entre el 37 y

el 45% (grupo serológico D de Lancefield)(3). Algunas especies tienen movilidad (*E. casseliflavus* y *E. gallinarum*).

La clasificación del género *Enterococcus* no es una entidad fija puesto que está siendo modificada continuamente, existiendo actualmente una serie de especies candidatas a incluirse en el futuro dentro del género *Enterococcus* (5).

Tabla 1. Especies de enterococos aisladas en infecciones en humanos (adaptado de Mandell *et al*. (6))

E. faecalis	*E. malodoratus*
E. faecium	*E. italicus*
E. gallinarum	*E. sanguinicola*
E. durans	*E. mundtii*
E. avium	*E.caseeliflavus/flavescens*
E. raffinosus	*E. dispar*
E. pallens	*E. hirae*
E. gilvus	*E. pseudoavium*
E. cecorum	*E. bovis*

Más del 95% de los aislamientos clínicos corresponden a *E.faecalis* y *E.faecium*. Históricamente, las infecciones por *E.faecalis* representaban el 80-90% de las infecciones, mientras que las infecciones por *E.faecium* representaban el 5-10% del total; sin

embargo, en la actualidad la proporción de aislamientos de *E.faecium* ha ido aumentando respecto a *E.faecalis* y se sitúa en torno del 22% (7, 8).

Los métodos convencionales para identificar las especies de enterococos incluyen diferenciación manual bioquímica basada en diferentes pruebas (p.ej.: formación de ácido e hidrólisis de arginina); sin embargo, los laboratorios clínicos suelen utilizar métodos automáticos o métodos rápidos bioquímicos (como el sistema API), que parece ser adecuado para *E.faecalis* pero no para las otras especies de enterococos. Debido a esta limitación, diversas técnicas moleculares han sido desarrolladas, aunque no son usadas por los laboratorios de manera rutinaria; entre las más populares están la amplificación de genes *dll* (9), amplificación del gen *ace* (10), y la secuenciación del gen ARN recombinante 16S que parecen diferenciar adecuadamente las especies enterocócicas relevantes.

En la actualidad, la emergencia de especies especialmente adaptadas al medio hospitalario así como la relación que tiene este hecho con el descubrimiento de complejos clonales "de riesgo" (ver más adelante), ha llevado al diseño de técnicas más específicas para caracterizar la población estudiada. Entre estas técnicas, la que ha emergido con más importancia es la MLST (MultiLocus Sequence Typing) (11-15). Sin embargo, esta técnica no está al alcance de todos los centros hospitalarios por lo que se plantean alternativas más

prácticas como son la determinación de polimorfismos únicos de nucleótidos (SNPs) informativos (16, 17).

1.1.2. Hábitat, colonización, virulencia y genómica

Hábitat

El hecho de que estos microorganismos puedan crecer en condiciones extremas, explica en buena parte su ubicuidad y resistencia. Así pues las especies del género *Enterococcus* pueden ser aisladas en los alimentos, en fómites, en el agua y en el suelo. Además son capaces de sobrevivir durante largo tiempo, incluso en presencia de detergentes y temperaturas extremas,(18) como se ha comentado previamente, hecho que les permite persistir en superficies variadas del hospital y en las manos de los trabajadores durante tiempo(19, 20). De hecho, la cualidad de la gran supervivencia también la comparte los enterococos resistentes a vancomicina (VRE) situación que repercute en la posible transmisión intrahospitalaria de infecciones (21).

Se ha demostrado que una reducción de la contaminación del ambiente y equipos hospitalarios se asocia a una disminución de la colonización e infección de VRE (22). En el control de VRE también podría tener importancia la descontaminación selectiva digestiva (23).

Por todo ello, las guías de práctica clínica enfatizan la necesidad de establecer un cribado de pacientes que puedan ser de alto riesgo, política de antibióticos, higiene de manos y precauciones de barrera, así como la puesta en marcha de programas de vigilancia (20, 24-26). Estas acciones han demostrado ser exitosas en el control de infecciones por VRE (27-29).

Dentro del ser humano se localizan principalmente en el tracto digestivo y en el tracto genitourinario femenino, formando parte de su flora en condiciones fisiológicas, encontrándose en mayor medida en el interior del intestino grueso y, en menor proporción, en el tracto urinario y la cavidad oral (5). Las concentraciones habituales de enterococos en heces son de aproximadamente 10^8 ufc/g (30). La flora colónica humana comprende aproximadamente 10^{14} bacterias comensales por gramo, siendo unas 100 especies de bacterias cultivables predominando los microorganismos anaerobios (31).

Colonización

El primer paso en el proceso infeccioso parece ser la colonización del tracto gastrointestinal por parte de cepas nosocomiales, que pueden persistir durante meses o años, aunque se ha documentado la inoculación directa endovenosa, a través de catéteres urinarios, dispositivos intravenosos usados en el área de anestesia o el uso compartido de termómetros (32). Además, se ha

demostrado que el ambiente hospitalario puede estar muy colonizado, y los lugares habituales donde se aíslan incluyen, entre otros, las barandillas, ropa de la cama, pomos de las puertas, cuñas, orinales, manguitos de presión arterial, estetoscopios, y dispositivos de monitorización (33).

Los factores asociados con el aumento de la colonización por VRE incluyen la presencia de inmunosupresión o condición de comorbilidad grave (p.ej. diabetes, fallo renal, alta puntuación de APACHE) y también los pacientes con cáncer (34, 35), estancia hospitalaria prolongada, internamiento en residencia de asistencia sanitaria extrahospitalaria, proximidad a otro paciente colonizado o infectado (incluyendo el hecho de compartir habitación), hospitalización en una habitación previamente ocupada por un paciente colonizado con VRE, procedimientos invasivos, y administración de antibióticos de amplio espectro (p.ej. cefalosporinas) o vancomicina (36, 37). Las manos de los trabajadores de los centros sanitarios parecen ser una de las fuentes principales de transmisión de VRE, y la *Society for Health Epidemiology of America* ha publicado guías de práctica clínica específicas para disminuir la transmisión (38). Estos microorganismos son capaces de sobrevivir en las manos, guantes y batas de los trabajadores sanitarios durante periodos de tiempo prolongados, y los factores de riesgo para la contaminación con guantes y bata incluyen el contacto con el catéter, drenaje, tronco o extremidades inferiores de un paciente colonizado (20, 39).

Uno de los principales efectos de los antibióticos sobre el tracto gastrointestinal es la alteración de su flora a favor de los enterococos, ya que estos son intrínsecamente resistentes a un gran número de agentes antimicrobianos. Los antibióticos que son excretados por la bilis o que tienen una actividad frente a anaerobios y sin actividad frente a los enterococos (p.ej. cefalosporinas) provocan un aumento de la colonización en el tracto gastrointestinal por parte de estos microorganismos (40-43). Además, se ha demostrado que la administración de antibióticos de amplio espectro también favorece la emergencia de VRE a través de regulación de la expresión intestinal del péptido intestinal antimicrobiano RegIIIγ (una lectina bactericida producida en el epitelio intestinal y las células de Paneth), la cual tiene actividad contra los microorganismos grampositivos intestinales (44). Este efecto parece ser debido a que los antibióticos de amplio espectro erradican a los microorganismos gramnegativos (en especial anaerobios) en el tracto gastrointestinal que son, a su vez, responsables de la activación de las señales necesarias para la producción del péptido RegIIIγ a través de la presencia del lipopolisacárido localizado en sus membranas externas (44). Hay que destacar que un estudio caso-control reciente llevado a cabo en la UCI concluyó que la administración de vancomicina en pacientes ya colonizados con *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (VREfm) aumenta el riesgo de colonización más prolongada de VREfm (43) o de infección (45). Así pues, la restricción de vancomicina en

este tipo de pacientes podría ayudar a disminuir la duración de la colonización por VREfm conclusión a la que han llegado diversos estudios (45-48).

Otro factor que puede afectar al sobrecrecimiento de la población de enterococos en el tracto gastrointestinal es el aumento del pH gástrico secundario a la administración de inhibidores de la bomba de protones, una estrategia comúnmente utilizada en pacientes críticos para reducir la neumonitis por aspiración(49). También, la presencia de instrumentación invasiva previa al aislamiento de VRE es un factor predictor de colonización en modelo multivariado (50).

Una vez que el paciente está colonizado con VRE, el riesgo de desarrollar infección en sangre con la misma cepa VRE colonizadora aumenta (51). Los porcentajes de infecciones en sangre de pacientes colonizados con VRE varían de 0% a 34% y parece que es mayor en pacientes con cáncer y aquéllos que han recibido trasplante de médula ósea. Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de bacteriemia por VRE en un paciente ya colonizado por este microorganismo incluyen infección en otro foco diferente a sangre, exposición previa a vancomicina e ingreso al hospital procedente de un centro de atención sanitaria (47). Recientemente, se ha demostrado que pacientes colonizados por VRE y neutropenia de al menos 7 días tienen más riesgo de desarrollar infección por VRE (45) Otro estudio en pacientes con cáncer concluyó, además, que el uso de vancomicina

oral predispone a infección en pacientes ya colonizados (52). Este estudio incluyó un 77% de bacteriemias.

Existen una serie de antibióticos cuyo uso se ha asociado a colonización por VRE como ceftriaxona (53), metronidazol (54), cefalosporinas de segunda y tercera generación (55), aminoglucósidos (56) y vancomicina (57). Hubo un estudio que demostró una reducción en nueve meses de la colonización de VRE de 47% a 15% cuando en la guía farmacológica del hospital se restringió el uso de cefotaxima, ceftazidima, vancomicina y clindamicina a favor de ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam (58).

Así pues, se observa que los enterococos tienen unas características especiales que facilitan su diseminación (colonización) entre los pacientes hospitalizados:(59)

a) Puede establecerse como reservorio en el tracto gastrointestinal tanto de trabajadores sanitarios como de los pacientes.(60, 61)
b) Puede colonizar el ambiente hospitalario y persistir en él prolongadamente (62, 63)
c) Puede contaminar las manos de los trabajadores sanitarios y sobrevivir más de 1 hora (64)
d) La resistencia antibiótica le permite sobrevivir a pesar del alto uso de antimicrobianos (40, 65).

Controlar la transmisión de VRE en un escenario endémico ha demostrado disminuir tanto las bacteriemias por VRE como las colonizaciones (66), y además presentar una buena relación coste-beneficio (67). El lavado de manos se ha asociado a un descenso de las infecciones nosocomiales por VRE (68). Sin embargo, la adherencia a esta simple recomendación es muy variable (69).

Virulencia

Una vez que los enterococos se establecen, pueden acceder a la vía linfática y sanguínea a través de mecanismos que no han sido del todo resueltos. Se ha investigado mucho acerca de los posibles determinantes patogénicos responsables del aumento de su capacidad colonizadora en los huéspedes humanos y, como última etapa, de causar infección. El estudio de la virulencia de los enterococos ha sido posible gracias al desarrollo de modelos animales para el estudio específico de determinantes patogénicos (p.ej.: peritonitis e infección urinaria en ratones, endocarditis en conejos y ratas y el de la endoftalmitis en conejos, entre otros). Además, también se han estudiado extensamente modelos de infección en invertebrados como el gusano *Caenorhabditis elegans*, la polilla *Galleria mellonella*, y en cultivos celulares *in vitro*.

La patogénesis de los enterococos está asociada con su habilidad para expresar proteínas de superficie las cuales les permite

colonizar y formar biopelículas en el huésped humano. Entre los diferentes determinantes patogénicos en enterococos estudiados destacan la citolisina, gelatinasa, serin-proteasa, y las proteínas G1s24, las cuales han sido caracterizadas en *E.faecalis* (70-72).

En *E.faecium*, un gen hialuronidasa-like se ha sido localizado en un plásmido de virulencia que ha sido altamente relacionado con aislamientos de cepas clínicas versus colonizadores comensales (73). Una proteína codificada genéticamente con un plásmido con un dominio hialuronidasa (hyl_{Efm})se ha postulado como uno de los factores de virulencia más importantes para *E.faecium* (73). El gen está presente dentro de un grupo de genes que codifican para proteínas supuestamente involucradas en el metabolismo del azúcar.

La hemolisina-citolisina es una toxina bacteriana frecuentemente codificada por plásmidos respondedores a feromonas capaces de lisar células eucariotas (y procariotas) que ha demostrado su contribución como factor de virulencia de *E.faecalis* (70, 74). Sin embargo, la presencia de hemolisina no parece influir en la mortalidad, ni de manera aislada ni en combinación con otros factores de virulencia, entre los pacientes con bacteriemia por *E.faecalis* (75).

La gelatinasa y la serin-proteasa son enzimas bacterianas que pueden contribuir como factor de virulencia de *E.faecalis* a través de diferentes mecanismos que pueden incluir, entre otros:

-Facilitar la invasión microbiana tras la alteración de las inmunoglobulinas o moléculas del complemento (76)

-Procesar factores de virulencia que regulan la autolisis y liberan ADN extracelular de alto peso molecular, un componente crítico para el desarrollo de biopelículas de *E.faecalis* (77).

-Producir la degradación de los tejidos conectivos del huésped exponiendo los ligandos para facilitar la relación bacteriana y así proveer nutrientes a la célula.

La expresión de la gelatinasa y la serin-proteasa está regulada por el sistema ***fsr***, un sistema regulador tipo *quorum-sensing* (o denominado recientemente "percepción de quórum") compuesto por dos componentes que actúan como un regulador global de la expresión de un número de genes en *E.faecalis* de forma similar al sistema *agr* de *Staphylococcus aureus* (78, 79). El sistema *quorum sensing* hace referencia al término inglés que designa el fenómeno mediante el cual la acumulación de unas moléculas con función señalizadora permite a una bacteria "percibir" el número de bacterias de determinadas especies que se encuentran en el medio (la densidad poblacional) y cuándo ha alcanzado dicha densidad un valor crítico para que respondan de una manera establecida genéticamente. Sin embargo, la presencia de gelatinasa no parece influir en la mortalidad, ni de manera aislada ni en combinación con otros factores de virulencia, entre los pacientes con bacteriemia por *E.faecalis* (75).

Gls24 es una proteína general de estrés que ha demostrado ser importante en la virulencia de *E.faecalis* en los modelos de peritonitis en ratón(72) y endocarditis en rata (80). Aunque su función no está

del todo determinada, Gls24 está asociada con la resistencia de *E.faecalis* a las sales biliares.

Los componentes de la superficie celular son factores de virulencia bacterianos importantes porque suelen ser las primeras moléculas en interaccionar con el tejido del huésped o del sistema inmunológico. La sustancia de agregación (**AS**) es la descripción que se usa para denominar un grupo de proteínas de superficie codificadas por plásmidos conjugativos inducibles por feromonas. La AS promueve la conjugación direccionando la agregación bacteriana. Las proteínas AS aumentan la adherencia e internalización de los enterococos dentro de diversas células eucariotas (fagocitos, células renales, intestinales y epiteliales) e intensifican la adherencia a las proteínas de la matriz extracelular como la fibrina, fibronectina, trombospondina, vitronectina y colágeno tipo I (81). Este proceso es de vital importancia de cara a la transferencia de plásmidos facilitando tanto la colonización como la infección por enterococos.

La proteína de superficie de *E.faecalis* (***Esp***) (y su homóloga en *E.faecium*) es una proteína que parece funcionar como una adhesina y que está involucrada en la formación de biopelículas a través de un mecanismo dependiente de glucosa (82, 83). Esta proteína junto a la hyl_{Efm} se asocia a cepas de *E.faecium* epidémicas y se encuentran frecuentemente en aislamientos de VREfm (73). Aunque una publicación que incluyó un pequeño número de cepas evidenció que en bacteriemias asociadas a catéter, la presencia de *esp* no estaba

asociada a la bacteriemia en sí ni a una colonización importante de biopelículas (84). La presencia de esta proteína se ha relacionado directamente con las infecciones nosocomiales (85) y contribuye a la diseminación de determinados clones (86). Sin embargo, la presencia de *esp* no parece influir en la mortalidad, ni de manera aislada ni en combinación con otros factores de virulencia, entre los pacientes con bacteriemia por *E.faecalis* (75). Además del gen *esp,* el gen "housekeeping" (gen de mantenimiento) del tipo de alelo *purK* (*purK*1), y la resistencia a ampicilina están relacionados tanto con brotes nosocomiales como con el aumento de incidencia de la infección por VREfm y casi ausentes en aislamientos procedentes de vigilancia comunitaria (87).

Ace es una adhesina a colágeno de *E.faecalis*, que pertenece a la gran familia denominada MSCRAMMs (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules) y fue la primera de esta clase identificada en *E.faecalis* (88). La proteína *ace* une el colágeno a través de lo que se denomina modelo "*collagen hug"* (abrazo de colágeno), en la que la proteína abraza la molécula de colágeno tras un anclaje inicial (89). La regulación de la disposición de esta proteína parece estar relacionada con el sistema de percepción de quórum *fsr* a través de la regulación de la gelatinasa metaloproteasa (GelE) (90).

Una proteína similar ha sido también identificada en *E.faecium* (***Acm***) y demostró que es importante para la patogénesis en la

endocarditis e implicada en la reciente emergencia de *E.faecium* como patógeno nosocomial (91).

Otra proteína de superficie que parece ser de importancia para la patogénesis enterocócica es la ***ElrA*** (proteína que contiene repeticiones ricas en leucina –*Enterococcal leucin-rich repeat containing protein*). Este polipéptido es un miembro de la familia WxL de proteínas de superficie. La supresión del gen codificante de esta proteína produce una atenuación de la virulencia de *E.faecalis* en el modelo de peritonitis en ratón, disminuyendo la habilidad del organismo para infectar macrófagos y la subsiguiente respuesta de interleuquina-6 *in vivo* (92).

La caracterización de los ***pili*** en la superficie de los patógenos gram positivos ha sido un paso esencial para la comprensión de la virulencia bacteriana. En *E.faecalis,* la presencia de *pili* fue demostrada, y la caracterización de los genes codificantes y subunidades de *pili* han conducido al establecimiento que estas estructuras juegan un papel importante en la formación de biopelículas, y son importantes en la patogénesis de las endocarditis y las ITU (93, 94). Los genes codificantes de las subunidades de *pili* han sido también identificadas en *E.faecium*, y se consideran estructuras presente en el resto de los enterococos (95).

En cuanto a la formación de biopelículas (96), cabe destacar que es un importante factor patogenético en las infecciones enterocócicas, y en este caso los *E.faecalis* producen biopelículas de

manera más frecuente que *E.faecium*. Los enterococos inmersos en las biopelículas son más resistentes a antimicrobianos que los enterococos que crecen plantónicamente (84). De hecho, un estudio *in vitro* determinó que se requerían concentraciones altas de ampicilina, vancomicina y linezolid para inhibir las biopelículas de enterococos (concentración mínima inhibitoria [CMI] mayor) (97). Se ha evidenciado que vancomicina o ampicilina en monoterapia fracasan frecuentemente en la erradicación de enterococos que forman biopelículas en pacientes con bacteriemia relacionada con catéter, cuando el catéter colonizado se deja *in situ* (98). En un modelo *in vitro* de bacteriemia relacionada con catéter, el principal motivo de fallo microbiológico fue la falta de actividad de linezolid y vancomicina frente a los microorganismos integrados en la biopelícula (99). Los antibióticos que han demostrado mayor actividad frente a las biopelículas son daptomicina (la que más), quinupristina/dalfopristina y minociclina comparados con linezolid (84). Esta resistencia a antibióticos requiere finalmente, como última alternativa frente a las infecciones enterocócicas relacionadas con catéter e implicación de biopelículas, la extracción de estos dispositivos, cosa que no siempre es posible.

Los polisacáridos en las superficies bacterianas también pueden ser determinantes patogénicos y afectar a la destrucción bacteriana llevada a cabo por parte de los leucocitos. Ciertas cepas de *E.faecium* son resistentes a su destrucción por parte de los neutrófilos, una

característica que puede estar relacionada por la presencia de hidratos de carbono (100). Además, al aplicar anticuerpos contra el componente polisacárido capsular, purificados de cepas *E.faecalis*, se potencia la fagocitosis y la muerte de las cepas tanto de *E.faecalis como* de *E.faecium*; se ha sugerido que el material capsular podría tener un potencial como futura vacuna (101, 102). La utilización de antisuero de conejo para tipificar *E.faecalis*, permitió identificar cuatro serotipos capsulares (1, 2, 4 y 7) que fueron hallados en la mayoría de aislamientos clínicos (103), y por lo menos dos tipos de agrupaciones de genes (*clusters*) para la producción de polisacáridos que fueron caracterizados (designados en los loci *epa* (104) y *cps* (105)).

Tabla 2. Factores de virulencia en *E.faecalis* y *E.faecium.*

Adaptado de Sava et al. (*106*)

	Patofisiología/virulencia	Epidemiología
E.faecium		
Esp	Formación de biopelícula Patogénesis endocarditis en rata Patogénesis en ratón ITU Antigénico en humanos durante endocarditis y bacteriemia	Específicamente relacionado con *E.faecium* nosocomial
Acm	Uniendo colágeno tipo I, IV Patogénesis endocarditis de rata Antigénico en humanos durante endocarditis	Amplia difusión en *E.faecium*
Pili		
PilA	Desconocido	Amplia difusión en *E.faecium*
PilB	Desconocido	Amplia difusión en *E.faecium*
Scm	Unión a colágeno tipo V	Amplia difusión en *E.faecium*
EcbA	Unión a colágeno tipo V	Específicamente relacionado con *E.faecium* nosocomial
E.faecalis		
AS	Promueve conjugación por agregación bacteriana Internalización dentro de células epiteliales intestinales	Amplia difusión en *E.faecalis*
AsaI	Unión a células tubulares renales Unión a y supervivencia en macrófagos	
AspI	Unión a ECM Patogénesis de endocarditis en conejo	
AscI0	Internalización y supervivencia en leucocitos polimorfonucleados Unión a ECM Patogénesis de endocarditis de conejo	
Esp	Formación de biopelícula Patogénesis de ITU de ratón	Amplia difusión en *E.faecalis*
Gelatinasa/FSR	Formación de biopelícula Patogénesis de peritonitis de ratón Infección de *C.elegans* Patogénesis de endoftalmitis de conejo	Amplia difusión en *E.faecalis*

Pili		
***ebp* locus**	Formación de biopelícula Patogénesis de endocarditis Patogénesis de infección tracto urinario (ITU) Antigénico en humanos durante la endocarditis	Amplia difusión en *E.faecalis*
bee locus	Formación de biopelícula	Entre el 5% de *E.faecalis*
Ace	Unión a colágeno tipo I, IV Unión a laminina y dentina	Amplia difusión en *E.faecalis*
***cps* locus**	Resistencia al complemento y destrucción mediada por polimorfonucleados	Cepas de serotipos C y D de *E.faecalis*
***Epa* locus**	Formación de biopelícula Translocación de enterocito Resistencia a la destrucción por leucocitos polimorfonucleados Resistencia a la infección por fagos Patogénesis de peritonitis de ratón Patogénesis de ITU de ratón	Presencia en la pared celular de *E.faecalis*
LTA	Diana de anticuerpos de opsonización	Presencia en pared celular enterocócica
WTA	Desconocido	Presencia en pared celular enterocócica
Glicolípidos	Formación de biopelícula Unión a células epiteliales colónicas Patogénesis de sepsis de ratón	Presencia en pared celular enterocócica

La secuenciación de los genomas de los enterococos ha sido otra herramienta útil para facilitar el entendimiento de la complicada vía por la que los enterococos pasan de ser meros comensales a patógenos. La secuenciación del genoma de la primera cepa aislada de *E.faecalis* resistente a vancomicina en EEUU (designada como V583) indicó que más de una cuarta parte del genoma es ADN móvil (más que ningún otro genoma bacteriano) (107). Los elementos más importantes y prominentes que se encontraron en el genoma de V583 fueron una *isla patogénica*, que es un elemento genético largo que contiene un grupo de los genes relacionados con la virulencia (108), un transposón que contiene el grupo de genes *vanB*, tres plásmidos con determinantes de resistencia a antibióticos, y secuencias de inserción (109). La isla patogénica codifica factores que pueden hacer que los enterococos prevalezcan en el tracto gastrointestinal como son la citolisina, que tiene propiedades antibacterianas, diversas adhesinas de superficie, diversas vías de utilización de carbohidratos, y enzimas que pueden permitir la colonización de ciertas áreas del intestino. Se ha postulado que la isla patogénica fue adquirida por una cepa clonal ancestral de *E.faecalis* que evolucionó para adquirir determinantes de resistencia a antibióticos, a la vez que llegó a equiparse de tal manera para causar infecciones en humanos. De manera similar, la secuenciación del genoma completo de cepas de *E.faecalis* (OG1RF) reveló que una cantidad considerable de variación en el contenido genómico está presente en estas especies. Opuestamente a V583,

OG1RF no tienen plásmidos y la isla patogénica pero todavía es capaz de causar infección en modelos animales. Esta cepa está desprovista de los elementos típicos móviles de V583 pero posee otros genes adicionales que parecen codificar proteínas involucradas en la adherencia, defensa frente a bacteriófagos, metabolismo del mioinositol, y proteínas de superficie diferentes (110).

1.2. Características clínicas de la infección por *Enterococcus*

1.2.1 Epidemiología

Los enterococos ocupan el tercer lugar (12%) entre las causas más frecuentes de infección nosocomial en EEUU, y el segundo lugar en cuanto a bacteriemias en la UCI según el grupo de hospitales de la red NHSN (National Healthcare Safety Network) (111). El estudio de la dinámica de adquisición e infección por VRE ha aportado información crucial para el mejor entendimiento de la epidemiología de las infecciones enterocócicas. VRE actualmente comporta casi el 30% de las infecciones enterocócicas, con la mayoría de los aislamientos correspondientes a *E.faecium* (más del 90%) (112). En EEUU, VREfm representa el segundo microorganismo multirresistente más frecuentemente aislado (111).

A escala europea, la prevalencia de los enterococos es menor y supone el 7,2% del total de las bacteriemias (113).

A nivel nacional, los resultados del Estudio de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) indican que *E.faecalis* es el patógeno número 5 implicado en un 5,15% de las infecciones

nosocomiales y *E.faecium* ocupa la treceava posición con un 3,2%, situación que hace que globalmente ambas especies representen el 6,6% de las infecciones nosocomiales en España (114).

Tabla 3. Registro EPINE 2010. Microorganismos aislados en infecciones nosocomiales (114)

Microorganismo	N	(%)
ESCHERICHIA COLI	741	17.19
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	468	10.86
CANDIDA ALBICANS	242	5.61
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	236	5.47
ENTEROCOCCUS FAECALIS	222	5.15
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	222	5.15
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	198	4.59
S. AUREUS MET. RESIST. (SAMR)	163	3.78
S. COAGULASA NEGATIVO	154	3.57
ACINETOBACTER BAUMANNII	144	3.34
PROTEUS MIRABILIS	144	3.34
ENTEROBACTER CLOACAE	139	3.22
ENTEROCOCCUS FAECIUM	138	3.20
STAPHYLOCOCCUS OTROS	83	1.93
MORGANELLA MORGAGNI	57	1.32
KLEBSIELLA OXYTOCA	53	1.23
SERRATIA MARCESCENS	53	1.23
STENOTHROPOMONAS MALTOHILIA	50	1.16

El registro del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICS) del año 2011 que cuantifica las infecciones en UCI, sitúa a *E.faecalis* como el cuarto patógeno más frecuentemente aislado en UCI (y el primer gram positivo), y a *E.faecium* en el undécimo lugar (115).

Tabla 4. Registro ENVIN 2011. Microorganismos aislados en las infecciones intraUCI(115)

MICROORGANISMO	TOTAL	
	n	%
Pseudomonas aeruginosa	223	13,93
Escherichia coli	208	12,99
Klebsiella pneumoniae	117	7,31
Enterococcus faecalis	104	6,50
Staphylococcus epidermidis	91	5,68
Staphylococcus aureus	88	5,50
Acinetobacter baumannii	83	5,18
Candida albicans	74	4,62
Enterobacter cloacae	48	3,00
Stenotrophomonas maltophilia	44	2,75
Enterococcus faecium	41	2,56
Staphylococcus coagulasa negativo	40	2,50
Serratia marcescens	39	2,44
Haemophilus influenzae	37	2,31
Klebsiella oxytoca	36	2,25
Proteus mirabilis	36	2,25
Staphylococcus aureus meticilin resistente	29	1,81
Candida glabrata	27	1,69
Candida parapsilopsis	24	1,50
Staphylococcus otros	22	1,37
Morganella morganii	19	1,19
Enterobacter aerogenes	17	1,06
Enterococcus spp	14	0,87
Streptococcus pneumoniae	12	0,75

Como se comentó en la introducción, las dos especies más comunes y además responsables de la mayoría de las infecciones enterocócicas son *E.faecalis* y *E.faecium.* El resto de especies son menos importantes aunque destaca, por ejemplo, *E.gallinarum,* responsable de brotes nosocomiales puntuales (116). La mayoría de aislamientos de enterococos corresponden a *E.faecalis,* que se

encuentran clásicamente entre el 80% y 90% de los microorganismos de este género encontrados en el laboratorio de microbiología clínica. Las cepas de *E.faecium* se aíslan entre un 5% a un 10% de estos aislamientos.(117) A lo largo de los años, sin embargo, la prevalencia de *E.faecium*, sobretodo las cepas multirresistentes, ha ido incrementándose. Así, en un estudio reciente, *E.faecium* contribuyó en un 37% del total de bacteriemias enterocócicas.(36) En la actualidad, el ratio de *E.faecalis* y *E.faecium* se va aproximando cada vez más a 1:1 en muchos países (111, 118).

En la actualidad, se ha observado un incremento de los aislamientos de estas dos especies en los centros hospitalarios, tanto en EEUU (111) como en Europa (118, 119). En EEUU, se ha correlacionado el aumento de resistencia a vancomicina en *E.faecium* como el principal condicionante para el aumento en la prevalencia de este microorganismo, además de la resistencia adquirida a ampicilina y aminoglucósidos (111, 120). De hecho, *Enterococcus faecium* es uno de los miembros que conforman el grupo etiquetado por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) como patógenos ESKAPE (*E.faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumanii, Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*) y que son patógenos problemáticos que requieren, de manera urgente, nuevas terapias (121).

Por lo que respecta a *E.faecalis*, a pesar de que un estudio europeo muy reciente evidencia la sensibilidad *in vitro* a

benzilpenicilina, ampicilina, linezolid, tigeciclina y daptomicina, existe una alta tasa de resistencias a aminoglucósidos, cosa que los excluye como antibióticos en las terapias combinadas con betalactámicos como tratamiento empírico (122). Cabe añadir, que se han descrito ya resistencias a los antibióticos mencionados (123-127). El desarrollo y aumento de resistencias, así como la emergencia nosocomial de estos microorganismos, tiene relación con en el aumento de la prevalencia de unos pocos complejos clonales (en los que se acumulan determinantes de virulencia y resistencias antimicrobianas)(122, 128-130). Por ejemplo, en los hospitales daneses, objetivaron un incremento de aislamientos clínicos de *E.faecium* que era resistente a ampicilina y que se relacionó con el complejo CC17 (118). En Irlanda y Reino Unido también tienen un incremento de las resistencias en enterococos (131). CC2 y CC9 en *E.faecalis* y CC9 en *E.faecium* han sido asociados a infecciones nosocomiales (132). En Europa, hay seis complejos que juegan un papel fundamental para *E.faecalis* (CC2, CC16, CC21, CC30, CC40 y CC87) y cada uno de ellos tiene un perfil de resistencia particular (122). En España, el más frecuente es el CC2 (122, 133).

1.2.2 Infecciones por enterococos y significado clínico

Como se mencionó previamente, los enterococos han sido considerados clásicamente como agentes comensales de escasa patogenicidad. Sin embargo, en la década de los noventa, se les empezó a considerar como uno de los principales causantes de infecciones nosocomiales (134, 135). De hecho, estos microorganismos podrían actuar como patógenos oportunistas, particularmente afectando a pacientes ancianos, con comorbilidades (136) y pacientes inmunodeprimidos (137), que han estado hospitalizados durante largos periodos de tiempo, con uso de dispositivos médicos invasivos, y/o que hayan recibido terapia antibiótica de amplio espectro como se ha comentado previamente. Este tipo de pacientes además, suele tener, además, mal pronóstico (137).

Dos meta-análisis han evaluado la mortalidad de los pacientes con bacteriemia por VRE comparados con la bacteriemia por enterococos sensibles a vancomicina (VSE) (138, 139). Ambos estudios concluyeron que los pacientes con bacteriemia por VRE tenían 2,5 veces más riesgo de morir que aquéllos con bacteriemia por VSE, lo que indica que el desarrollo de resistencia a vancomicina es un factor de mal pronóstico en pacientes críticos. A pesar de todo, en estos meta-análisis podrían existir sesgos de selección, ya que muchos estudios incluidos carecían de un tamaño de muestra adecuado y/o

estaban pobremente ajustados los predictores de mortalidad (140). Sin embargo, existe algún estudio en el que únicamente la antibioticoterapia inapropiada se ha relacionado con mortalidad y que la resistencia a vancomicina u otras no se relacionaron con ella (141). Otro estudio previo no observó una asociación entre mortalidad y resistencia a vancomicina en pacientes con bacteriemia por *E.faecium* tras ajustar por gravedad de la enfermedad (142).

Varios linajes (complejos clonales) de *E.faecalis* y *E.faecium* se han encontrado repetidamente en aislamientos de infecciones multirresistentes nosocomiales y parecen tener una gran adaptación al medio hospitalario (132, 143). Cabe decir que gran parte de la resistencia antibiótica se puede atribuir a la adquisición horizontal de elementos móviles (109, 129, 144-146).

Asimismo, tanto las bacteriemias causadas por VRE como por VSE se han asociado a un incremento del coste hospitalario (147-150). La resistencia a vancomicina es un factor independiente relacionado con un aumento del gasto hospitalario (150) y un incremento de mortalidad (36).

La variedad de infecciones en las que los enterococos están involucrados ha sido profundamente revisada y no ha variado significativamente hasta la actualidad (151). Sin embargo, la prevalencia de estos microorganismos ha ido aumentando desde entonces así como la adquisición de resistencias.

1.2.2.1 Bacteriemia y endocarditis

Los enterococos pueden estar implicados en infecciones graves, las más importantes son endocarditis y bacteriemia.

El género *Enterococcus* está situado en el cuarto lugar en Norte América (10,2%) y el quinto en Europa (7,2%) en lo que se refiere a patógeno causante de bacteriemia según el programa de vigilancia antimicrobiana (113).

A nivel nacional, las bacteriemias enterocócicas representan entre el 5 y 6% según las fuentes consultadas (8, 152) situación que coincide con el presente estudio. Los resultados actuales del estudio EPINE a 2010 indican un aumento hasta el 7,3% (*E.faecalis*, 6º con un 4,7%; *E.faecium* 12º con un 2,6%) (114). El registro ENVIN-HELICS del año 2011, sitúa a los *E.faecalis* como el cuarto patógeno más frecuentemente aislado en UCI, y a *E.faecium* en el undécimo lugar (115).

Al igual que ocurre con los aislamientos clínicos, la gran mayoría de bacteriemias son debidas a *E.faecalis* y *E.faecium*, y sólo el 9,6% son enterococos distintos a estas especies (153). La mayoría de los casos de bacteriemia enterocócica no están asociados a endocarditis. La endocarditis es más comúnmente observada en

pacientes cuya bacteriemia tiene su origen en el contexto extrahospitalario (154). Las bacteriemias enterocócicas son frecuentemente polimicrobianas (154).

Además, las bacteriemias enterocócicas están aumentando en numerosas instituciones (154, 155) y en la actualidad los enterococos son uno de los principales grupos causales de bacteriemias (156).

Las vías de entrada para la bacteriemia enterocócica incluyen habitualmente el tracto urinario y gastrointestinal en los casos de bacteriemia extrahospitalaria (siempre se debe descartar la endocarditis). En cambio, las principales vías de entrada en el caso de bacteriemias nosocomiales incluyen la sepsis intraabdominal o pélvica(157); heridas, especialmente quemaduras térmicas, úlceras de decúbito, o infecciones de pie diabético; catéteres intravenosos o intra-arteriales; o colangitis o infecciones óseas (154, 155, 158). La vía respiratoria es una puerta de entrada muy rara para el desarrollo de bacteriemia enterocócica (154).

En cuanto a los factores de riesgo, un estudio caso-control prospectivo nacional concluyó que neutropenia, catéter urinario, uso previo de cefalosporinas y/o imipenem, eran factores independientemente asociados a la adquisición de bacteriemia enterocócica (159). En el caso de un paciente hospitalizado con sospecha de sepsis de origen abdominal, el hecho de haber adquirido la infección en el hospital (infección nosocomial), intervención quirúrgica reciente, comorbilidad oncológica/hematológica y drenaje

biliar transhepático, son factores que predicen la adquisición de bacteriemia enterocócica (157). Otros factores de riesgo asociados a la adquisición de bacteriemia por VRE son la insuficiencia renal (48, 160), diabetes mellitus, procedimientos gastrointestinales (48), historia de SIDA, drogas de abuso y trasplante hepático (46). El uso previo de corticosteroides y/o de fármacos inmunosupresores también se relacionaron con bacteriemia por VRE, así como procedimiento quirúrgico y uso previo de vancomicina (161).

En cuanto a los factores de riesgo de adquisición de una u otra especie de *Enterococcus* (*E.faecalis* o *E.faecium*), no han sido estudiados con mucha profundidad y los estudios son escasos. Debido a la diferencia de sensibilidad antibiótica y pronóstico, se hace necesario conocer factores o características clínicas de los pacientes para poder establecer una terapia antibiótica empírica adecuada. Michaud *et al.* observaron que el ingreso en un centro de referencia en enfermedades hepatobiliares y el foco abdominal, eran factores predictores para adquisición de bacteriemia por *E.faecium*.(162)

En pacientes con trasplante hematopoyético de células madre, el 41,1% de las bacteriemias están causadas por VRE con una mortalidad asociada cercana al 33% (51). En otro estudio más reciente, también se ha evidenciado una emergencia de VRE como patógeno dominante de los casos de bacteriemia en pacientes tras trasplante hematológico de células madre (163).

En pacientes con bacteriemia por enterococos se han documentado altas tasas de mortalidad (de 42% a 68%) a pesar de que no se haya podido establecer una relación directa con la patogenicidad de este microorganismo.(164) La razón que explica este hecho es que la mayoría de pacientes con bacteriemia enterocócica presentaba una situación clínica de gravedad por lo que no se excluye la posibilidad que la bacteriemia fuera un mero marcador de esta situación y no tanto una causa definida de la muerte de estos pacientes. Además, en muchos casos, los enterococos formaban parte de una bacteriemia polimicrobiana, y entonces, su contribución independiente a la morbilidad y/o mortalidad es complicada de discernir. A pesar de estas dificultades, varios estudios epidemiológicos han determinado una mortalidad asociada del 31% al 37% en pacientes con bacteriemia por enterococos resistentes a vancomicina (VRE), aunque esto no haya sido demostrado en todos los estudios que han incluido este tipo de cepas.(36, 142)

Un gran estudio que evaluaba pacientes hospitalizados con infecciones por VRE reportó una mortalidad a los 30 días del 40%, de los que el 83% tenían infección bacteriémica (165). En este estudio, la prescripción de quimioterapia se identificó como factor de riesgo independiente de adquisición de VRE.

Otros estudios concluyeron que el APACHE II, shock séptico en el comienzo de la bacteriemia, la bacteriemia persistente y la

malignidad son factores de riesgo independientes de mortalidad debida a bacteriemia por VRE (46, 165-168). Otro estudio coreano que analizaba 209 episodios de bacteriemia enterocócica, concluyó que el aumento de puntuación de APACHE II, el trasplante de médula ósea, el uso de corticosteroides y el uso inapropiado de antibiótico empírico fueron factores independientes relacionados con mortalidad a los 30 días (169).

Los factores de riesgo de mortalidad en pacientes *colonizados* por VRE son inmunosupresión y bacteriemia por VRE (47). Otro estudio anterior, determinó que la terapia antibiótica inapropiada, la gravedad de la enfermedad, la ventilación mecánica y la resistencia a ampicilina eran factores predisponentes a mortalidad a los 30 días (170). En esta serie la mortalidad a los 30 días fue del 29% en los pacientes con bacteriemia enterocócica.

Cabe destacar que en un estudio muy reciente, en el que se analizaron determinantes de infecciones bacteriémicas relacionadas con el tracto biliar, el hecho de prescribir una inapropiada antibioticoterapia se relacionaba con una mayor mortalidad (171), conclusión que ya observó un estudio anterior (172). Sin embargo, hay algún estudio más antiguo que no llegó a esta conclusión (160).

Otros predictores independientes de mortalidad en bacteriemia enterocócica son ingreso en UCI, trombocitopenia, fallo hepático crónico, y edad mayor de 60 años (172).

Los pacientes inmunodeprimidos presentan un alto riesgo de infección por bacteriemia de VRE (34, 46, 48, 173, 174).

Un pequeño estudio nacional sobre bacteriemias por VRE en pacientes con neutropenia relacionada con cáncer, documentó una mortalidad del 57% en una serie de 17 pacientes en un periodo de 10 años (175). Las muertes se relacionaron con la exposición previa a antibioticoterapia, sobretodo a vancomicina (85%).

En un estudio italiano que evaluó pacientes con trasplante alogénico de médula ósea, se observó que el hecho de tener antigenemia a citomegalovirus positivo, duración prolongada de granulocitopenia grave y plaquetopenia se relacionaban independientemente con la aparición de bacteriemia (176). En este estudio, también evidenciaron que la bacteriemia era el tipo de infección más frecuente en este tipo de pacientes y que los enterococos eran los patógenos más frecuentemente aislados con un 36% (46/127) (176).

En otro estudio, norteamericano, que evaluó específicamente VRE en el mismo tipo de pacientes, se encontró que el 40,2% estaban colonizados con VRE y que la infección se desarrollaba en el 34,2% de estos con a una alta mortalidad (35,7% de mortalidad atribuida) a pesar de utilizar tratamientos con linezolid y/o daptomicina (51).

En general, pacientes con trasplante alogénico e infección por VRE bacteriémica, se asocia con alta mortalidad (177, 178). Los pacientes hematológicos con leucemia mieloide aguda e infección por

VRE representan una población de alto riesgo, y la patología en sí misma es un factor de riesgo independiente junto con el uso previo de vancomicina (179) aunque una serie anterior que analizaba pacientes neutropénicos y con enfermedad hematológica destacó que la neumonía era el único factor independiente relacionado con mortalidad (180).

En otro estudio en pacientes con leucemia, la infección concomitante por *Clostridium difficile* se asoció con un aumento del riesgo de desarrollo bacteriemia por VRE (181). Otros autores también concluyen que comorbilidades como malignidad hematológica, uso antibiótico previo, colonización y no cumplimiento con medidas de control de infección son factores de riesgo de adquisición de bacteriemia por VRE (36).

En el caso de pacientes con cáncer y bacteriemia por VRE, las infecciones por VREfm tenían una peor respuesta clínica al tratamiento y una mayor mortalidad (174). Los factores predictores de mortalidad en los pacientes con bacteriemia por VRE fueron insuficiencia renal aguda en la presentación y tener bacteriemia por VREfm (174). Si eran bacteriemias por VRE relacionadas con catéter en pacientes con cáncer, ocurrían más frecuentemente en pacientes con más comorbilidades, con ventilación mecánica y portadores de catéter venoso central femoral y con NPT (182).

Un trabajo eslovaco analizó las bacteriemias por enterococos agrupándolas según si los pacientes tenían o no cáncer (183).

Observaron que el grupo de pacientes con cáncer tenía más incidencia de resistencia a ampicilina, vancomicina y teicoplanina, y además, estos pacientes tenían más probabilidad de recibir antibioticoterapia previa, tener neutropenia y, obviamente, recibir quimioterapia (183). La mortalidad fue similar en ambos grupos (alrededor del 30%).

Otro estudio que evaluaba pacientes con bacteriemia por enterococos sensibles a vancomicina, hallaron que los factores predictores de mortalidad eran la duración de terapia con amoxicilina, la bacteriemia por *E.faecium* y recibir tratamiento empírico inapropiado (184).

En el caso de pacientes ancianos con bacteriemia, la edad junto con una patología de base y aislamiento de *S. aureus*, se relacionaron con la mortalidad (185).

Datos recientes sugieren que la bacteriemia por *E.faecium* puede tener un peor pronóstico que la bacteriemia por *E.faecalis*, seguramente debido a que estos microorganismos son mucho más resistentes a los antibióticos y consecuentemente más difíciles de tratar (174). La bacteriemia enterocócica y la meningitis también han sido relacionadas con el síndrome de hiperinfección por *Strongyloides* (186).

Los pacientes con bacteriemia enterocócica no-*faecalis* no-*faecium* comparado con pacientes con bacteriemia por *E.faecalis,* suelen tener malignidad hematológica, tratamiento previo con corticoides, neutropenia y colangitis (187). Además, suelen tener una

mayor estancia hospitalaria. Sin embargo, no hay diferencias en cuanto a mortalidad (187).

En el caso de bacteriemia *recurrente*, situación infrecuente que se ha relacionado con mucositis con neutropenia y fallo renal crónico que requiere hemodiálisis (188). Otro estudio ha demostrado una tendencia a que pacientes con enfermedad crónica, particularmente, enfermedades gastrointestinales y hemodiálisis, que en la mayoría de los casos requiere de un dispositivo de acceso intravenoso presenten bacteriemia recurrente por enterococo (189). Además se ha demostrado que el paciente puede ser portador asintomático hasta 6 años (189).

En casos de bacteriemia por *Enterococcus spp* sin endocarditis o meningitis, el tratamiento debe ser ampicilina si la cepa es sensible (B-II), no considerando oportuna la adición de un aminoglucósido, pues la terapia combinada se ha demostrado que no modifica el pronóstico.(190) Se recomienda tratar la bacteriemia por *Enterococcus spp* resistente a ampicilina con vancomicina o teicoplanina (B-II).(98, 191) La bacteriemia por VRE debe tratarse con linezolid (C-III). Dos estudios recientes, no observaron diferencias entre daptomicina y linezolid en el tratamiento de bacteriemia por VRE en términos de resultados clínicos (192, 193). En esta situación no es recomendable el uso de teicoplanina. Los fenotipos *Van A* son resistentes a teicoplanina y los fenotipos *Van B* son sensibles, pero pueden hacerse resistentes tras la exposición del microorganismo a dicho antibiótico (194).

En cuanto a la **endocarditis**, los enterococos representan la tercera causa de endocarditis de válvula nativa en no drogadictos, la segunda causa en endocarditis relacionada con centros sanitarios y la cuarta causa de endocarditis en portadores de marcapasos y/o válvula protésica (195). El porcentaje de pacientes que tienen en la endocarditis la causa de la bacteriemia enterocócica detectable varía según la publicación y población estudiada, y ronda del 1% al 32% (196, 197). Los enterococos son la segunda o tercera causa de endocarditis, dependiendo de las series y pacientes examinados, causantes aproximadamente del 5% al 20% de los casos de endocarditis (198). La mayoría están causadas por *E.faecalis (197)*. Los pacientes afectados por endocarditis suelen ser hombres, ancianos y con comorbilidades (196, 197). También se han documentado casos de mujeres durante el embarazo. La mayoría de los casos ocurre en pacientes con enfermedad de válvulas cardíacas o portadores de válvula protésica(197), pero los enterococos son capaces de infectar válvulas sin afectaciones anatómicas (199). Los enterococos suelen causar endocarditis del lado izquierdo con involucración frecuentemente de la válvula mitral más que la aórtica, incluso en pacientes drogadictos (200, 201). La infección suele originarse en el tracto genitourinario o gastrointestinal y los procedimientos asociados con el desarrollo de endocarditis enterocócica incluyen cistoscopia,

cesárea, prostatectomía, biopsia prostática transrectal, derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), litotricia extracorpórea por ondas de choque, colonoscopia, sigmoidoscopia de fibra óptica, y biopsia hepática (202). El cuadro clínico que producen las endocarditis enterocócicas suele ser indolente y muchos pacientes tienen síntomas durante mucho tiempo antes de solicitar asistencia sanitaria. Los pacientes con síntomas de más de tres meses tienen una tasa de recaídas superior al resto (203). La complicación más común de la endocarditis enterocócica es la insuficiencia cardíaca, que ocurre en casi la mitad de los pacientes donde un porcentaje significativo requerirá recambio valvular. La embolización ocurre en el 27-43% de los pacientes y el cerebro parece ser el principal órgano dañado (202). La mortalidad oscila entre el 11% y el 35% y la causa final normalmente es una insuficiencia cardíaca o embolización.

En un estudio reciente retrospectivo, la hemodiálisis y el trasplante hepático eran factores asociados a la adquisición de endocarditis por VRE.(204) En este mismo estudio, existía una tendencia a que la terapia antibiótica combinada y la intervención quirúrgica se relacionara con una mayor supervivencia (204).

1.2.2.2 Infecciones del tracto urinario

El grupo de enterococos representa el segundo patógeno más frecuentemente aislado de las ITU en EEUU y en alguna serie se reporta como el patógeno más predominante en infecciones nosocomiales relacionadas con el tracto urinario (205). Además, es la infección enterocócica más frecuente (206).

A nivel nacional, los resultados actuales del estudio EPINE a 2010 indican que las ITU por ambas especies enterocócicas representan el 10,6% de ITU totales (*E.faecalis*, 4º con un 8,0%; *E.faecium* 7º con un 2,6%) (114). El registro ENVIN-HELICS del año 2011, sitúa a los *E.faecalis* como el segundo patógeno más frecuentemente aislado en UCI con un 12,4% de ITUs intraUCI, y a *E.faecium* en el séptimo lugar con un 3,4%; combinados representan un 15,9% (115).

Puede causar cistitis no complicada, pielonefritis, prostatitis y absceso perinéfrico e incluso conducir a bacteriemias enterocócicas (151, 207). La mayoría de ITU causadas por enterococos son de origen nosocomial y están relacionadas con el sondaje urinario, dispositivos médicos invasivos y anormalidades del tracto genitourinario (208, 209). A veces es difícil diferenciar entre colonización e infección en el contexto hospitalario. Este hecho, hace llevar a los médicos a sobretratar las bacteriurias asintomáticas por enterococos ya que menos de la mitad de los aislamientos de enterococos en orina

corresponden a verdaderas infecciones (210). En el análisis multivariado de este estudio, se objetivó que el único factor relacionado con el uso inapropiado de antibióticos era la piuria (210). Así pues, el aislamiento de más de 10^5 ufc de enterococos de la orina puede representar colonización, y el recambio de la sonda urinaria podría ser suficiente para erradicar la presencia del microorganismo. Sólo en circunstancias especiales como el embarazo, se trataría con antibióticos una colonización bacteriana en ausencia de síntomas.

Además de la colonización, la ITU recurrente y terapia antibiótica previa han sido también relacionados con ITU por enterococos. La infección parece ser más común en ancianos y se asocia a prostatitis y epididimitis. Cabe añadir que el sobretratamiento de las bacteriurias con antibióticos de amplio espectro como la familia de las quinolonas contribuye al incremento de la resistencia antibiótica (210).

Un aspecto a resaltar es que en este tipo de infección, la formación de biopelículas es muy alta cuando la infección es debida a *E.faecalis* (211) con la implicación que ello conlleva sobretodo en relación a la posible falta de actividad por parte de ciertos antibióticos considerados de elección.

1.2.2.3 Meningitis

Se trata de una entidad patológica muy poco frecuente (0,3-4% de los casos de meningitis están causados por enterococos (212, 213)) y se debe a defectos anatómicos del sistema nervioso central, neurocirugía previa, o traumatismo craneoencefálico (214, 215). Otra revisión nacional, indicó que la mayoría de casos corresponde a pacientes postquirúrgicos y se relacionan también con dispositivos médicos en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR) (216). La meningitis es una rara complicación de bacteriemias de alto grado en pacientes con endocarditis enterocócica (215).

La meningitis también ocasionalmente complica la bacteriemia enterocócica en pacientes con inmunodeficiencia grave incluyendo el síndrome de inmunodeficiencia adquirida y leucemias agudas. Se ha descrito también en sepsis neonatal (217). La meningitis enterocócica parece asociada a un recuento leucocitario bajo (<200/m^3) del LCR en la mayoría de los pacientes (214, 218).

En el caso de meningitis causada por VREfm, se ha reportado recientemente el tratamiento exitoso de tres casos con daptomicina en dosis de 6 a 12 mg/kg y tratamiento concomitante con linezolid o gentamicina (219). El uso de vancomicina está desaconsejado incluso en meningitis por cepas sensibles (220).

1.2.2.4 Infecciones intraabdominales y pélvicas

Es la segunda infección más frecuente provocada por los enterococos. Los enterococos son aislados frecuentemente como parte de flora mixta aeróbica y anaeróbica en infecciones intraabdominales y pélvicas. El papel de los enterococos en estas infecciones es aún motivo de controversia (221, 222). Un análisis de seis ensayos clínicos con el objetivo de examinar el uso de antibióticos sin actividad frente a enterococos en el tratamiento de infecciones intraabdominales no encontró ningún caso de fracaso del tratamiento a pesar de la evidencia de aislamiento de enterococos en el 20-30% de los cultivos iniciales (223). Además, modelos clásicos de infección en animales indicaron que los enterococos por sí solos no causaban sepsis intraabdominal cuando eran inyectados intraperitonealmente a menos que otras sustancias o microorganismos sean añadidos y promuevan la formación de absceso (224). Estudios en modelos de animales más recientes concluyen que existe un marcado efecto proinflamatorio de enterococos (225), respuestas que varían en función de la presencia de factores de virulencia (226) y una probable relación inversa entre virulencia y resistencia(227). Además, los factores de virulencia enterocócicos son factores de riesgo de mortalidad en UCI en pacientes gravemente enfermos (228). Sin embargo, otros estudios

bien diseñados incluyendo un estudio doble ciego, randomizado y prospectivo de 330 pacientes, concluyeron que el aislamiento de enterococos de muestras intraabdominales fue un predictor de fracaso del tratamiento (229).

Así pues, todos los estudios hasta ahora publicados han demostrado por lo menos un aumento de morbilidad (229-231) y ,en algunos casos, un aumento en la mortalidad cuando los enterococos se aislaban del fluido peritoneal (232, 233).

En un estudio reciente, se demostró que los enterococos están frecuentemente involucrados en las infecciones intraabdominales graves en pacientes ancianos críticos (UCI) con fallo orgánico, y además, el aislamiento de enterococos estaba asociado a un peor pronóstico y era un factor de riesgo independiente de mortalidad en UCI en esta población (136).

A pesar de la evidencia que indica que los antibióticos pueden no ser necesarios en la mayoría de tratamientos iniciales de infecciones intraabdominales agudas por enterococos, el aumento aparente de la frecuencia de aislamientos de enterococos nosocomiales con múltiples resistencias a antibióticos indica que la terapia antienterocócica debería ser considerada, sobretodo en lo que se refiere a pacientes inmunodeprimidos y gravemente enfermos con peritonitis nosocomial y sepsis abdominal o colecciones persistentes que han recibido antibióticos de amplio espectro sin actividad frente a enterococos (p.ej. cefalosporinas) y pacientes con peritonitis y

afectación valvular o válvulas cardíacas protésicas (para prevenir endocarditis) (136, 222). Esto es especialmente importante puesto que las tasas de aislamiento de enterococos en este tipo de infecciones pueden alcanzar hasta el 45% (136). Además, existe una relación significativa entre el aislamiento de enterococos y el desarrollo de shock séptico en pacientes críticos (UCI) con infecciones intraabdominales adquiridas en la comunidad (234). Esta conclusión está también respaldada por dos estudios nacionales (230, 231).

1.2.2.5 Infecciones de piel y partes blandas y otras

Los enterococos raramente causan por sí solos celulitis u otras infecciones de tejido profundo. Sin embargo, se aíslan frecuentemente como cultivos mixtos con bacilos gramnegativos y anaerobios en infecciones de herida quirúrgica, úlcera de decúbito, e infecciones de pie diabético, y en estos casos, como en las infecciones intraabdominales y pélvicas, su significado clínico es controvertido (235).

También se ha relacionado con infecciones en las personas ancianas (236).

En algunos casos, se ha aislado en hueso como causa de osteomielitis (237).

1.2.2.6 Infección respiratoria

Entidad patológica extremadamente rara, aunque se han descrito casos e incluso absceso pulmonar, pero sólo en el contexto de pacientes gravemente debilitados por presentar comorbilidades (238-240).

1.3. Tratamiento y resistencia antimicrobiana

El principal problema que complica el tratamiento antibiótico de las infecciones por enterococos es que son microorganismos intrínsecamente resistentes a una serie de agentes antimicrobianos y además, tienen la capacidad de reclutar genes de resistencia a antibióticos (resistencia adquirida). La terapia bactericida es necesaria para obtener un tasa óptima de curación en endocarditis y otras infecciones bacteriémicas, resultados que no se alcanzan con los agentes disponibles en monoterapia. Una terapia inapropiada se relaciona directamente con mortalidad en pacientes con bacteriemia enterocócica (36, 169, 172).

Los tratamientos actualmente recomendados según la bibliografía reciente y de manera general(241):

a) En el caso de **endocarditis** causada por *E.faecalis* resistente a vancomicina:
    a. No alta resistencia a aminoglucósidos [gentamicina o estreptomicina] (HLR)
        i. Penicilina ó ampicilina + aminoglucósido [gentamicina o estreptomicina]

ii. Si alergia a penicilina sin posibilidad de desensibilización: daptomicina (8-10 mg/kg preferible 6mg/kg) + aminoglucósido [gentamicina o estreptomicina]

b. HLR

i. Penicilina ó ampicilina + ceftriaxona (o cefotaxima)

ii. Otras consideraciones: daptomicina (se prefiere alta dosis y asociado a otro agente activo); ampicilina + imipenem; ampicilina + fluoroquinolona (si cepa sensible); terapia prolongada y recambio valvular ha sido documentado con éxito aparente.

En general, duración de terapia durante 4 a 6 semanas tanto para válvulas nativas como protésicas y extenderlo a 8 semanas o más en el caso de no poder utilizar betalactámicos por resistencia o alergia.

b) En el caso de infecciones por *E.faecium* resistentes a vancomicina:

a. No endocarditis:

i. Linezolid (aprobado por la FDA para esta indicación específica) (buenos resultados en meningitis)

ii. Quinupristina/Dalfopristina. (buenos resultados en meningitis)

iii. Altas dosis de ampicilina ± aminoglucósido

(gentamicina o estreptomicina; en el caso de no HLR). Si CMI de ampicilina ≤ 64 µg/ml, se puede considerar 30 g al día de este antibiótico.

Debido a las altas concentraciones obtenidas en orina con dosis elevadas de ampicilina, es probable que sea efectiva en el caso de infecciones por microorganismos con CMI superiores a 128 (además de la retirada del catéter).

iv. Daptomicina (8-10 mg/kg preferible sobre 6mg/kg) ± aminoglucósido (gentamicina o estreptomicina; en el caso de no HLR).

v. Tigeciclina (controversia por sus bajos niveles en sangre aunque tiene efectividad in vitro frente a *E.faecium.* Uso no aprobado).

vi. Nitrofurantoina (sólo en el caso de ITU).

vii. Fosfomicina (sólo en el caso de ITU).

b. Endocarditis:

i. Altas dosis de ampicilina ± aminoglucósido (gentamicina o estreptomicina; en el caso de no HLR). Si CMI de ampicilina ≤ 64 µg/ml, se puede considerar 30 g al día de este antibiótico.

ii. Daptomicina (8-10 mg/kg preferible sobre 6mg/kg) + aminoglucósido (gentamicina o estreptomicina; en el caso de no HLR) ± otro agente activo (se han

utilizado altas dosis de ampicilina (CMI ≤ 64 µg/ml) y rifampicina; daptomicina + tigeciclina en caso clínico.

iii. Quinupristina/Dalfopristina ± altas dosis de ampicilina o doxiciclina con rifampicina (si sensibilidad de la cepa).

iv. Linezolid (controversia en monoterapia por falta de eficacia o desarrollo de resistencias) ± otro agente activo.

v. Altas dosis de ampicilina ± imipenem (en caso de CMI de imipenem ≤ 32 µg/ml)

c) Tratamiento para infecciones no-endovasculares debidas a especies de enterococos sensibles a ampicilina y vancomicina

a. En el caso de **bacteriemia** (igual de válidas):

i. Ampicilina 9-12 g al día dividida cada 4-6 horas durante 14 días.

1. En el caso de bacteriemias asociadas a catéter y tras el recambio del mismo, la extensión de terapia se reduce a 5-7 días.

ii. Penicilina G: 18-30 millones de UI diarias dividida cada 4-6 horas durante 14 días.

iii. Vancomicina: 30 mg/kg diarias dividida cada 6-12 horas durante 14 días.

b. En el caso de **meningitis**

i. Ampicilina 12-20 g al día dividida cada 4 horas

durante 14 días.

Ó

ii. Penicilina G: 18-30 millones de UI diarias dividida cada 4 horas durante 14 días. En caso de alergia, vancomicina iv, 500-750 mg cada 6 horas.

Combinado con:

iii. Gentamicina: 5-7 mg/kg diarias durante 14 días.

Ó

iv. Estreptomicina: 15 mg/kg diarias durante 14 días

En casos refractarios, se ha usado con éxito linezolid; se puede considerar vancomicina o gentamicina en casos de meningitis post-intervención quirúrgica o tras fracaso con antibióticos sistémicos.

c. En el caso de ITU

i. Nitrofurantoína: 100 mg vía oral cada 6h 5 días

ii. Fosfomicina: 3 g oral dosis única

iii. Amoxicilina ó amoxicilina-clavulánico: 875 mg vía oral cada 8 horas durante 5 días

1.3.1. β-LACTAMICOS Y AMINOGLUCÓSIDOS

Los antibióticos β-lactámicos bloquean la actividad transpeptidasa de las proteínas de unión a penicilina (PBP) de las bacterias que presentan sensibilidad a éstos, interfiriendo así en la síntesis de la pared celular. Esta clase de antibióticos debería ser de primera elección frente a las infecciones causadas por enterococos sensibles. Sin embargo, se han descrito resistencias relativas a β-lactámicos con CMI de penicilina entre 10 y 100 veces superiores a las observadas en cepas de estreptococos. Algunas cepas también presentan tolerancia a β-lactámicos, es decir, que no son eliminadas a concentraciones de antibiótico que superan 16 veces el valor de su CMI (242).

Para el tratamiento de la endocarditis enterocócica y cualquier otra infección bacteriémica se debería utilizar un régimen bactericida (ver figuras anteriores). Sin embargo, los antibióticos β-lactámicos no son realmente bactericidas frente a enterococos y además algunas cepas de estos microorganismos sólo son eliminados a ciertas concentraciones de β-lactámicos, sobre el cual el efecto bactericida disminuye (denominado clásicamente como "efecto Eagle" (243)); parece ser que el efecto bactericida se consigue a través del sinergismo que se origina por la adición de un aminoglucósido. El

sinergismo *in vitro* frente a enterococos está definido por la eliminación de por lo menos 2 log 10 de bacterias en 24 horas producida por la combinación antibióticos comparado con la que se produciría con monoterapia con β-lactámico (o glucopéptido), teniendo en cuenta que la concentración obtenida de aminoglucósido no tiene efecto sobre la curva de crecimiento del microorganismo y se alcanza un descenso del 99,9% respecto al inóculo previo. Gentamicina y estreptomicina son los dos únicos aminoglucósidos recomendados para alcanzar el efecto sinérgico en la práctica clínica.

El mayor poder bactericida se observa con las familias de las aminopenicilinas (p.ej. ampicilina) y las ureidopenicilinas, seguidos de la penicilina G y los carbapenémicos. Aunque el punto de corte de CMI definido por la Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para la sensibilidad de penicilina es de menos de 16 mg/L, con altas dosis de ampicilina se pueden alcanzar concentraciones en plasma de más de 150 mg/L. Este hecho conduce a pensar que aislamientos de cepas de *E.faecium* con CMI de ampicilina de 64 mg/L o menos podrían ser tratadas con éxito con dosis de 18 a 30 g/día de ampicilina combinados con un aminoglucósido (gentamicina o estreptomicina) (194). Sin embargo, existen pocos datos de seguridad acerca del uso de regímenes con altas dosis de β-lactámicos. Estas dosis se han probado con éxito en tratamiento de bacteriemia por VRE no complicada en combinación con gentamicina (244) y también en combinación con quinupristina/dalfopristina (245). Estas

aproximaciones terapéuticas son de utilidad especialmente en pacientes onco-hematológicos debido a que no afectan a la serie blanca hematológica, como sería el caso de linezolid (246).

La combinación de sinergia y acción bactericida de aminoglucósido y un β-lactámico (u otro agente inhibidor de la síntesis de pared celular como la vancomicina) siempre y cuando el microorganismo no exhiba alta resistencia a aminoglucósidos, es el tratamiento estándar de infecciones enterocócicas graves (241).

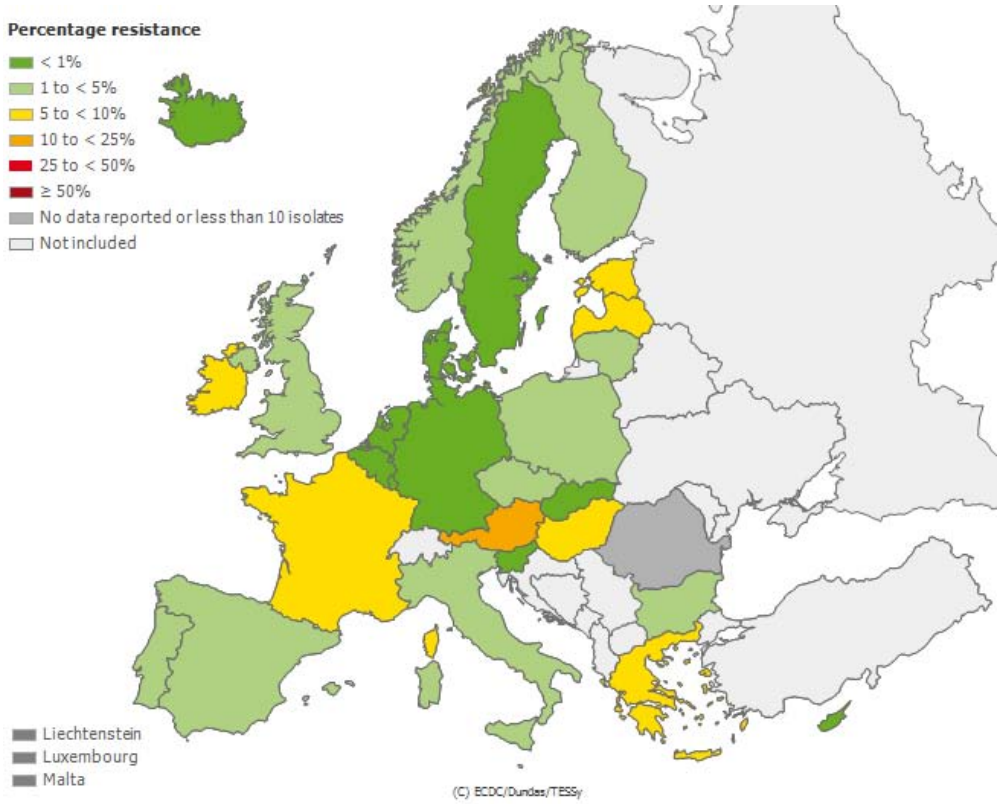
1.3.1.1.Resistencia a β-LACTAMICOS

La resistencia a betalactámicos se encuentra habitualmente en los aislamientos clínicos de *E.faecium* y más raramente en cepas de *E.faecalis*.

La resistencia a β-lactámicos en ***E.faecalis*** se ha descrito raramente y puede ser mediada por la producción de enzimas β-lactamasas (247, 248). Es importante destacar que la presencia de estas enzimas no se puede detectar por los análisis de sensibilidad rutinarios; así pues, se deberían considerar técnicas de detección específicas para su determinación principalmente en casos de infecciones graves por enterococos (como la bacteriemia y la endocarditis) (249). Cabe añadir que se han descrito también

resistencias a ampicilina e imipenem no mediadas por β-lactamasas en *E.*faecalis y parecen estar asociadas a mutaciones del gen *pbp4* (123). A pesar de todo, un estudio multicéntrico y multinacional europeo muy reciente sigue demostrando 100% de sensibilidad a benzilpenicilina y ampicilina (122).

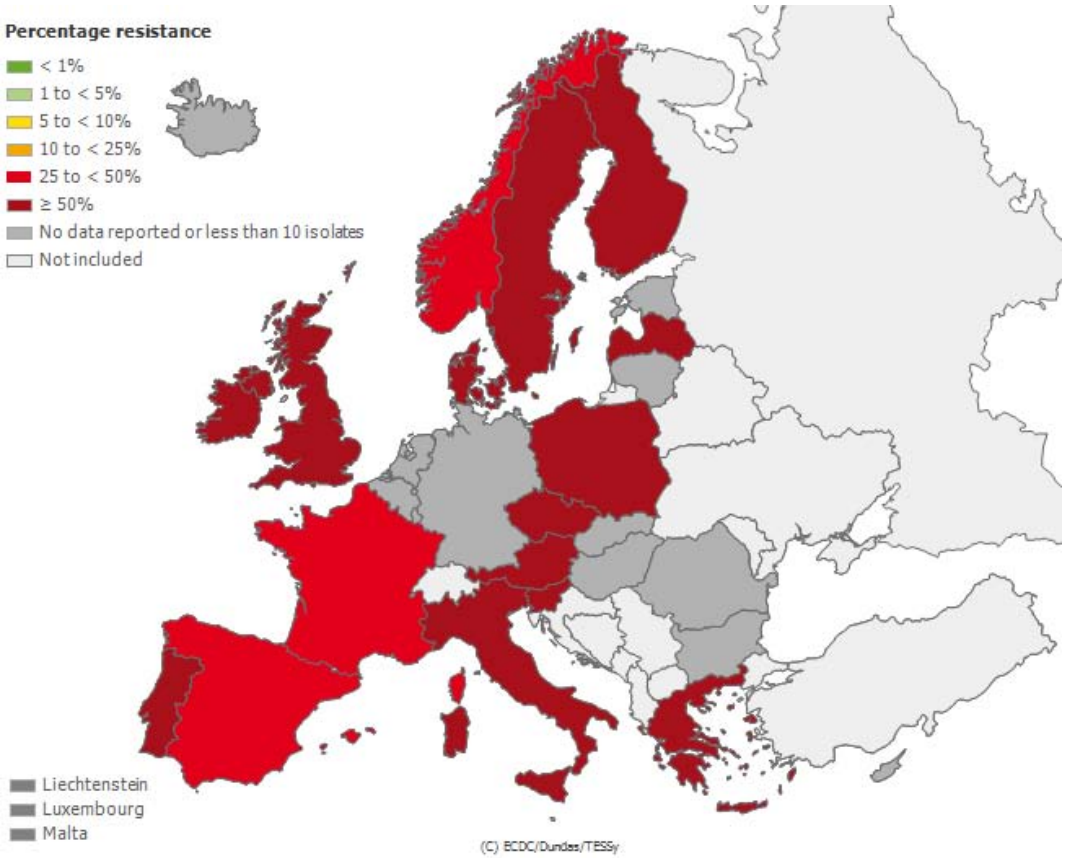
Figura 1. Proporción de aislamientos de *E.faecalis* resistentes a aminopenicilinas del periodo 2000 – 2010.



El estudio del European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-net) muestra la distribución de resistencias a aminopenicilinas por parte de *E.faecalis*, que globalmente podría considerarse baja.

Los mecanismos de resistencia en ***E.faecium*** involucran mutaciones o sobreexpresión del gen PBP5, el cual disminuye la afinidad de las proteínas de unión a penicilina frente a ampicilina (250-253), lo que origina una CMI de ampicilina de más de 256 mg/L en algunas cepas (194). Se ha descrito una cepa de laboratorio de *E.faecium* con resistencia a β-lactámicos por un mecanismo independiente de las PBPs y que está relacionado con la vía de transpeptidación del peptidoglucano (254), aunque en los aislamientos no clínicos se ha descrito este mecanismo más adelante. Datos nacionales de sensibilidad (8, 255)indican un aumento de la resistencia de *E.faecium* a ampicilina. En una de las series, se evidencia que desde el año 1991 hasta el 2000 ha aumentado desde un 18% hasta un 71% (255). En esta serie, se determinó que una cateterización previa urinaria y la exposición previa a betalactámicos eran dos factores de riesgo principales para la resistencia a ampicilina en pacientes con bacteriemia causada por *E.faecium* (255). La resistencia a ampicilina no se relaciona con mortalidad (255), sin embargo, parece ser el paso previo a la adquisición de resistencia a vancomicina (256). Un aspecto preocupante en base a la distribución de resistencia a aminopenicilinas de las cepas de *E.faecium* europeas procedente de los datos del registro EARS-net durante los últimos 10 años.

Figura 2. Proporción de aislamientos de *E.faecium* resistentes a aminopenicilinas del periodo 2000 – 2010.



1.3.1.2.Alta resistencia a aminoglucósidos

La **alta resistencia a aminoglucósidos** (gentamicina o estreptomicina), [HLR] se define como el crecimiento bacteriano a concentraciones de 2000 mg/l de estreptomicina y 500 mg/L de gentamicina en cultivo de agar infusión cerebro-corazón (BHI) o a 1000 mg/L de estreptomicina cuando se utiliza caldo BHI (241, 257-259). La presencia de HLR para tanto gentamicina como estreptomicina evita el efecto sinérgico de esos compuestos en la práctica clínica. La emergencia de HLR fue descrita por primera vez en 1983 (260) y ha ido aumentando desde entonces tanto para *E.faecalis* como para *E.faecium*. Actualmente, la proporción de HLR está repartida equitativamente entre ambas especies (261) aunque alguna serie asiática reporta una mayor proporción a favor de *E.faecium,* un hecho que los autores consideran relacionado con el aumento de incidencia de aislamientos clínicos de *E.faecium* , y en particular del grupo de VRE (169).

Por lo que respecta a *E.faecalis*, a pesar de que un estudio europeo muy reciente sigue demostrando la sensibilidad a benzilpenicilina, ampicilina, linezolid, tigeciclina y daptomicina, hay una alta tasa de resistencias a aminoglucósidos, cosa que los excluye como antibióticos en las terapias combinadas con betalactámicos como

terapia empírica (122). Estos datos coinciden con los expuestos del EARS-net de los últimos 10 años, los datos de HLR para gentamicina son discordantes entre ambas especies, observándose más resistencias en *E.faecalis.*

Otras series reportan ratios de HLR variables. Una serie coreana reciente, describe un 63% de casos de HLR (169). El resto de series sitúan estas resistencias entre un 33 y un 62% (190, 261-264).

Figura 3. Proporción de aislamientos de *E.faecalis* con HLR a gentamicina del periodo 2000 – 2010.

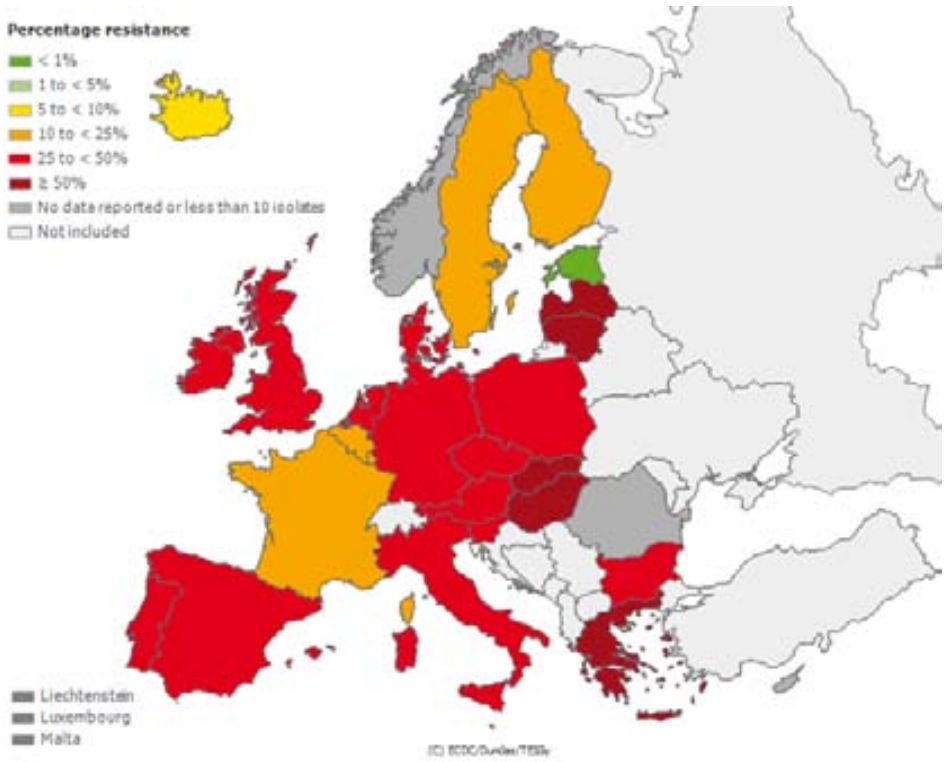
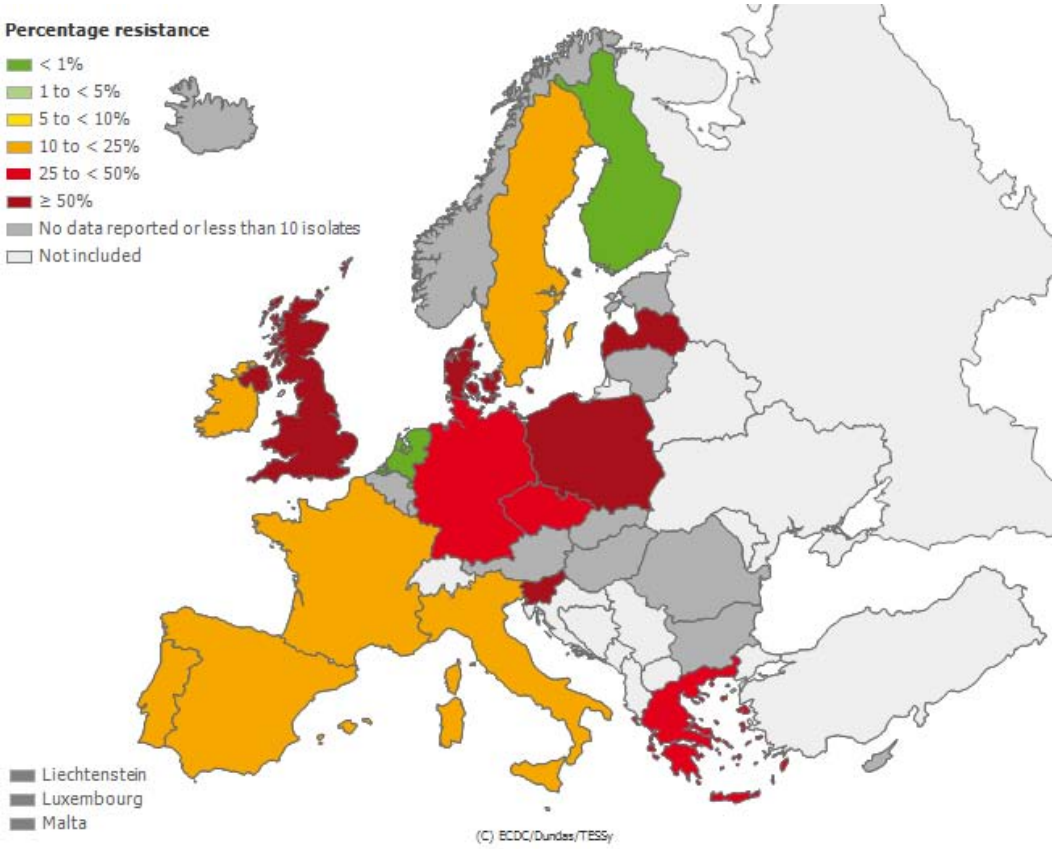


Figura 4. Proporción de aislamientos de *E.faecium* con HLR a gentamicina del periodo 2000 – 2010.



Los factores de riesgo que influencian de manera independiente al desarrollo de HLR son fallo renal crónico, estancia en UCI, uso previo de antibióticos, y la especie *E.faecalis* (264).

Los factores de riesgo relacionados con HLR encontrados en una serie coreana son neutropenia (OR: 6,15 [IC95%: 2,02-18,87]), bacteriemia monomicrobiana (OR: 3,04 [IC95%: 1,50-6,17]), estancia en UCI en el momento del cultivo (OR: 3,44 [IC95%: 1,33-8,91]) y uso previo de cefalosporinas de tercera generación (OR: 3,39 [IC95%: 1,74-6,61])(169).

La HLR para gentamicina está relacionada principalmente por la presencia del enzima modificante bifuncional, AAC (6')-Ie-APH (2")-Ia, que confiere HLR a gentamicina (así como HLR o resistencia al sinergismo con tobramicina, netilmicina, sisomicina, kanamicina, y amikacina, pero no para estreptomicina).

La HLR para estreptomicina puede ser debida a mutaciones en la subunidad 30S (259) y a la presencia de una adenililtransferasa de estreptomicina (260). Así pues, la evaluación de la presencia de HLR es crítica para el tratamiento de todos los aislamientos de enterococos que causen infecciones graves. Cabe destacar que infrecuentes aislamientos de *E.faecalis* y *E.faecium* (y *E.gallinarum*) con CMI de gentamicina por debajo de 500 mg/L (que se describiría como no HLR para gentamicina) puede ser resistente al efecto sinérgico de la combinación antibiótica debido a la presencia del enzima APH (2")-Ic u otros mecanismos aún no claramente identificados. Esta situación debe ser considerada en los pacientes que no respondan apropiadamente a la terapia antibiótica en combinación con gentamicina, es decir, en aislamientos descritos como que no son HLR para este aminoglucósido.

En Japón, el aminoglucósido arbekacina está aprobado para el uso clínico, y este compuesto parece más estable frente a la acción de la enzima AAC (6')-Ie-APH (2")-Ia. También ha sido demostrado que arbekacina exhibe sinergismo in vitro cuando se combina con ampicilina frente al 40% de los enterococos que poseen el enzima

bifuncional (265). Así pues, este compuesto es útil frente a ciertos aislamientos con HLR para aminoglucósidos.

Además de la diseminación de genes de enzimas modificantes de aminoglucósidos, el uso de aminoglucósidos se ve limitado en pacientes críticos debido a la nefrotoxicidad potencial. La combinación de ceftriaxona (o cefotaxima) y ampicilina se ha evaluado recientemente como alternativa (ver siguiente apartado).

Por último, mencionar que no está clara la relación entre HLR y mortalidad, ya que si bien algún estudio objetivó esta relación (261), otros, la mayoría, sólo encontraron como mucho, una relación con una mayor morbilidad en este grupo (169, 190, 264). Parece que los factores relacionados con la mortalidad son inapropiada terapia antibiótica, compromiso hemodinámico y ventilación mecánica (264).

1.3.2. CEFALOSPORINAS

De manera intrínseca, las cefalosporinas tienen actividad débil frente a todas las especies de enterococos. La excepción sería ceftriaxona o cefotaxima en combinación con ampicilina para el tratamiento de endocarditis producida por aislamientos de *E.faecalis* con HLR para todos los aminoglucósidos (266). En un ensayo clínico abierto no randomizado en España, los pacientes con endocarditis por *E.faecalis* fueron tratados satisfactoriamente (tasa de curación clínica a los 3 meses del 67,4%) con la combinación de ceftriaxona (2 g cada 12 horas) y ampicilina (2 g cada 4 horas), 6 semanas si los aislamientos exhibían HLR para aminoglucósidos o intolerancia o toxicidad a ellos (266). La justificación que llevó al desarrollo de este ensayo fue la observación de que bajas concentraciones de una aminopenicilina puede llegar a saturar parcialmente las PBP de bajo peso molecular 4 y 5, pero no la PBP-2 ni la PBP-3, los cuales entonces podrían participar activamente en la síntesis de la pared celular. La adición de cefotaxima (o ceftriaxona) podría producir una saturación total de PBP-2 y PBP-3, produciendo el efecto sinérgico bactericida (267) en *E.faecalis* (este efecto no se observa en aislamientos clínicos de *E.*faecium).

Ceftobiprole y ceftarolina son ejemplos de una nueva generación de cefalosporinas con afinidad aumentada a PBPs para

muchas especies resistentes (principalmente PBP-2a por SARM), lo cual representa relativamente una cierta actividad frente a aislamientos de *E.faecalis* (pero no *E.faecium* resistente a ampicilina) (268). Ceftobiprole tiene buena actividad frente a cepas de *E.faecalis* productoras de betalactamasas y VRE. Además, ceftobiprole ha exhibido sinergismo con aminoglucósidos frente aislamientos seleccionados de *E.faecalis,* y mostró una actividad comparable a la de ampicilina en un modelo de peritonitis en rata in vivo (268).

1.3.3. GLUCOPÉPTIDOS Y LIPOGLUCOPÉPTIDOS

Los glucopéptidos que actualmente se usan en la práctica clínica para tratar infecciones por enterococos son vancomicina y teicoplanina. El mecanismo de acción de estos compuestos incluye la inhibición de los últimos pasos de la síntesis de peptidoglucanos de la pared celular, concretamente se trata de los pasos que involucran la transglicosilación y la transpeptidación de las unidades de pentapéptidos. Los glucopéptidos han sido principalmente utilizados para el tratamiento de *E.faecium* resistentes a β-lactámicos. Sin embargo, en la actualidad, el aumento de la prevalencia de la resistencia a vancomicina ha reducido el uso clínico de estos compuestos frente a enterococos (ver siguiente subapartado).

Oritavancina (también denominada formalmente como LY333328), es un glucopéptido semisintético derivado de la cloroeremomicina con una potente actividad bactericida dosis-dependiente frente a enterococos, incluyendo VRE con CMI entre 1 y 2 mg/L (269, 270). Este antibiótico comparte un mecanismo de acción similar con los glucopéptidos; adicionalmente, parece que produce despolarización de la membrana celular, lo cual aumenta su actividad bactericida (271). Los ensayos clínicos iniciales que evaluaron oritavancina en infecciones en humanos han mostrado que este antibiótico es seguro y que cumple el criterio de no-inferioridad frente a los comparadores (272, 273). Un estudio muy reciente evidenció una muy buena actividad *in vitro* de oritavancina frente a cepas de VRE (274).

Telavancina es un derivado de vancomicina y parece que tiene actividad limitada frente a enterococos resistentes a glucopéptidos con CMI90 para *E.faecalis* resistente a vancomicina y *E.faecium* resistente a vancomicina entre 4 y 16 mg/L y 2 y 16 mg/L, respectivamente (aunque las CMIs son inferiores a las de vancomicina)(275).Estudios fase III (276) han mostrado que este compuesto podría ser útil en el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas en las cuales participan VSE.

1.3.3.1.Resistencia a glucopéptidos

Los VRE, como se ha comentado anteriormente, representan uno de los problemas más importantes en Estados Unidos. Los VRE, se describieron por primera vez en 1986 en Reino Unido y Francia (277-279), se trataba de cepas que albergaban el transposón *vanA,* y que poco después aparecieron en EE.UU. (128). En este país, los VRE se convirtieron rápidamente en endémicos y pasaron a los hospitales (280, 281), mientras que el transporte fecal era casi indetectable en la comunidad (282). Actualmente, un estudio reciente del Centers of Diseases Control and Prevention (CDC) del gobierno norteamericano, indicó que aproximadamente el 80% de cepas de *E.faecium* son resistentes a vancomicina frente a sólo el 6,9% de las cepas de *E.faecalis* (111).Por el contrario, en Europa, los brotes nosocomiales de VRE eran poco frecuentes a pesar de los grandes reservorios de este microorganismo detectados en la comunidad entre la población sana. Los reservorios europeos en la comunidad fueron presuntamente generados por el uso de avoparcina, un antibiótico glucopéptido, como promotor de crecimiento en el ganado (283, 284). Tras la prohibición en el año 1997 del uso de avoparcina en Europa, la prevalencia de VRE en heces disminuyó, por lo menos en algunos países, mientras que la prevalencia de infecciones en humanos debido a VRE permaneció baja al menos durante unos pocos años (285). Sin embargo, desde el año

2000, las tasas de VRE en aislamientos clínicos han aumentado y alcanzado su punto máximo en algunos países europeos, mientras que la resistencia a glucopéptidos había declinado en los reservorios no-hospitalarios (286). Este cambio inesperado todavía no tiene una explicación clara. Sin embargo, se considera que la adquisición de la resistencia a vancomicina por una subpoblación diferente que consiste en cepas resistentes a ampicilina y adaptadas al medio hospitalario ha sido el punto clave en la difusión exitosa de VRE en hospitales y la subsiguiente diseminación de resistencia a vancomicina entre la población de *E.faecium* nosocomiales. Esta secuencia de hechos, ya se ha consumado en los EE.UU de América (252, 287). Estudios moleculares epidemiológicos han demostrado que esta subpoblación pertenece a un complejo clonal (CC) particular, designado como CC17 (120, 128), delineado por escritura de la secuencia de ADN [multilocus sequence typing (MLST)] y análisis filogenético. Los clones que pertenecen al linaje CC17 representan un grupo de microorganismos que tienen una especial capacidad de diseminación en el medio hospitalario, y son mayoritariamente caracterizados por resistencia a ampicilina y fluoroquinolonas (128, 288), y poseen una isla de patogenicidad que alberga los genes de virulencia *esp* y hyl_{Efm}, que codifican para una proteína de superficie enterocócica y una hialuronidasa, respectivamente y un gen que codifica a la proteína de unión a colágeno, *acm* (73, 85, 289) (ver apartado de factores de virulencia, comentado más arriba). Este linaje ha aumentado su

incidencia en los últimos 20 años en relación a infecciones nosocomiales (14). Parece ser que el hecho de tener una densidad alta de VREfm intestinales es un factor muy determinante en el aumento de la incidencia de infecciones por parte de estos (290). A consecuencia de todo, algunos países han establecido programas "centinela" para el control de la emergencia de VRE, como es el caso de Francia (291, 292).

En un estudio muy reciente en Suecia, se evidenció una alta tasa de VRE en lodos de depuradoras, un dato preocupante y de potencial daño a humanos debido a la gran facilidad de transmisión de resistencia a vancomicina entre especies (293). De hecho, se ha sugerido una transmisión de VRE interhuéspedes entre cerdos y humanos en Europa, de cepas que contienen el transposón *Tn1546* (294).

Cabe decir que se ha evidenciado en brotes locales de VRE que tendían a ser de origen policlonal cosa que sugiere que aparte de adaptarse al medio hospitalario, los VRE tienen determinantes de resistencia altamente móviles capaces de expandirse entre las cepas adecuadas (295-297).

En el caso de *E.faecalis* los complejos clonales 2 y 9 (CC2 y CC9) podrían ser considerados de alto riesgo para su adaptación al medio hospitalario puesto que contienen loci que codifican resistencias a vancomicina y gentamicina, que producen betalactamasas, y que contienen islas de patogenicidad (132, 298).

La importancia de la resistencia frente a glucopéptidos radica sobretodo a que se suma a la resistencia natural (intrínseca) que tienen los enterococos frente a múltiples antibióticos (aminoglucósidos, clindamicina, cotrimoxazol, cefalosporinas, etc.) y a la sensibilidad disminuida frente a penicilinas, carbapenémicos y quinolonas entre otros (151). Los brotes nosocomiales producidos por VRE están relacionados con mayor frecuencia con *E.faecium* (299). Sin embargo, recientemente se ha demostrado un incremento de VRE relacionado con *E.faecalis* en EE.UU. concretamente en la zona con mayor prevalencia de *S.aureus* resistente a vancomicina, posiblemente por transferencia horizontal del complejo de genes *vanA* (300). Previamente, se había descrito un caso de un paciente al que se aisló un VRSA resultado de la transmisión de un transposón de VRE a un MRSA (301). Estudios recientes de aislamientos clínicos, en EE.UU. y Canadá han revelado una tasa del 32% de VRE (302, 303).

Por fortuna, este problema tiene hasta el momento poca relevancia en Europa en general aunque el ratio de enterococos resistente a vancomicina no es uniforme en todo el continente. Según el estudio de la *European Antimicrobial Resistance Surveillance System* (EARSS), en el año 2007(120), en 6 países (Alemania, Grecia, Irlanda, Israel, Eslovenia y Turquía) ha ido aumentando significativamente en los últimos 6 años como resultado de brotes institucionales. Sin embargo, según la misma fuente (120), se observa un descenso de la resistencia a vancomicina en Croacia, Portugal y Reino Unido, fruto

posiblemente de las políticas de control antibiótico instauradas. En el EARSS del año 2010, se observa que Grecia, Reino Unido, Alemania e Italia, mostraron tendencias a disminución de casos de VRE, siendo sólo estadísticamente significativos en Grecia e Italia. El mapa continúa siendo muy heterogéneo, donde so observa en Irlanda, la tasa más alta de VRE (38,7%) y cinco países con resistencias entre el 10-25%, donde se encuentran Reino Unido, Portugal, Grecia y Letonia. En el polo opuesto, países como Suecia, Chipre, Estonia, Bulgaria, Finlandia, Malta, Rumania y Holanda, tienen tasas de VRE de menos del 1%. Así pues, la gran mayoría de países tienen una tasa por debajo del 10% y España por debajo del 5%. Según el estudio EARS-net del 2008 (120), en España la resistencia a glucopéptidos en *E.faecalis* es inferior al 1% y en *E.faecium* entorno al 3%. Ha habido dos grandes brotes clonales causados por vanB *E.faecium* en diferentes ciudades del noroeste peninsular entre los años 2004 y 2006 (304-306). Los aislamientos representativos de la mayoría de cepas involucradas en estos brotes pertenecían a tipos clonales epidemiológicos de *E.faecalis* y *E.faecium* (VREfm: CC17 y VREfs: CC2 y CC9) (143). En la última actualización, se observa un pequeño incremento del 2,6% como resultado de brotes contemporáneos (15, 307).

A pesar de la baja prevalencia de VREfm en España, ha habido un aumento importante de *E.faecium* resistente a altas dosis de ampicilina, aumentando del 49% en 2001 al 73% en 2006

(EARRS)(120). Estas cepas, podrían facilitar en un futuro un aumento de VREfm (15, 305). Estas cifras se alejan de las observadas en Portugal o en el Reino Unido (estudio EARSS).

Figura 5. Proporción de aislamientos de E.faecalis resistentes a vancomicina en los años 2000 a 2010.

Figura 6. Proporción de aislamientos de E.faecium resistentes a vancomicina en los años 2000 a 2009.

En el estudio de Vigilancia de Resistencia a Antimicrobianos (VIRA) de 2006 sólo se detectaron 2 aislamientos de *E.faecium* resistentes a ambos glucopéptidos (fenotipo *VanA*) procedentes de diferentes hospitales que eran sensibles a linezolid, tetraciclina y cloranfenicol (308). La multirresistencia, más común en *E.faecium*, incluye a Q/P (más del 50% de las cepas exhiben resistencia intermedia o alta a este compuesto según dicho estudio), gentamicina (más del 20% de los aislados tiene alto nivel de resistencia), eritromicina y gentamicina (más del 80% son resistentes a ambos antibióticos).

La genética de la resistencia a glucopéptidos en enterococos es compleja y a ello se le suma que la resistencia puede ser transferida mediante plásmidos y transposones conjugativos. Se basa fundamentalmente en la acción coordinada de varios genes que controlan la síntesis de un peptidoglucano atípico que carece de los residuos D-ala-D-ala (la diana farmacológica de los glucopéptidos) y donde una ligasa específica sintetiza D-alanina-D-lactato ó D-alanina-D-serina en su lugar, residuos que poseen poca afinidad por los glucopéptidos (309).

La resistencia adquirida a glucopéptidos está mediada por varios mecanismos, denominados en función del gen codificante de la ligasa: *vanA, vanB, vanD, vanE,* vanG y *vanL*. En la práctica, la resistencia a glucopéptidos se debe fundamentalmente a la presencia de los genes *vanA* (alto nivel de resistencia a vancomicina [CMI de 64 a >1024 mg/L] y teicoplanina [CMI de 16 a 512 mg/L]) y *vanB* que a la vez son los más prevalentes tanto en EE.UU. como en Europa y que son más frecuentemente detectadas en *E.faecium* (310, 311). El reservorio en humanos de los tipos de resistencia *vanA* y *vanB* es *E.faecium* (128, 311). Así pues, los mayores ratios de VRE en algunos países europeos se deben al aumento de la prevalencia de VREfm. La resistencia a ampicilina y vancomicina de VREfs todavía es rara (EARSS). En el caso de las cepas portadoras de *vanB* (nivel de resistencia menor sólo a vancomicina [CMI de 4 a >32 mg/L] y sensibilidad a teicoplanina [CMI=0,5 ó 1mg/L]) se ha descrito la

selección de resistencia a teicoplanina durante el tratamiento con glucopéptidos (312). El gen *vanC* se relaciona con un bajo nivel de resistencia a vancomicina y es un gen intrínseco (no adquirido) y no transferible de *E.gallinarum* y *E.casseliflavus/flavescens*, en los que se encuentran las variantes *vanC1* y *vanC2/C3*, respectivamente (310, 313).

El gen *vanA* se encuentra en el transposón *Tn1546* o en elementos relacionados (denominados *Tn 1546-like*) (314, 315). El transposón *Tn1546* suele localizarse en plásmidos, lo que facilita su diseminación e incluso se ha demostrado transferencia de enterococos a *S.aureus* (301). También se ha sugerido transmisión de este transposón entre cerdos y humanos en Europa (294, 316). En España, se describió un brote nosocomial de cepas que contenían gen *vanA,* en concreto, *E.faecalis* resistentes a glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) (317).

El gen *vanB* reside habitualmente en *Tn1547*, un transposón compuesto, o en *Tn5382*, un transposón conjugativo (315, 318). Este último se suele insertar cerca del gen PBP5 (que confiere resistencia a penicilina), lo que ayuda a explicar la transferencia simultánea de resistencia a vancomicina y ampicilina en cepas de *E.faecium* (319). Un elemento relacionado, el transposón *Tn1549* (o Tn5382) se ha encontrado insertado en un plásmido conjugativo de respuesta a feromonas similar a pAD1 (315). Como se comentó anteriormente, los VRE pueden contener islas de patogenicidad que codifican varios

factores de virulencia como *esp* (proteína de superficie de enterococos) (86, 289).

En *E.faecium*, además está empezando a adquirir importancia en nuestro país (al igual que en otros países europeos y asiáticos) el mecanismo mediado por el gen *vanB2* (bajo nivel de resistencia a vancomicina, CMIs de 16-32 µg/ml y sensibilidad a teicoplanina, CMI de 0,5 µg/ml) (320). Este gen insertado en el transposón *Tn5382* es en el que también está presente en el gen que codifica la PBP5 anómala (responsable de la resistencia a ampicilina), el gen *ermB* que confiere resistencia a eritromicina así como diferentes genes que codifican la síntesis de distintas enzimas modificadoras de aminoglucósidos. Los posibles procesos de selección podrían explicar el incremento de este tipo de aislados.

Tabla 5. Resistencia de vancomicina en enterococos (adaptada de (310, 321))

Resistencia adquirida							Resistencia intrínseca
Fenotipo	VanA	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanC
CMI (mg/L) vancomicina	16-1000	4-32(-1000)	64-128	8-32	16	8	2-32
CMI (mg/L) teicoplanina	(4-) 16 – 512	0,5-1	4-64	0,5	0,5	S	0,5-1
Expresión	Inducible	Inducible	Constitutiva	Inducible	Inducible	Inducible	Constitutiva /inducible
Localización (plásmido ó cromosoma)	P/C	P/C	C	C	C	C ?	C
Transferible conjugación	+/-	+/-	-	-	+	-	-
Distribución	*E.faecium* *E.faecalis* *E.durans* *E.hirae* *E.gallinarum* *E.casseliflavus* *E.raffinosus* *E.avium* *E.mundtii*	*E.faecium* *E.faecalis* *E.durans* *E.gallinarum*	*E.faecium* *E.faecalis* *E.raffinosus*	*E.faecalis*	*E.faecalis*	*E.faecalis*	*E.gallinarum: vanC1* *E.casseliflavus: van C2/3*

En la mayoría de los casos en los que se ha estudiado la epidemiología molecular de los VRE se ha observado que muchos de los aislados de un mismo brote están relacionados clonalmente (128, 256). En todo caso, y dada la facilidad de transmisión de los elementos genéticos implicados en la resistencia a glucopéptidos, también se ha documentado en un mismo centro la existencia de múltiples cepas. Probablemente los vehículos más importantes para la transmisión de VRE son las manos del personal sanitario y el instrumental médico

contaminados; la transmisión interhospitalaria se relaciona con el ingreso de pacientes con colonización intestinal (20, 299).

De entre los factores de riesgo relacionados con la adquisición de VRE, el de mayor peso podría ser la presión selectiva ejercida por la propia vancomicina(37, 46, 48, 160), de cefalosporinas de tercera generación y de anaerobicidas (322). El empleo de estos compuestos en pacientes que ya están colonizados en el intestino por VRE contribuye a mantener y aumentar la densidad de la colonización (53).

El resto de factores de riesgo de adquisición de VRE, se comentan en el apartado de bacteriemia.

Las opciones terapéuticas frente a los VRE son muy limitadas, aunque teicoplanina es activa *in vitro* frente a algunos fenotipos, como se ha indicado previamente, no se recomienda su empleo para el tratamiento de los VRE, dado el riesgo de selección de mutantes resistentes durante el tratamiento (312). De los antimicrobianos de uso clásico, se han empleado sobretodo cloranfenicol y tetraciclinas (323). Entre los nuevos compuestos potencialmente útiles se incluyen tigeciclina, linezolid, quinupristina/dalfopristina (activa sólo frente a *E.faecium*) y daptomicina que se comentarán posteriormente en apartados específicos. Aunque parece que el adviento de estas moléculas nuevas, en concreto de linezolid y Q/D no impacta en los resultados clínicos de los tratamientos de bacteriemias por VRE (167).

1.3.4. DAPTOMICINA

Se trata de un antibiótico lipopéptido que fue aprobado en EEUU por la FDA en septiembre de 2003 para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas incluyendo *E.faecalis* sensible a vancomicina, y en 2006, recibió una indicación adicional que incluía bacteriemia por *S.aureus* (incluyendo SARM) y endocarditis derecha. Para todos las especies de enterococos, incluyendo los VRE, el punto de corte de sensibilidad para daptomicina según el CLSI es de ≤4 mg/l (324).

El tratamiento de infecciones causadas por *E.faecium* (si sensible por antibiograma) o por VRE son indicaciones no aprobadas para daptomicina, aunque en ocasiones se utiliza como fuera de indicación cuando no se dispone de alternativas (325). Otro factor que determina su uso es la gran actividad *in vitro* sobre VRE (99,98% frente *E.faecalis* y 99,68% frente *E.faecium*) evidenciado en un estudio reciente (326).

En el caso de bacteriemias por VRE, se evaluaron 30 pacientes donde el 80% alcanzaron la curación microbiológica tras el tratamiento con daptomicina y el 59% de curación clínica (168). Un estudio retrospectivo, evaluó el uso de daptomicina frente a bacteriemias por *E.faecalis* y *E.faecium* objetivando curación clínica en el 90% (35/39) y en el 87% (104/120) respectivamente (327). Otro estudio evaluó 9 pacientes trasplantados de médula ósea y neutropenia grave e

infección bacteriémica por enterococos, objetivando 4 (44,4%) pacientes con curación clínica y microbiológica (328). Otros casos clínicos también han demostrado el tratamiento exitoso de daptomicina en pacientes no-neutropénicos con bacteriemia (329). En un estudio reciente que evaluó la terapia de bacteriemia por VRE en pacientes trasplantados de médula ósea se observó un éxito clínico en casi el 80%, en pacientes tratados con linezolid o daptomicina (330).

Por otro lado, parece ser que el aumento de dosis (>6mg/kg) de daptomicina en infecciones por cepas de VRE con distintos valores de CMI, no influye en el resultado microbiológico (331).

In vitro, daptomicina exhibe rápidamente una actividad bactericida concentración dependiente frente a enterococos, e *in vivo*, la ratio de la AUC (fármaco libre)/CMI parece ser el mejor predictor de éxito clínico (332). La actividad de daptomicina *in vivo* parece que está afectada por su gran afinidad de unión a la albúmina (del 90% al 94%), y la fracción libre podría ser crucial para el tratamiento de infecciones enterocócicas bacteriémicas cuando se requiera actividad bactericida, lo que conduce a la hipótesis de que una dosis más alta (8-10 mg/kg día) podría ser beneficiosa (ver esquemas de tratamiento anteriores).

El 9,5% (20/211) de los pacientes tratados con daptomicina para bacteriemia enterocócica experimentaron efectos adversos (327). Se correspondían a 28 efectos adversos de los cuales 8 fueron graves

(pancitopenia, colitis por *Clostridium*, urticaria, nefritis intersticial, sobreinfecciones).

Las terapias en combinación de antibióticos que incluyen daptomicina se han utilizado en el caso de infecciones enterocócicas recalcitrantes. Por ejemplo, el fracaso de tratamiento de endocarditis por *E.faecium* en monoterapia fue superado por una combinación de altas dosis de daptomicina (8-10 mg/kg día), altas dosis de ampicilina, y gentamicina (333). De manera similar, la combinación de daptomicina, gentamicina y rifampicina se ha utilizado con éxito para tratar un caso de endocarditis de válvula protésica causada por un aislamiento de *E.faecium* resistente a vancomicina y que había fracasado con linezolid (334). Otra combinación adicional anecdótica utilizada en el tratamiento de endocarditis causada por una cepa de *E.faecium* multirresistente (incluyendo HLR para aminoglucósidos) fue la combinación de daptomicina (6 mg/kg cada 48h) y tigeciclina (335). Hay otros dos casos descritos en los que se ha utilizado esta combinación con éxito (336, 337).

Dos estudios recientes comparativos entre daptomicina y linezolid en el tratamiento de bacteriemia por VRE no encontraron diferencias en cuanto a resultados clínicos (192, 193), aunque estos estudios eran retrospectivos. En cambio, daptomicina junto con minociclina, son los antibióticos más activos frente VREfm en biopelículas, comparados con linezolid (84).

1.3.4.1.Resistencia a daptomicina

Un estudio europeo reciente ha demostrado una alta sensibilidad de los enterococos a daptomicina (122). Sin embargo también se han descrito resistencias (125, 338-341). Incluso un estudio reciente alerta sobre el incremento de resistencias a daptomicina en pacientes con cáncer y sin exposición previa al antibiótico.(342) Así pues, sería prudente un estudio de sensibilidad previo al inicio de tratamiento con daptomicina.

Recientemente, se ha descrito la base genética de la adquisición de resistencia a daptomicina *in vivo* y están implicadas en su desarrollo mutaciones de proteínas relacionadas con la respuesta de percepción de stress ("stress-sensing") de la envoltura celular a antibióticos (como la LiaF) y mutaciones en enzimas responsables del metabolismo fosfolipídico en la membrana celular [en concreto la glicerofosforil-diesterfosfodiesterasa (GdpB)] (343, 344). La adquisición de resistencia entre los *Enterococcus spp.* está mediada por transposones transferibles o plásmidos que codifican los denominados "casetes de resistencia" (345, 346) y este puede ser un mecanismo plausible de co-tranferencia de resistencia en enterococos resistentes a daptomicina.

1.3.5. LINEZOLID

Linezolid es un miembro de las oxazolindionas y ha sido introducido en la práctica clínica para combatir las infecciones causadas por microorganismos Gram-positivos multirresistentes, especialmente los enterococos y estafilococos resistentes a vancomicina (347). Está aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones por VREfm, incluyendo casos con concurrencia de bacteriemia, infecciones de de la estructura de la piel, y neumonía nosocomial causado por cepas sensibles de bacterias gram positivas. Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo del ensamblaje del complejo funcional de iniciación de la síntesis proteica a través de su unión a la subunidad ribosomal 50S, y así previniendo la traducción de la secuencia de mRNA (347).

En un programa de uso compasivo de linezolid (previa a su comercialización) se objetivo una ratio de curación clínica en pacientes con infección por VRE del 81% (348).

La eficacia de linezolid frente a enterococos (incluyendo VRE) ha sido evaluada en diferentes ensayos clínicos y en un reciente metaanálisis (349).

En el caso de endocarditis, se pueden encontrar en la literatura reportes controvertidos acerca de los resultados clínicos de estos

pacientes debido a que el antibiótico ha sido utilizado cuando otras opciones recomendadas habían fracasado o cuando se trataba de resistencias o alergias a agentes aprobados. En un análisis de intención de tratar en 22 pacientes con endocarditis por VRE tratados con linezolid en uso compasivo, la curación clínica se alcanzó sólo en 10 (45%) de los pacientes. Por el contrario, linezolid fue utilizado como agente único en el tratamiento de cinco pacientes con endocarditis causado por *E.faecalis* (tres eran resistentes a vancomicina) y cuatro por *E.faecium* (todos resistentes a vancomicina). El total de curación o mejoría clínica fue del 78% (7 de 9 pacientes), con la aparición de trombocitopenia en el 33% de los pacientes. Cabe destacar, que la *American Heart Association* (AHA) recomienda linezolid como uno de los dos fármacos que pueden utilizarse en primera línea frente a la endocarditis causada por *E.faecium* resistente a β-lactámicos, glucopéptidos y aminoglucósidos (350) (evidencia, sin embargo, en la categoría de "opinión de expertos"). Se sugiere que linezolid debería ser utilizado con precaución en el tratamiento de endocarditis causada por VRE y sólo cuando las combinaciones de β-lactámicos y aminoglucósidos, altas dosis de daptomicina o daptomicina más aminoglucósido no puedan ser utilizadas, debido a resistencia, toxicidad o fracaso terapéutico. En pacientes alérgicos a β-lactámicos, se debería considerar la desensibilización en el caso de infecciones graves debidas a *E.faecalis*.

Linezolid ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de meningitis enterocócica causada por diferentes especies debido a su perfil farmacocinético favorable, pero no se han llevado a cabo ensayos clínicos por la escasez de casos (351, 352).

Debido a la incidencia de toxicidad hematológica durante el tratamiento con linezolid, se desaconseja su uso en pacientes con neutropenia moderada o grave (246).

Un estudio reciente comparativo, de diseño retrospectivo, entre daptomicina y linezolid en el tratamiento de bacteriemia por VRE no encontró diferencias en cuanto a resultados clínicos (193). Otro estudio contemporáneo, tampoco encontró diferencias de eficacia (mortalidad y respuesta microbiológica) entre el tratamiento de bacteriemia por VREfm con linezolid comparado con Q/D (353). Previamente, Raad *et al.* observaron resultados similares en pacientes con cáncer (354). Otro estudio encontró que el grupo de linezolid tenía más supervivencia aunque esta conclusión podía estar influenciada por el hecho de que este grupo incluyó pacientes con menos trasplantes, APACHE favorable y menos disfunción renal grave (167). De hecho, cuando se efectuó el ajuste por la gravedad de la enfermedad, las diferencias de mortalidad se perdieron.

1.3.5.1.Resistencia a linezolid

La resistencia a linezolid se ha descrito por la propagación horizontal de especies determinadas relacionadas con brotes de cepas resistentes a este antibiótico (124, 355, 356). El mecanismo común de resistencia involucra mutaciones del dominio central de ciclo V del 23s rRNA (357-359). La mutación G2576T (numeración del gen de *E.coli* 23S rRNA) se encuentra comúnmente en cepas resistentes y otras mutaciones (G2505A, G2512T, G2513T, C2610G) también se han encontrado en cepas mayoritariamente in vitro (358, 359). Las mutaciones del rRNA parecen interferir en la interacción de la oxazolidinona con su diana en el núcleo del centro del ribosoma de la peptidil-transferasa (358). Las especies *E.faecalis* y *E.faecium* tienen 4 y 6 copias de los operones de rRNA, respectivamente, y el aumento de la CMI a linezolid se ha asociado con el número de genes mutados rRNA (360) en los que la recombinación homóloga puede jugar un papel crucial. Estudios en el tracto gastrointestinal de ratones gnotobióticos indican que la dosis y duración de la exposición de linezolid influye directamente en el número de genes mutados rRNA. La resistencia no mutacional a linezolid ha sido caracterizada en aislamientos clínicos de estafilococos procedentes de animales y humanos. La resistencia está mediada por la presencia del gen designado como *cfr* (resistencia a cloranfenicol-florfenicol), el cual originalmente estaba descrito en un plásmido de un aislamiento animal

de *Staphylococcus sciuri* y codifica para una enzima capaz de metilar la posición A2503 del 23S rRNA de los ribosomas bacterianos. Se ha postulado que el gen *cfr* puede haber sido transferido de los enterococos a un aislamiento clínico humano de SARM (361, 362).

El principal factor de riesgo para desarrollar resistencia a linezolid es la duración de tratamiento con este antibiótico (363-365). De hecho, se ha demostrado un aumento de los enterococos con resistencia a linezolid o sensibilidad intermedia en paralelo al consumo de linezolid (366) y durante el tratamiento (367, 368). Otros autores, no llegaron a esta conclusión y achacaron la causa a la transmisión horizontal (369). Los factores de riesgo de adquisición de cepas resistentes a linezolid incluyen la enfermedad vascular periférica, NPT, y la administración previa de piperacilina-tazobactam, cefepima, o ambos.

Un estudio reciente concluyó que los pacientes con aislamiento de enterococos resistentes a linezolid se relaciona con un aumento del consumo de recursos hospitalarios ya que aumenta la duración de cultivos positivos, traslados a UCI, procedimientos quirúrgicos, y ECG en comparación a aquéllos en los que se aíslan enterococos sensibles a linezolid (370).

1.3.6. TIGECICLINA

Tigeciclina es un antibiótico de amplio espectro derivado de la minociclina y que está aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones complicadas de piel(371), partes blandas e infecciones abdominales(372) y neumonía adquirida en la comunidad(373) causadas por microorganismos sensibles, incluyendo *E.faecalis* sensible a vancomicina. De hecho, tigeciclina ha demostrado una actividad intrínseca más alta *in vitro* comparada con otros antibióticos frente a *E.faecalis* (CMI90=0,25mg/L) (374). Actúa inhibiendo la síntesis proteica interaccionando con la subunidad ribosomal 30S (375).Se piensa que debido a su larga semivida, efecto postantibiótico, y la difusión homogénea dentro de la vegetación cardíaca podrían potenciar la actividad *in vivo* del compuesto frente a enterococos en las vegetaciones valvulares, aunque sólo se dispone de datos procedentes de modelos animales (376). Sin embargo, no existe datos clínicos que justifiquen el uso en monoterapia de tigeciclina en endocarditis enterocócica u otras infecciones bacteriémicas. En el ensayo clínico de Florescu *et al.* que estudió pacientes con infecciones por VRE hubo un único paciente clínicamente evaluable con bacteriemia por este microorganismo tratado con tigeciclina que se curó(377). Por otra parte, existen preocupaciones sobre el uso de tigeciclina en el tratamiento de infecciones endovasculares debido a las

bajas concentraciones en suero alcanzadas con las dosis recomendadas, debido a su gran volumen de distribución y el efecto bacteriostático del antibiótico frente a algunas bacterias, incluidos los enterococos (378). En esta línea, recientemente, ha habido un caso clínico publicado en la que se describe el fracaso de tigeciclina en el tratamiento de una bacteriemia por *E.faecalis* sensible (CMI=0,064 mg/l) (379). Este caso pone de manifiesto que a pesar de tener la evidencia de sensibilidad *in vitro* esto puede no traducirse en una eficacia *in vivo*, situación que se ha observado con este antibiótico al tratar otro tipo de infecciones como las causadas por *Stenotrophomonas maltophilia* (380).

Además, se ha descrito la emergencia de resistencia a tigeciclina durante la terapia en un aislamiento de *E.faecalis* de orina de un paciente que estaba recibiendo tratamiento por una infección respiratoria por *Stenotrophomonas maltophilia* (126), pero el mecanismo de resistencia es desconocido.

Otro caso más reciente, el segundo en la literatura de *E.faecalis* resistente a tigeciclina (49) y sensible a ampicilina y vancomicina, lanza una hipótesis que relaciona el uso prolongado de inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol, y la resistencia a tigeciclina. De alguna manera, podría ser que la reducción de potencial de la membrana bacteriana alteraría la sensibilidad antibiótica de la cepa (49).

Otra posible utilidad de tigeciclina sería en las infecciones por enterococos con la implicación de biopelículas, como podrían ser las bacteriemias relacionadas con catéter (381), pero también en otro tipo de infecciones como las relacionadas con dispositivos biliares y gastrostomías e infecciones del tracto urinario relacionadas con cateterización. Un modelo animal demostró el beneficio potencial de tigeciclina en la prevención de infecciones enterocócicas relacionadas con dispositivos uretrales (382). Un estudio reciente, además, demostró *in vitro* que concentraciones subinhibitorias de tigeciclina eran capaces de interferir en el desarrollo de biopelículas por *E.faecalis* (383).

Tigeciclina podría tener utilidad clínica en combinación con otros antibióticos a raíz de casos clínicos publicados. Un ejemplo sería la combinación utilizada para el tratamiento de endocarditis causada por una cepa de *E.faecium* multirresistente (incluyendo HLR para aminoglucósidos) con daptomicina (6 mg/kg cada 48h) y tigeciciclina (335). Hay otros dos casos descritos en los que se ha utilizado esta combinación con éxito (336, 337). De todas maneras, se necesitan ensayos clínicos prospectivos que apoyen este uso.

1.3.7. QUINUPRISTRINA-DALFOPRISTINA (Q/D)

Q/D es la combinación parenteral y semisintética de estreptograminia tipo A (dalfopristina) y tipo B (quinupristina) actúa inhibiendo la síntesis proteica a nivel de la subunidad ribosomal 50S(384). Fue el primer antibiótico aprobado por la FDA en el 1999 para el tratamiento de las infecciones por VRE (241). Es importante destacar que Q/D no es activa frente a *E.faecalis* debido a la presencia de la proteína homóloga ATP-binding cassette (ABC) designada como *Lsa*(385), que seguramente actúa a través de una bomba de flujo para este compuesto. Sin embargo, ciertas cepas de aislamientos clínicos y de laboratorio de *E.faecalis* parecen ser sensibles a Q/D debido a las mutaciones en *Lsa* o posibles modificaciones de la región promotora. Q/D ha sido evaluada en pacientes con infecciones por *E.faecium* resistentes a vancomicina en dos estudios prospectivos no comparativos de uso de emergencia con tasas de éxito (clínico y bacteriológico) de aproximadamente el 65% (386).

Los efectos adversos de Q/D más prevalentes son flebitis, mialgia-artralgia y alteraciones metabólicas que pueden conducir a interrupciones del tratamiento (387). Se ha descrito éxitos de tratamiento de endocarditis causada por *E.faecium* resistente a vancomicina con diferentes combinaciones de terapia en las cuales uno de los componentes era Q/D, concretamente la asociación con

doxiciclina y rifampicina (388), y Q/D más altas dosis de ampicilina (24-32 g/día) (245). Como ya se ha mencionado anteriormente, Q/D o linezolid están recomendadas por la AHA para el tratamiento de endocarditis en aislamientos resistentes a β-lactámicos, aminoglucósidos y glucopéptidos (350), y Q/D ha sido también exitosamente utilizada en el tratamiento de meningitis por enterococos.

Un estudio reciente no encontró diferencias de eficacia (mortalidad y respuesta microbiológica) entre el tratamiento de bacteriemia por VREfm con linezolid comparado con Q/D (353). Sin embargo, se evidenció un aumento del desarrollo de resistencias durante el tratamiento con Q/P. Previamente ya se habían descrito aparición de cepas VRE resistentes también a Q/P en una unidad pediátrica de un hospital alemán (389).

Las resistencias de enterococos a Q/D se deben a diferentes mecanismos e incluyen:

1.La resistencia de tipo macrólido-lincosamida-estreptograminia B (MLSB) mediada por los genes *erm* (codificantes de la metiltransferasa 23S rRNA), que parece disminuir la actividad bactericida de Q/D in vivo e in vitro.(390)

2.La presencia de los genes *vatD y vatE* que codifican para acetiltransferasas que inactivan la estreptograminia A (estos genes son normalmente transportados en plásmidos y también confieren

resistencia a la estreptograminia relacionada, virginiamicina, que es un antibiótico previamente utilizado como promotor de crecimiento en la industria veterinaria.

3.Bombas de flujo, codificadas por las proteínas transportadoras ABC (como *Lsa*).

En el año 2010, la FDA revocó la indicación de Q/D en infecciones producidas por VRE debido a que no se han aportado los datos suficientes de beneficio clínico de esta terapia ya que está indicación había sido otorgada tras una aprobación acelerada. (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2010/050747s011,050748s009,050748s010ltr.pdf)

1.3.8. OTROS ANTIBIÓTICOS

Las quinolonas (principalmente ciprofloxacino y moxifloxacino) han sido descritas principalmente como parte de terapia de combinación en el tratamiento de infecciones enterocócicas (391). Sin embargo, las tasas crecientes de resistencia observada, la selección de mutantes resistentes durante la terapia, y la falta de efecto en ciertos modelos animales hacen que las quinolonas no se utilicen en infecciones enterocócicas, particularmente en monoterapia. Un papel potencial de las quinolonas podría ser como terapia supresora a largo

plazo frente a enterococos sensibles a fluoroquinolonas en infecciones endovasculares en combinación con amoxicilina.

Las tetraciclinas (doxiciclina y minociclina) también han sido esporádicamente utilizadas frente a infecciones enterocócicas tanto en monoterapia como en combinación con otros compuestos cuando los aislamientos son sensibles a estos antibióticos.

Respecto al cloranfenicol, aunque la resistencia a enterococos mediada por la enzima cloranfenicol-acetiltransferasa haya sido descrita notablemente, la prevalencia entre los aislamientos de VRE parece ser baja, y por lo tanto cloranfenicol ha sido utilizado para el tratamiento de infecciones enterocócicas resistentes. En una serie de 51 pacientes con bacteriemias por VRE tratados con cloranfenicol, el 61,1% demostró una respuesta clínica, y un 79,1% exhibió erradicación microbiológica, con efectos adversos no graves que pudieran ser relacionados definitivamente con cloranfenicol (392). De manera similar, se ha reportado tratamiento exitosos de endocarditis por válvula protésica y meningitis con cloranfenicol más minociclina, y cloranfenicol en monoterapia, respectivamente (393, 394). Sin embargo, los niveles en sangre de este antibiótico a las dosis habitualmente utilizadas (50-100 mg/kg/día) puede ser no apropiados, y a pesar de que se haya descrito algunos tratamientos con éxito (392, 395); por lo tanto, cloranfenicol sólo debe ser considerado como una alternativa en ciertos escenarios clínicos (si ocurren), y se recomienda una monitorización minuciosa de la toxicidad hematológica.

Los antibióticos que se concentran en orina, como los β-lactámicos, pueden ser útiles en el tratamiento de ITU por enterococos, incluso en casos de aislamientos con CMI aumentada de ampicilina.

Nitrofurantoína también alcanza buenos niveles en orina, y un ensayo clínico randomizado, abierto comparando cinco días de nitrofurantoína con tres días de trimetoprim-sulfametoxazol en el tratamiento de ITU (incluyendo aquéllos causados por enterococos) indicó que nitrofurantoina era equivalente al comparador(396). También se ha documentado tratamiento exitoso de un brote de ITU causado por *E.faecium* resistente a ampicilina y vancomicina con nitrofurantoína (100mg cada 6 horas) (397). De manera similar, fosfomicina trometamol tiene actividad frente a enterococos y tiene indicación por la FDA para el tratamiento de ITU causada por *E.faecalis*. La actividad in vitro frente a aislamientos de *E.faecium* (CMI90 de 128 mg/L) indica que puede parecer una opción a considerar en el caso de tratamiento de ITU causada por *E.faecium*, cuando es sensible según los criterios de *E.faecalis*, (CLSI), aunque no se dispone de ensayos clínicos.

Los antibióticos intratecales han sido estudiados para el tratamiento de meningitis enterocócica, mayoritariamente combinada con terapia sistémica. Los antibióticos utilizados incluyen vancomicina, teicoplanina, gentamicina, y Q/D. Sin embargo, no hay datos clínicos claros a favor del uso de antibióticos por vía intratecal sobre los

compuestos por vía sistémica en monoterapia en el manejo de la meningitis enterocócica, y este enfoque puede ser considerado en casos de microorganismos multirresistentes en los que la terapia sistémica haya fracasado y no se haya conseguido retirar los catéteres intratecales u otras derivaciones.

1.4. Justificación del estudio

Las infecciones nosocomiales son una causa frecuente de prolongación de estancia hospitalaria, costes sanitarios y, en último término, pero más importante, aumento de morbilidad y mortalidad. Durante muchos años el aislamiento de microorganismos de este género se había considerado como una circunstancia con limitada relevancia clínica. Sin embargo, en la actualidad el enterococo es uno de los microorganismos implicados con mayor frecuencia en infecciones nosocomiales. Con frecuencia estas infecciones son difíciles de tratar debido a que los enterococos presentan cada vez, con mayor frecuencia, resistencia frente a los antibióticos convencionales además de la resistencia intrínseca a múltiples antibióticos. La literatura disponible sobre las infecciones producidas por este microorganismo es muy limitada. Este problema está más acentuado cuando se trata de conocer las características de infecciones producidas en localizaciones concretas, como es el caso de las bacteriemias.

En este trabajo se realiza un exhaustivo análisis de los factores predisponentes a la adquisición de bacteriemia por *Enterococcus faecalis* y *E.faecium*. El análisis de estos pacientes permitiría discernir los factores que pueden tener una relevancia diferencial. Estos factores incluyen características microbiológicas (principalmente perfil de sensibilidad antibiótica) pero también características clínicas de los pacientes. El conocimiento de estos factores puede ser utilizado como mecanismo de alerta para la sospecha de bacteriemia por este microorganismo y así poder iniciar un tratamiento empírico adecuado temprano. El tratamiento empírico adecuado está directamente relacionado con el aumento de supervivencia en este tipo de infecciones como se comentará en la parte introductoria.

Además, los estudios de subpoblaciones susceptibles, como son los pacientes onco-hematológicos, son aún más escasos. Esta tesis incluye un estudio de los factores predisponentes a bacteriemias por enterococos en el contexto de pacientes con cáncer. Es el único estudio que se ha realizado en bacteriemias por *Enterococcus* sensibles a vancomicina, los más predominantes en España y Europa.

2. Objetivos

Estudio 1: "**Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium***" David Conde-Estévez, Luisa Sorli, José Antonio Morales-Molina, Hernando Knobel, Roser Terradas, Javier Mateu-de Antonio, Juan Pablo Horcajada, Santiago Grau. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Jun-Jul; 28(6):342-8.

Objetivos concretos estudio 1:

-Analizar la epidemiología de los enterococos en nuestra área local

-Evaluación del perfil de sensibilidad antibiótica y características microbiológicas de los aislamientos clínicos de *E.faecalis* y *E.faecium.*

-Determinar las diferencias en las características clínicas y de pronóstico de las bacteriemias por *E.faecalis* frente a *E.faecium*.

-Determinar los factores independientes que pueden predisponer al aislamiento de *E.faecalis* o *E.faecium* en episodios de bacteriemia.

Estudio 2: "**Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia in cancer patients"**

David Conde-Estévez, Santiago Grau, Joan Albanell, Roser Terradas, Margarita Salvadó, Hernando Knobel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Jan; 30(1):103-8.

Objetivos concretos estudio 2:

-Comparar los factores de riesgo, características clínicas y de pronóstico en pacientes con cáncer y bacteriemia causada por *Enterococcus faecalis* y *E.faecium* sensibles a vancomicina.

3.Descripción del estudio

3.1. Población y ámbito del estudio

El estudio se desarrolló en el Hospital del Mar de Barcelona, que es un hospital universitario de tercer nivel con 450 camas, 18 de ellas dedicadas a unidades de cuidados intensivos (UCI). El hospital es centro de referencia para un área de unos 318.000 habitantes, aproximadamente, que comprende los barrios de Ciutat Vella, Barceloneta y la Mina.

El periodo de estudio estuvo comprendido del 1 de enero del 2000 hasta el 31 de diciembre del 2006, abarcando un total de 7 años.

3.2. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio retrospectivo de cohortes, observacional en el que se recogieron, a partir de los registros microbiológicos, todos los episodios con aislamiento de *E.faecalis* y *E.faecium* procedentes de hemocultivos.

3.3. Criterios de inclusión de los pacientes

Se definió *bacteriemia* como el aislamiento de *Enterococcus* en dos o más frascos de hemocultivo o en un único frasco cuando se consideró como fuente de infección con cultivo positivo y/o una localización clínicamente evidente de infección.

Se incluyeron todos los pacientes (mayores de 18 años) con algún episodio de bacteriemia por *E.faecalis* y *E.faecium*.

Los hemocultivos fueron extraídos por las enfermeras del hospital, de forma estéril y siguiendo las normas establecidas en el protocolo diseñado a tal efecto.

Los hemocultivos se analizaron mediante el Sistema Bac/Alert 3D. De los frascos positivos se extrajo una gota y se colocó en un portaobjetos para hacer la tinción de Gram y resiembra. Cuando el resultado fue positivo en el frasco aerobio se añadieron unas gotas en una placa de agar chocolate y otras en una placa de agar sangre con ácido nalidíxico (CNA) y colistina, para seleccionar flora Gram (+). Cuando se produjo en frascos anaerobios se añadieron unas gotas en otras placas de agar-sangre lacadas con amikacina que se incubó en atmósfera anaerobia.

3.4. Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los pacientes menores de 18 años o que carecieran de datos de hospitalización o con hemocultivo positivo duplicado consecutivo para enterococo (misma cepa). En este último caso, se tuvo únicamente en cuenta la primera ocurrencia de hemocultivo positivo por bacteriemia por enterococo descartando las posteriores durante el mismo ingreso.

3.5. Proceso de selección y recogida de episodios

La selección de episodios se realizó mediante revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de bacteriemia por enterococo e ingresados en las diferentes unidades médicas, quirúrgicas y de UCI del hospital.

Mediante esta revisión, se seleccionaron aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión anteriormente citados.

3.6. Datos recogidos

Se recogieron retrospectivamente todos los datos clínicos de cada paciente a partir de la historia clínica, procedentes tanto de los informes médicos, gráficas de enfermería, registros microbiológicos, analíticas y curso clínico. Los datos se registraron en la hoja de recogida de datos de cada paciente (véase anexo 1). Los datos microbiológicos, analíticos y de tratamiento farmacológico se obtuvieron directamente a través del programa informático integrado hospitalario de "Historia Clínica Informatizada" desde el Servicio de Farmacia.

Los datos recogidos fueron los siguientes:

3.6.1.Epidemiológicos: se recogieron el total de bacteriemias por algún tipo de patógeno y su evolución en el transcurso del periodo estudiado. Asimismo se clasificó el número total de pacientes con bacteriemia por *E.faecalis* y *E.faecium,* total de pacientes incluidos y excluidos.

3.6.2.Demográficos: edad, sexo, existencia de un ingreso previo, estancia en UCI.

3.6.3.Clínicos al ingreso: diagnóstico al ingreso, presencia de hábitos tóxicos (ADVP, adicción a drogas por vía parenteral), unidad de hospitalización (médica, quirúrgica, UCI), comorbilidades (diabetes, VIH, enfermedad neurológica, VHC, enfermedad hepática, pancreatitis, anemia, ITU, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, neumonía, sepsis, malignidad total, malignidad hematológica, malignidad sólida).

3.6.4.Clasificación de la gravedad de los pacientes al ingreso: el nivel de gravedad de los pacientes fue calculado mediante la puntuación del Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)(398). En el cálculo de este predictor, los valores de las variables no disponibles se consideraron como valores dentro del rango establecido como "normal" (Véase anexo 2)

3.6.5.Datos clínicos y analíticos al ingreso y en el día de hemocultivo positivo Bioquímicas (séricas): parámetros de función renal (urea, creatinina, albúmina y cálculo del aclaramiento renal correspondiente). Hemograma: Hemoglobina (Hb), fórmula leucocitaria y plaquetas.

3.6.6.Datos de la evolución de los pacientes con bacteriemia: estancia hospitalaria, estancia hospitalaria hasta el hemocultivo positivo a enterococo, estancia hospitalaria entre hemocultivo positivo y alta hospitalaria.

3.6.7.Datos del tratamiento antibiótico previo a la bacteriemia por *Enterococcus spp*: se recogieron los antibióticos que recibió el paciente antes de la obtención del hemocultivo positivo por *E.faecalis* o *E.faecium* durante el mismo ingreso. Así pues se clasificaron los antibióticos en los siguientes grupo: glucopéptidos, penicilinas (incluyendo únicamente penicilinas naturales, penicilinas resistentes a penicilinasa, aminopenicilinas, carboxi y ureidopenicilinas), quinolonas, carbapenémicos, tuberculostáticos, lincosamidas, cotrimoxazol, macrólidos, aminoglucósidos, metronidazol, cefalosporinas y otros. Se anotaron asimismo la cantidad de días de tratamiento totales y para cada uno de los grupos anteriormente citados.

3.6.8.Datos de otros tratamientos previos a la bacteriemia por *Enterococcus*: se recogieron datos de tratamiento previo a la bacteriemia con inmunosupresores, y nutrición parenteral total (NPT), instauración de sonda nasogástrica (SNG), ventilación mecánica (VM), hemodiálisis, uso de catéter venoso,

cirugía, transfusión sanguínea y quimioterapia previa, así como la duración de tratamiento con inmunosupresores y NPT.

3.6.9.Datos microbiológicos de la bacteriemia

por *Enterococcus spp:* las bacteriemias se clasificaron en primarias, secundarias o contaminantes. Bacteriemia **primaria** es aquella en la que por los datos clínicos, las exploraciones complementarias u otros cultivos, no se pudo evidenciar ningún foco infeccioso. Cuando con todos estos parámetros se pudo poner de manifiesto el origen de la infección, se consideró **secundaria**. Acorde con el *origen* de la bacteriemia se consideró **nosocomial**, al menos un hemocultivo positivo obtenido después de un mínimo de 48h desde el ingreso hospitalario; se consideró **comunitaria** cuando se observó al menos un hemocultivo positivo en el momento del ingreso hospitalario o en las primeras 48h después del mismo en los pacientes sin otros criterios de riesgo; y finalmente, se consideró de **adquisición en UCI** cuando al menos un hemocultivo fue positivo después de un mínimo de 48h desde el ingreso en UCI). Según el *foco*, las bacteriemias se clasificaron como asociadas a catéter, orina, infección quirúrgica, respiratoria, primarias, abdominales, piel y partes blandas, endocarditis y desconocidas. Se clasificaron también como bacteriemia monomicrobiana o polimicrobiana (aislamiento de dos o más patógenos en la misma toma de hemocultivos), si existió o no coinfección, tipo de coinfección (bacilo Gram negativo, coco Gram

positivo, ambos o hongos), número de microorganismos aislados en el mismo u otros hemocultivos, y la especie a la que pertenecían.

También se incluyó información referente al perfil de **sensibilidad** del enterococo aislado. La sensibilidad de los patógenos identificados como responsables de las infecciones a los distintos antibióticos se realizó siguiendo las recomendaciones (método y valores) del *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) que se especifican en las respectivas fichas técnicas.(324)

3.6.10.Descripción de terapia antimicrobiana adecuada:

se consideró tratamiento antibiótico empírico correcto cuando al menos uno de los antibióticos incluidos en la pauta empírica presentó actividad in vitro, según los datos del antibiograma, frente a la especie de enterococo.

3.6.11.Descripción de mortalidad:

mortalidad hospitalaria durante el ingreso (mortalidad cruda) así como la mortalidad al mes o a la semana de la objetivación de la bacteriemia.

3.7. Análisis de resultados

3.7.1.Estadísticos descriptivos

Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas y microbiológicas de las bacteriemias por enterococo en los dos grupos de pacientes, mediante el cálculo de las medias, desviaciones estándar y los intervalos de confianza para las variables cuantitativas continuas y las medianas y sus rangos para las variables cuantitativas ordinales. Como prueba estadística se utilizó la t de Student para las variables con distribución normal o la "U" de Mann-Whitney para las variables no paramétricas. Para las variables dicotómicas, se calcularon las proporciones a través de las tablas de contingencia y, a nivel estadístico se utilizó el test de χ^2 cuadrado y el test exacto de Fischer. Se consideró un valor de $p<0.05$ como estadísticamente significativo. En el tratamiento estadístico de datos se utilizó la aplicación estadística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 13.0 para Windows.

3.7.2.Análisis estadístico

Se usó el análisis de regresión logística para determinar el efecto independiente de cada uno de los factores anteriormente mencionados para la adquisición de *E.faecalis* y *E.faecium*. En primer lugar, las características demográficas y clínicas se evaluaron por análisis univariado para evaluar el efecto predictivo de cada factor por sí mismo. Después, cualquier factor con $p<0.25$ en el análisis univariado fue incluido en el modelo de regresión logístico múltiple. Finalmente, el modelo entero fue reducido al modelo final por el método backward de selección de variables. Similarmente, la regresión logística fue también utilizada para identificar los demás factores de riesgo asociados con la adquisición de bacteriemia por *E.faecalis* y *E.faecium*. Este método estadístico se llevo a cabo mediante la aplicación estadística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 13.0 para Windows.

4.Resultados

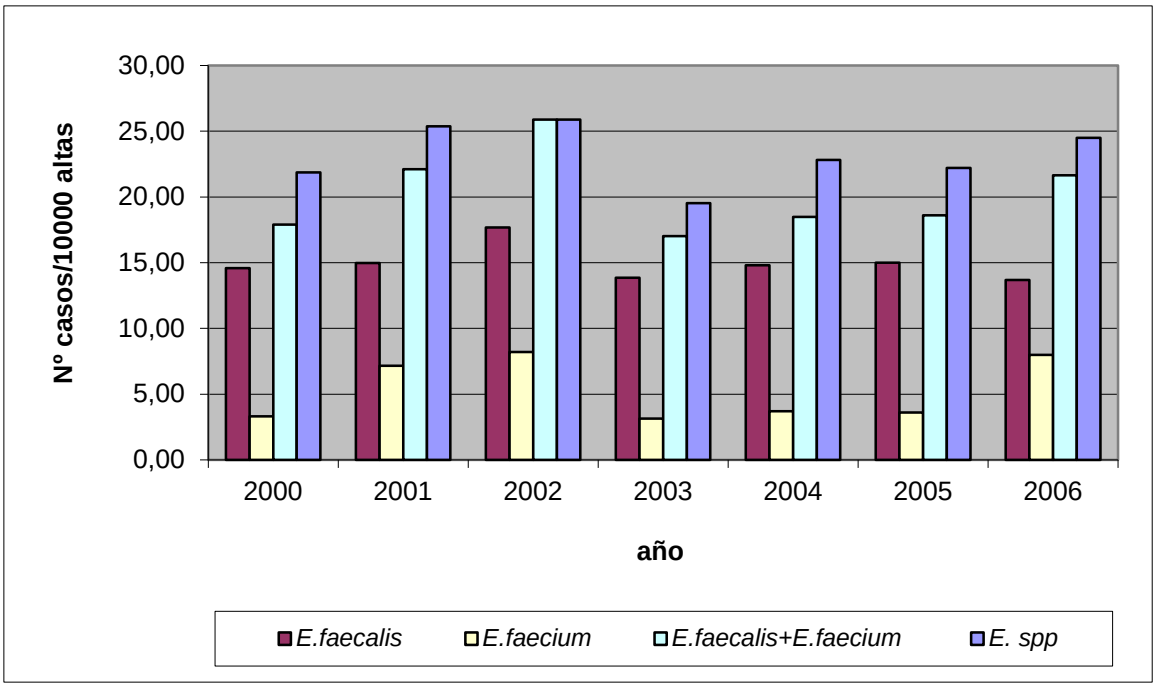
4.1. Manuscrito 1: "**Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium***" David Conde-Estévez, Luisa Sorli, José Antonio Morales-Molina, Hernando Knobel, Roser Terradas, Javier Mateu-de Antonio, Juan Pablo Horcajada, Santiago Grau. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Jun-Jul; 28(6):342-8.

4.1.1. Resumen

Durante los 7 años de estudio, se registraron 4172 casos de bacteriemia de los que 261 (6,26%) correspondían bacteriemias causadas por enterococos.

En la figura 7 se muestra la evolución de episodios de bacteriemia total y enterocócica.

Figura 7. Evolución de la incidencia de bacteriemia enterocócica durante los 7 años de estudio.



De ellos, se observaron 241 episodios de bacteriemia por *E.faecalis* y *E.faecium* (globalmente 5,78% de las bacteriemias totales). La distribución fue de 178 episodios de bacteriemia por *E.faecalis* (73,86%) y de 63 episodios de bacteriemia por *E.faecium* (26,14%). De estas 241 bacteriemias, 228 (94,6%) cumplieron con los criterios de inclusión en el estudio.

La gran mayoría de las bacteriemias fueron nosocomiales (147 [64,47%]) y alrededor de una cuarta parte de las cuales estuvieron relacionadas con asistencia sanitaria extrahospitalaria siendo un porcentaje menor el que tuvo su origen durante la estancia en UCI (18 [7,9%]). No hubo diferencias entre ambas especies.

Tabla 6. Comparación datos microbiológicos de bacteriemias por *E. faecalis* y *E. faecium*

	***E. faecalis* (n=168)**	***E. faecium* (n=60)**	**p**
Origen de la bacteriemia			
-Nosocomial	106 (63,1%)	41 (68,3%)	
-Asistencia sanitaria extrahospitalaria	48 (28,6%)	15 (25%)	0,760
-Intra UCI	14 (8,3%)	4 (6,7%)	
Clasificación de la bacteriemia			
Monomicrobiana	80 (47,6%)	24 (40,0%)	0,309
Polimicrobiana	88 (52,4%)	36 (60,0%)	
Foco de la bacteriemia			
-Primaria	15 (8,9%)	5 (8,3%)	
-Asociadas a catéter	35 (20,8%)	14 (23,3%)	
-Orina	31 (18,5%)	3 (5%)	
-Herida quirúrgica	2 (1,2%)	4 (6,7%)	**0,001**
-Respiratoria	11 (6,6%)	2 (3,3%)	
-Abdominal	31 (18,5%)	25 (41,7%)	
-Piel y partes blandas	4 (2,38%)	0	
-Endocarditis	6 (3,6%)	0	
-Foco desconocido	33 (19,6%)	7 (11,67%)	

Sensibilidad antibiótica -	***E. faecalis* (n=168)**	***E. faecium* (n=60)**	**p**
-Ampicilina	166 (98,8%)*	15 (25%)	**< 0,001**
-Piperacilina (119 vs 40)	116 (97,5%)	7 (17,5%)	**< 0,001**
-Imipenem (119 vs 8)	118 (99,2%)	3 (37,5%)	**< 0,001**
-Meropenem (116 vs 40)	88 (75,9%)	3 (7,5%)	**< 0,001**
-Vancomicina	168 (100%)	59 (98,3%)	0,094
-Teicoplanina	168 (100%)	59 (98,3%)	0,094
-Linezolid (115 vs 40)	115 (100%)	41 (100%)	N/A
-Ciprofloxacino	38 (32%)	7 (17,5%)	0,194
-Tetraciclina	68 (42,5%)	46 (79,3%)	**<0,001**
-HLR (19 vs 46)	16 (84,2%)	23 (50%)	**0,010**

*Dos cepas sin datos de sensibilidad (100% sensible en cepas testadas)

Se observaron diferencias en lo que se refiere a foco de infección, en la que *E.faecium* se encontró más frecuentemente aislado en bacteriemias asociadas a catéter y de origen abdominal.

En cuanto a la sensibilidad antibiótica, se observaron unos perfiles de resistencia muy diferentes. La ampicilina fue activa frente a casi un 100% de los aislamientos de *E.faecalis,* mientras que sólo fue activa frente a una cuarta parte de *E.faecium*. En nuestra serie se encontró un caso anecdótico de resistencia a vancomicina en una cepa de *E.faecium.*

En cuanto a la comparación del resto de variables clínicas y de pronóstico, los resultados se pueden observar en la tabla 7.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución de bacteriemias según unidad de hospitalización (Tabla 7). *E.faecium* se asoció más frecuentemente a unidades quirúrgicas y de UCI (un total de 58,3%) y en cambio, E.faecalis, con unidades médicas.

La única comorbilidad en la que se observaron diferencias estadísticamente significativas fue en enfermedad hepática con una mayor presencia de pacientes en la que se aisló E.faecium.

Según la escala de gravedad al ingreso SAPS II, los pacientes más graves al ingreso tuvieron una mayor probabilidad de adquisición de bacteriemia por E.faecium.

Se compararon los datos analíticos al ingreso en el momento de cursarse el hemocultivo que dio como resultado el aislamiento de enterococos, no habiendo diferencias entre ambas poblaciones.

El tratamiento previo con penicilinas y carbapenémicos estuvo relacionado significativamente con la aparición de bacteriemia por E.faecium.

Los días de tratamiento con penicilinas estuvieron relacionados con la aparición de bacteriemia por E.faecium. En el caso de los días de tratamiento con cefalosporinas, se observó una tendencia (p=0,090). El uso de nutrición parenteral total (NPT) y los días de NPT

estuvieron directamente relacionados con una mayor incidencia de bacteriemia por E.faecium.

No hubo diferencias en cuanto a la mortalidad.

Tabla 7. Comparación entre pacientes incluidos en el estudio con bacteriemias por E. faecalis y E. faecium

	***E. faecalis* (n=168)**	***E. faecium* (n=60)**	**p**
Características demográficas			
-Sexo (hombres)	113	37	0,433
-Edad (años)	65,4 ± 15,1	68,3 ± 13,5	0,222
Características clínicas			
-Ingreso previo	121 (72%)	39 (65%)	0,307
-Estancia previa en UCI	56 (33,3%)	22 (36,7%)	0,638
○Días de estancia previa en UCI	16,35 ± 10,27	12,23 ± 7,12	0,163
Unidad de hospitalización			
-Médica	103 (61,3%)	25 (41,7%)	
-Quirúrgica	18 (10,7%)	16 (26,7%)	**0,005**
-UCI	47 (28%)	19 (31,7%)	
Puntuación SAPS II			
Media ± DE	30,45 ± 9,35	34,38 ± 8,25	**0,003**
-SAPS ≥ 17	152 (90,47%)	59 (98,33%)	**0,047**
-SAPS ≥ 30	100 (59,52%)	47 (78,33%)	**0,009**
Comorbilidades			
-Diabetes mellitus	54 (32,1%)	22 (36,7%)	0,523
-Enfermedad hepática	38 (22,6%)	25 (41,7%)	**0,005**
-Insuficiencia renal	51 (30,4%)	16 (26,7%)	0,590
-Malignidad	54 (32,1%)	20 (33,3%)	0,866

	E. faecalis (n=168)	*E. faecium* (n=60)	p
Uso previo de antibióticos			
-Glucopépticos	32 (19%)	8 (13,3%)	0,318
-Penicilinas	58 (34,5%)	30 (50%)	**0,035**
-Tuberculostáticos	5 (3%)	0	0,177
-Quinolonas	47 (28%)	15 (25%)	0,657
-Carbapenémicos	30 (17,9%)	19 (31,7%)	**0,025**
-Días de carbapenémicos	2,19 ± 6,79	3,30 ± 6,29	**0,015**
-Lincosaminas	6 (3,6%)	3 (5%)	0,626
-Cotrimoxazol	10 (6%)	3 (5%)	0,785
-Macrólidos	8 (4,8%)	4 (6,7%)	0,571
-Aminoglucósidos	42 (25%)	10 (16,7%)	0,187
-Metronidazol	20 (11,9%)	10 (16,7%)	0,349
-Cefalosporinas	47 (28%)	23 (38,3%)	0,135
-Días de cefalosporinas	2,94 ± 6,19	4,58 ± 7,02	0,090
-Otros	15 (8,9%)	2 (2,3%)	0,157
Tratamiento empírico adecuado	96 (57,8%)	21 (35%)	**0,002**
Estancia hospitalaria	40,54 ± 33,08	39,58 ± 30,14	0,848
Mortalidad	46 (27,4%)	21 (35%)	0,322

La aplicación del análisis de regresión logística mostró una serie de factores independientemente asociados a la adquisición de bacteriemia por E.faecalis.: unidad médica quirúrgica, uso carbapenémicos previos, más de 5 días de cefalosporinas previos, SAPS II ingreso superior a 30, enfermedad hepática de base. (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis de regresión logística de los de factores independientemente asociados a la adquisición de bacteriemia por E. faecalis

Factor	OR (95% IC)	*p*
Unidad médica quirúrgica	4,223 (1,768-10,428)	**0,001**
Uso penicilinas previos	2,008 (1,019-3,956)	**0.044**
>5 días de cefalosporinas previos	2,564 (1,220-5,390)	**0,013**
>5 días de carbapenémicos previos	2,652 (1,120-6,278)	**0,027**
SAPS ingreso >30	3,530 (1,707-7,299)	**0,001**
Enfermedad hepática de base	3,754 (1,792-7,863)	**<0,001**

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/08/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

Enferm Infec Microbiol Clin. 2010;28(6):342-348

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Original

Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*

David Conde-Estévez[a,*], Luisa Sorli[b], José Antonio Morales-Molina[a], Hernando Knobel[b], Roser Terradas[c], Javier Mateu-de Antonio[a], Juan Pablo Horcajada[c] y Santiago Grau[a]

[a] Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España
[b] Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España
[c] Servicio de Evaluación Epidemiológica, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 4 de marzo de 2009
Aceptado el 10 de junio de 2009
On-line el 27 de septiembre de 2009

Palabras clave:
Bacteriemia
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Factores predisponentes

RESUMEN

Introducción: Los enterococos son causantes de infecciones graves, como endocarditis y bacteriemias. Durante las últimas décadas, las infecciones enterocócicas han ganado importancia debido al aumento del número de casos. El conocimiento de los factores predisponentes al aislamiento de *Enterococcus faecalis* o *Enterococcus faecium* puede ser útil para mejorar el tratamiento empírico de las bacteriemias.

Métodos: Estudio retrospectivo de los pacientes hospitalizados diagnosticados de bacteriemia enterocócica (enero 2000–diciembre 2006). Se analizaron datos demográficos, clínicos, microbiológicos, exposición antibiótica, tratamientos y pronóstico. Para identificar los factores predisponentes al aislamiento de *E. faecalis* o *E. faecium* se llevó a cabo un análisis comparativo univariado y después un análisis multivariado.

Resultados: Se estudiaron 228 episodios de bacteriemia: 168 de *E. faecalis* y 60 de *E. faecium*. Todos los aislamientos de *E. faecalis* fueron sensibles a ampicilina, aunque sólo el 25% lo fue en el grupo de *E. faecium*. Hubo un caso de resistencia a vancomicina. Las variables que se asociaron independientemente a la adquisición de bacteriemia por *E. faecium* cuando se compararon con las bacteriemias producidas por *E. faecalis* fueron el ingreso en una unidad quirúrgica (OR: 4,223; p = 0,001), más de 5 días de tratamiento previo con cefalosporinas o carbapenémicos (OR: 2,564; p = 0,013 y OR: 2,652; p = 0,027, respectivamente), la administración previa de penicilinas (OR: 2,008; p = 0,044), Simplified Acute Physiology Score superior a 30 al ingreso (OR: 3,530; p = 0,001) y enfermedad hepática de base (OR: 3,754; p < 0,001).

Conclusiones: Debido al diferente patrón de resistencia de ambas especies enterocócicas, es esencial el conocimiento de los factores predisponentes a la adquisición de bacteriemia por una u otra especie a fin de establecer un tratamiento empírico antibiótico adecuado.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Differentiating clinical characteristics in bacteriemia caused by *Enterococcus faecalis* or *Enterococcus faecium*

Keywords:
Bacteremia
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Predisposing factors

ABSTRACT

Introduction: Enterococci are responsible for severe infections, such as endocarditis and bacteremia. During recent decades, enterococcal infections have grown in importance because of the increasing number of cases. Knowledge of the factors predisposing to acquisition of infection by *E. faecalis* or *E. faecium* may be useful to improve the empirical treatment.

Methods: Retrospective study of patients diagnosed with enterococcal bacteremia and hospitalized over a 7-year period (January 2000–December 2006), analyzing demographic data, clinical and microbiological characteristics, antibiotic exposure, treatment, and outcome. To identify the predisposing factors for isolation of *E. faecalis* or *E. faecium* in a clinical specimen, we performed univariate comparisons between the 2 groups, and subsequently, multivariate logistic regression analysis.

Results: A total of 228 episodes of bacteremia were recorded, 168 caused by *E. faecalis* and 60 by *E. faecium*. All *E. faecalis* isolates were susceptible to ampicillin, but only 25% of *E. faecium* were ampicillin-susceptible. There was only 1 vancomycin-resistant isolate. The variables independently associated with acquisition of *E. faecium* bacteriemia were surgical ward admission (odds ratio [OR], 4.223; $P = .001$), > 5 days of previous treatment with cephalosporins (OR, 2.564; $P = .013$), > 5 days of carbapenems (OR, 2.652; $P = .027$), previous administration of penicillins (OR, 2.008; $P = 0.044$), SAPS score > 30 at admission (OR, 3.530; $P = 0.001$), and hepatobiliary disease as a comorbid condition (OR, 3.754; $P < 0.001$),

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: dconde@hospitaldelmar.cat (D. Conde-Estévez).

0213-005X/$ - see front matter © 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.eimc.2009.06.011

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/08/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

Conclusion: Because of the differing susceptibility patterns of the enterococcal species studied, it is essential to know the factors predisposing to acquisition of infection by one or the other species to initiate adequate empirical treatment.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los enterococos son microorganismos comensales del tracto digestivo que ocasionalmente, y sobre todo en pacientes inmunodeprimidos u hospitalizados durante largos períodos de tiempo, pueden comportarse como microorganismos patógenos[1,2]. Actualmente, en EE. UU. los aislamientos del género *Enterococcus* son la cuarta causa más frecuente de infección nosocomial y la tercera causa de bacteriemia, y suponen un 10,2% del total de las bacteriemias[3]. Estas cifras son algo menores en Europa, donde las bacteriemias por enterococos suponen un 7,2% del total[3], y en España, donde representan aproximadamente el 5–6%[4,5].

En general, las bacteriemias enterocócicas ocurren en pacientes con hospitalización prolongada, enfermedades de base graves, pacientes a los que se les realiza manipulación instrumental y pacientes con presión antibiótica previa[6]. Las 2 especies principales causantes de infección enterocócica son *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Históricamente, las infecciones por *E. faecalis* representaban el 80–90%, mientras que las infecciones por *E. faecium* representaban el 5–10% del total; sin embargo, actualmente la proporción de aislamientos de *E. faecium* ha aumentado respecto a *E. faecalis* y se sitúa en torno del 22,2%[6].

Además de la resistencia intrínseca frente a diferentes clases de antibióticos, los enterococos son capaces de adquirir altos niveles de resistencia antibiótica mediante transferencia genética horizontal[7]. La *E. faecium* tiende a acumular resistencia a ampicilina y a vancomicina más frecuentemente que *E. faecalis*[8]. En cambio, la resistencia a ampicilina se ha descrito poco en *E. faecalis* y cuando se origina es generalmente por la producción de betalactamasas[9]. La resistencia de *E. faecium* frente a ampicilina y a carbapenémicos se debe principalmente a la producción de una proteína de unión a penicilina (PBP), la PBP5, que por mutaciones presenta baja afinidad a ampicilina[10,11]. La prevalencia actual de resistencia a ampicilina por parte de *E. faecium* es del 97,5% en Europa y del 98,7% en EE. UU[12]. Además, la resistencia adquirida a ampicilina es un gran marcador fenotípico de infección nosocomial en Europa y la experiencia americana ha demostrado que frecuentemente predice aumentos en los porcentajes de resistencia a vancomicina en años venideros[7,13].

Durante las últimas 2 décadas, los datos epidemiológicos han revelado que la emergencia de la especie de *E. faecium* como patógeno nosocomial está relacionada con la expansión de una subpoblación genéticamente diferente, en concreto el complejo clonal 17, diseminado en países de todos los continentes y que parece estar especialmente adaptado al medio hospitalario a través de procesos de diversificación genética[14–17].

Debido a que la diferente sensibilidad a los antimicrobianos entre estas 2 especies de enterococos puede tener un impacto a la hora de establecer un tratamiento empírico y sobre el tratamiento del paciente, se ha realizado un estudio comparativo de las características clínicas y microbiológicas y de pronóstico de las bacteriemias por *E. faecalis* frente a *E. faecium*. Asimismo, se determinaron los factores que independientemente se asociaron a la adquisición de bacteriemia por *E. faecium*.

Métodos

1. *Diseño.* Estudio retrospectivo observacional de cohortes realizado entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2006. Se incluyeron todos los primeros episodios de bacteriemia por *E. faecalis* o *E. faecium* de todos los pacientes mayores de 18 años de los que se disponía de datos de hospitalización.
2. *Descripción de la institución.* El estudio se realizó en el ámbito del Hospital del Mar (Barcelona). Se trata de un centro hospitalario universitario de tercer nivel que cuenta con 450 camas, 18 de éstas están dedicadas a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Dispone de servicios médicos, incluidos Oncología y Hematología, servicios quirúrgicos así como la UCI antes mencionada. El Hospital es centro de referencia para un área de 318.000 habitantes.
3. *Descripción de los casos.* Para el diagnóstico de la bacteriemia se siguieron globalmente las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en su última edición[18].

Factores analizados. En cada episodio de bacteriemia se recogió la siguiente información: datos demográficos (edad y sexo), características clínicas (ingreso previo y estancia previa en la UCI), unidad de hospitalización (médica, quirúrgica o UCI), y gravedad al ingreso, se consideró la puntuación del Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II[19]. Para el cálculo de este predictor, los valores de las variables no disponibles se consideraron como normales; comorbilidad (diabetes, enfermedad hepática, insuficiencia renal, malignidad, etc.); uso previo de antibióticos; otros tratamientos previos (uso de inmunosupresores [incluyendo corticoides], quimioterapia, administración de nutrición parenteral total [NPT] y hemodiálisis); tratamiento empírico adecuado en función de la información obtenida respecto al perfil de sensibilidad del enterococo aislado (se consideró tratamiento antibiótico empírico correcto cuando al menos uno de los antibióticos incluidos en la pauta inicial presentó actividad in vitro frente a este microorganismo); estancia hospitalaria, y mortalidad bruta.

Se recogieron los siguientes datos microbiológicos:

a) Origen de la bacteriemia, se consideraron 3 posibilidades: 1) nosocomial: cuando ésta no estaba presente en el momento del ingreso hospitalario y se adquirió después de 48 h de estancia en el hospital; 2) asociada a asistencia sanitaria extrahospitalaria: se utilizaron los criterios de Friedman[20] (se efectuó un estudio sobre las características clínicas y microbiológicas de este tipo de bacteriemias), y 3) adquirida en la UCI: los mismos criterios de tiempo que la bacteriemia nosocomial, pero en la UCI.
b) Clasificación de la bacteriemia: se definió como bacteriemia polimicrobiana cuando se obtuvo aislamiento de 2 o más patógenos en la misma toma de hemocultivo.
c) Foco de la bacteriemia: para establecer la fuente de infección se consideraron criterios clínicos y microbiológicos. Los criterios clínicos incluyeron los síntomas y los signos que indicaban el posible foco de infección. Desde el punto de vista microbiológico, se tuvo en cuenta el aislamiento del mismo microorganismo en cualquier localización anatómica dentro de las 48 h del episodio de bacteriemia. Se consideró bacteriemia primaria cuando los datos clínicos y las exploraciones complementarias no pusieron de manifiesto la existencia de ningún foco infeccioso. Cuando se pudo demostrar el foco de la infección, se consideró bacteriemia secundaria. Según el foco,

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/08/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

las bacteriemias se clasificaron como procedentes de catéter, orina, herida quirúrgica, sistema respiratorio, abdominal, piel y partes blandas, endocarditis y foco desconocido.

4. *Análisis microbiológico.* La metodología empleada para la extracción de los hemocultivos, así como la identificación de los microorganismos y sus sensibilidades se realizaron por métodos estándares, según la rutina del laboratorio de microbiología del centro. La sistemática para la extracción de los hemocultivos dependió del criterio del clínico responsable, aunque la práctica general consiste en extraer 2 pares de frascos (aerobios y anaerobios) por paciente. Para el estudio de la sensibilidad a distintos grupos de antibióticos se siguieron las recomendaciones (método y valores) del Clinical Laboratory Standards Institute[21].
5. *Tratamiento estadístico.* Se estudió la evolución de las distintas especies de enterococos durante el período de estudio.

Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas y microbiológicas de las bacteriemias por enterococo en los 2 grupos de pacientes mediante el cálculo de medias ± desviaciones estándar para las variables cuantitativas continuas y medianas para variables cuantitativas ordinales. Como prueba estadística se utilizó la t de Student para las variables con distribución normal o la U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas. Para las variables dicotómicas, se calcularon las proporciones a través de las tablas de contingencia y a nivel estadístico se utilizó el test de χ^2 y el test exacto de Fischer. Se consideró un valor de $p<0.05$ como estadísticamente significativo.

Finalmente, se realizó un análisis de regresión logística en el que la variable dependiente fue la adquisición de bacteriemia por *E. faecium* frente a *E. faecalis*, incluyendo como variables independientes las que obtuvieron significación estadística en el análisis bivariante. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la aplicación estadística SPSS, versión 13.0 para Windows.

Resultados

Durante el período de estudio se registró un total de 4.172 episodios de bacteriemia por algún tipo de microorganismo patógeno. De ellos, *Enterococcus* spp. causó un total de 261 (6,26%). De éstos, 241 (92,34%) fueron por *E. faecalis* o *E. faecium*. Dentro del género *Enterococcus*, *E. faecalis* se aisló en 178 episodios, lo que representó un 73,86% del total, y *E. faecium* se aisló en 63 episodios, lo que representó un 26,14% del total. De las 241 bacteriemias por enterococos, 228 (94,6%) cumplieron los criterios de inclusión y 13 (5,4%) quedaron excluidas por criterios de edad (2 pacientes [15,4%]), por no disponer de datos de hospitalización por muerte precoz durante su estancia en urgencias (7 pacientes [53,8%]) o por tratarse de un segundo episodio de bacteriemia durante el mismo ingreso (4 pacientes [30,8%]). En la figura 1 se describe la evolución de los distintos aislamientos de enterococo durante el período de estudio, sin observarse diferencias entre las distintas especies.

De las 228 bacteriemias analizadas, 147 fueron nosocomiales (64,5%), 18 de origen intra-UCI (7,9%) y 63 estuvieron relacionadas con asistencia sanitaria extrahospitalaria (27,6%). Las características de estas últimas se expresan en la tabla 4.

El estudio univariado de las variables clínicas y microbiológicas relacionadas con las bacteriemias se muestra en las tablas 1 y 2 respectivamente. De acuerdo con las variables clínicas, se observó que *E. faecium* se aisló más frecuentemente en unidades quirúrgicas y en la UCI (58,3%), mientras que *E. faecalis* fue más frecuente en unidades médicas (61,3%) (tabla 1). En concordancia con estos datos, los pacientes con mayor puntuación en el SAPS al ingreso tuvieron mayor probabilidad de desarrollar bacteriemia

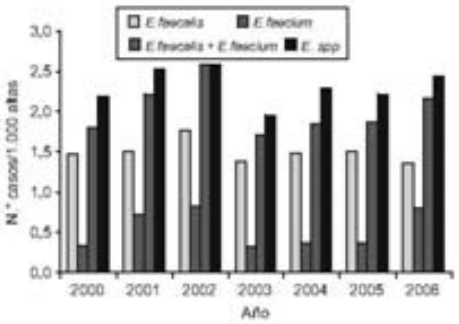


Figura 1. Evolución de la incidencia de bacteriemia enterocócica durante el período de estudio.

por *E. faecium* (tabla 1). En cuanto a las comorbilidades estudiadas, únicamente la enfermedad hepática se asoció de forma significativa a la adquisición de bacteriemia por *E. faecium* frente a *E. faecalis* con el 41,7% (tabla 1).

Asimismo, el uso previo de penicilinas y carbapenémicos se asoció de manera significativa al desarrollo de bacteriemia por *E. faecium*.

En el análisis de otros tratamientos previos, tanto el uso y los días de uso de NPT se asociaron de forma significativa al desarrollo de bacteriemias por este microorganismo.

Respecto al tratamiento empírico, éste fue adecuado en una mayor proporción de pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* (57,8%) (tabla 1). No obstante, esta circunstancia no tuvo impacto en la mortalidad bruta o los días de estancia hospitalaria observada en los pacientes de ambos grupos.

Desde el punto de vista microbiológico (tabla 2), no hubo diferencias en el origen de las bacteriemias ni si éstas eran monomicrobianas y polimicrobianas. Sin embargo, se observaron diferencias significativas entre los 2 grupos con relación al foco de la bacteriemia.

Tal como era de esperar, la sensibilidad de *E. faecalis* frente a ampicilina fue muy superior a la observada para *E. faecium*. Asimismo, la resistencia de alto nivel a aminoglucósidos fue superior en el grupo de *E. faecalis* (84,2%) (tabla 2). La sensibilidad a glucopéptidos fue total en ambas especies, excepto en una cepa de *E. faecium* que mostró resistencia. Ninguna cepa de ambas especies presentó resistencia frente a linezolid.

El análisis univariado de las características de los casos asociados a asistencia sanitaria extrahospitalaria no mostró ninguna diferencia significativa entre los 2 grupos de enterococos (tabla 3).

En la tabla 4 se muestran las variables asociadas al desarrollo de bacteriemia por *E. faecium* cuando se comparó con *E. faecalis*.

Discusión

El presente estudio se diseñó para determinar los factores diferenciales para la adquisición de bacteriemia por *E. faecalis* frente a *E. faecium*. Cuando se analizaron los factores clínicos, únicamente el ingreso en una unidad quirúrgica, el tratamiento prolongado con cefalosporinas y carbapenémicos (>5 días), la exposición previa a penicilinas, el SAPS II al ingreso superior a 30 y

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/08/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

Tabla 1
Comparación entre pacientes incluidos en el estudio con bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*

	Enterococcus faecalis	*Enterococcus faecium*	p
	(n=168)	(n=60)	
Características demográficas			
• Sexo, hombres	113	37	0,433
• Edad, años	65,4 ± 15,1	68,3 ± 13,5	0,222
Características clínicas			
• Ingreso previo, n (%)	121 (72)	39 (65)	0,307
• Estancia previa en la UCI, n (%)	56 (33,3)	22 (36,7)	0,638
○Días de estancia previa en la UCI	16,35 ± 10,27	12,23 ± 7,12	0,163
Unidad de hospitalización, n (%)			
• Médica	103 (61,3)	25 (41,7)	
• Quirúrgica	18 (10,7)	16 (26,7)	**0,005**
• UCI	47 (28)	19 (31,7)	
Puntuación SAPS II			
• Media ± DE	30,45 ± 9,35	34,38 ± 8,25	**0,003**
○SAPS ≥ 17, n (%)	152 (90,47)	58 (98,33)	**0,047**
○SAPS ≥ 30, n (%)	100 (59,52)	47 (78,33)	**0,009**
Comorbilidades, n (%)			
• Diabetes mellitus	54 (32,1)	22 (36,7)	0,523
• Enfermedad hepática	38 (22,6)	25 (41,7)	**0,005**
• Insuficiencia renal	51 (30,4)	16 (26,7)	0,580
• Malignidad	54 (32,1)	20 (33,3)	0,866
Uso previo de antibióticos, n (%)			
• Glucopéptidos	32 (19)	8 (13,3)	0,318
• Penicilinas	58 (34,5)	30 (50)	**0,035**
• Tuberculostáticos	5 (3)	0 (0,0)	0,177
• Quinolonas	47 (28)	15 (25)	0,657
• Carbapenémicos	30 (17,9)	19 (31,7)	**0,025**
○Días de carbapenémicos	2,19 ± 6,79	3,30 ± 6,29	**0,015**
• Lincosamidas	6 (3,6)	3 (5)	0,626
• Cotrimoxazol	10 (6)	3 (5)	0,785
• Macrólidos	8 (4,8)	4 (6,7)	0,571
• Aminoglucósidos	42 (25)	10 (16,7)	0,187
• Metronidazol	20 (11,9)	10 (16,7)	0,348
• Cefalosporinas	47 (28)	23 (38,3)	0,135
○Días de cefalosporinas	2,94 ± 6,19	4,58 ± 7,02	**0,090**
• Otros	15 (8,9)	2 (2,3)	0,157
Otros tratamientos previos, n (%)			
• Uso de inmunosupresores	43 (25,6)	16 (26,7)	0,871
• Quimioterapia previa	25 (14,9)	8 (13,3)	0,770
• Uso de NPT	30 (17,9)	20 (33,3)	**0,013**
○Días de NPT	2,02 ± 8,89	4,60 ± 10,16	**0,038**
• Hemodiálisis	11 (6,6)	2 (3,4)	0,377
Tratamiento empírico adecuado, n (%)	96 (57,8)	21 (35)	**0,002**
Estancia hospitalaria	40,54 ± 33,08	38,58 ± 30,14	0,848
Mortalidad, n (%)	46 (27,4)	21 (35)	0,322

DE, desviación estándar; NPT, nutrición parenteral total; SAPS, Simplified Acute Physiology Score; UCI, unidad de cuidados intensivos.

la enfermedad hepática de base fueron factores independientemente asociados al aislamiento de *E. faecium*.

El número de bacteriemias por *E. faecalis* y *E. faecium* en nuestro hospital representa el 5,78% del total, y *E. faecalis* es el causante de casi tres cuartas partes de los casos. Estos datos son concordantes con la literatura médica, ya que en España en el período comprendido entre 1990 y 2006 la incidencia de infecciones por *Enterococcus* spp. fue del 5,8%, y se situó como quinto patógeno más frecuentemente aislado en infecciones nosocomiales[5].

En el presente estudio, el 26,14% de las bacteriemias tuvo como agente causal a *E. faecium*. Este porcentaje es similar al descrito recientemente en la literatura médica[5,8].

La distribución de *E. faecium* por unidades de hospitalización médicas y quirúrgicas fue similar a la descrita previamente por otros autores[22]. Sin embargo, en nuestro centro hubo una mayor frecuencia de aislamientos en pacientes ingresados en la UCI. Este dato sería explicable por el hecho de que una mayor gravedad, medida mediante el índice SAPS II, se relacionase con el riesgo de desarrollar bacteriemia por *E. faecium* frente a *E. faecalis*. Noskin et al mediante la utilización de un índice de gravedad diferente (*severity of illness score*) ya describieron que los pacientes con bacteriemias por *E. faecium* estaban más graves que los pacientes con bacteriemia por *E. faecalis*[18]. Sin embargo, cuando se aplica el sistema Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), la relación entre infección y colonización por *E. faecium* frente a *E. faecalis* y la puntuación obtenida con este indicador no son concluyentes[23,24].

La asociación entre el uso y la duración de la NPT y el desarrollo de bacteriemia por *E. faecium* también podría enmarcarse dentro de este

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/08/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

Tabla 2
Comparación de datos microbiológicos de bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*

	Enterococcus faecalis	*Enterococcus faecium*	p
	(n=168), n (%)	(n=60), n (%)	
Origen de la bacteriemia			
• Nosocomial	106 (63,1)	41 (68,3)	
• Relacionada con asistencia sanitaria extrahospitalaria	48 (28,6)	15 (25)	0,760
• Intra-UCI	14 (8,3)	4 (6,7)	
Clasificación de la bacteriemia			
• Monomicrobiana	80 (47,6)	24 (40,0)	0,309
• Polimicrobiana	88 (52,4)	36 (60,0)	
Foco de la bacteriemia			
Primaria	15 (8,93)	5 (8,33)	0,001
Secundaria			
• Asociadas a catéter	35 (20,83)	14 (23,33)	
• Orina	31 (18,45)	3 (5)	
• Infección de herida quirúrgica	2 (1,19)	4 (6,67)	**0,001**
• Respiratoria	11 (6,55)	2 (3,33)	
• Abdominal	31 (18,45)	25 (41,67)	
• Piel y partes blandas	4 (2,38)	0	
• Endocarditis	6 (3,57)	0	
• Foco desconocido	33 (19,64)	7 (11,67)	
Sensibilidad antibiótica			
• Ampicilina	166 (98,8)*	15 (25)	**<0,001**
• Piperacilina (118 versus 40)	116 (97,5)	7 (17,5)	**<0,001**
• Imipenem (118 versus 8)	118 (98,2)	3 (37,5)	**<0,001**
• Meropenem (118 versus 40)	88 (75,8)	3 (7,5)	**<0,001**
• Vancomicina	168 (100)	59 (98,3)	0,094
• Teicoplanina	168 (100)	59 (98,3)	0,094
• Linezolid (115 versus 41)	115 (100)	41 (100)	N/A
• Ciprofloxacino	38 (32)	7 (17,5)	0,194
• Tetraciclina	68 (42,5)	46 (79,3)	**<0,001**
• Resistencia de alto nivel a aminoglucósidos (19 versus 46)	16 (84,2)	23 (50,0)	**0,010**

N/A: no aplicable; UCI: unidad de cuidados intensivos.
* Dos cepas sin datos de sensibilidad. El 100% sensible en cepas testadas.

contexto. Este hallazgo se ha reportado en un pequeño estudio retrospectivo de casos y controles, en el que se estudiaron infecciones asociadas a catéter comparadas con otro grupo con colonización gastrointestinal en pacientes oncológicos[25].

En el presente estudio, la presencia de enfermedad hepática de base se asoció de forma independiente al desarrollo de bacteriemia por *E. faecium*. La enfermedad hepática se ha reconocido previamente como factor predisponente para el desarrollo de bacteriemias por enterococo[4,24,26,27]. Los resultados obtenidos en este estudio podrían explicarse en parte por el hecho de que un elevado porcentaje de las bacteriemias por *E. faecium* fueron de origen abdominal. Michaud et al[28] observaron que el ingreso en un centro de referencia para enfermedades hepatobiliares y el foco abdominal eran factores predisponentes para la adquisición de bacteriemia por *E. faecium*.

La prevalencia de enterococo como patógeno nosocomial ha aumentado debido a la selección de estos microorganismos en relación con el uso de antibióticos de amplio espectro y sin actividad intrínseca frente a ellos[23,29,30]. En el presente estudio se observó que el tratamiento antibiótico previo con cefalosporinas (>5 días) y carbapenémicos se asoció de forma significativa al desarrollo de bacteriemia por *E. faecium*. Un estudio reciente que comparó los factores de riesgo asociados a bacteriemias por *E. faecalis* y *E. faecium* resistentes a vancomicina en pacientes con cáncer también puso de manifiesto que el uso de carbapenémicos era un factor de riesgo independiente de aislamiento de *E. faecium*[23].

En lo que concierne al foco de infección, el hecho de que *E. faecium* fuese más frecuentemente aislado en bacteriemias asociadas a catéter secundarias a infección de herida quirúrgica y en bacteriemias de origen abdominal podría justificarse por la propia gravedad de los pacientes, a los que generalmente se les realiza instrumentación u otros procedimientos invasivos.

Como era de esperar, el patrón de resistencia antimicrobiana fue diferente entre *E. faecalis* y *E. faecium*. La ampicilina presentó actividad frente a casi un 100% de los aislamientos de *E. faecalis* y sólo frente a un 25% de *E. faecium*. Estos datos son concordantes con lo publicado por otros autores en España[31], que encontraron un incremento de la resistencia de *E. faecium* a ampicilina desde el 18% en 1991 hasta el 71% en el 2000. En nuestro estudio sólo se encontró un caso de resistencia a la vancomicina en el grupo de *E. faecium*. En Europa, la prevalencia y epidemiología de *E. faecium* resistente a la vancomicina es variable. En 6 países (Alemania, Grecia, Irlanda, Israel, Eslovenia y Turquía) ha ido aumentando significativamente en los últimos 6 años como resultado de brotes institucionales. Sin embargo, según el Annual Report of the European Antibiotic Resistance Surveillance System 2007 [disponible en: URL: http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/], se observa un descenso de la resistencia a vancomicina en Croacia, Portugal y Reino Unido, fruto posiblemente de las políticas de control instauradas.

El tratamiento de infecciones enterocócicas graves, como la endocarditis, debe efectuarse combinando penicilina, ampicilina o vancomicina con gentamicina o estreptomicina, ya que presenta un efecto sinérgico y bactericida frente a este microorganismo y constituye el tratamiento de elección[32]. Sin embargo, este efecto bactericida sinérgico desaparece cuando los enterococos presentan resistencia a penicilina o vancomicina o tienen resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos, una situación clínica relativamente frecuente, sobre todo en *E. faecalis*. En nuestro estudio se

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/08/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato

Tabla 3
Características clínicas y microbiológicas de bacteriemias asociadas a asistencia sanitaria extrahospitalaria por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*

(n=48)	*Enterococcus faecalis* (n=15)	*Enterococcus faecium*	p
Características demográficas			
• Sexo, hombres, n (%)	30 (62,5)	11 (73,3)	0,442
• Edad, años	67,2 ± 16,2	65,1 ± 15,6	0,508
Unidad de hospitalización, n (%)			
• Médica	43 (89,6)	8 (53,3)	
• Quirúrgica	3 (6,3)	5 (3,3)	0,005
• UCI	2 (4,2)	2 (13,3)	
Puntuación SAPS II			
Media ± DE	31,17 ± 8,74	34,27 ± 10,57	0,419
Comorbilidades, n (%)			
• Diabetes mellitus	11 (22,9)	5 (33,3)	0,501
• Enfermedad hepática	19 (39,6)	9 (60,0)	0,165
• Insuficiencia renal	13 (27,1)	2 (13,3)	0,488
• Malignidad	11 (22,9)	4 (26,7)	0,740
Clasificación de la bacteriemia, n (%)			
• Monomicrobiana	25 (52,1)	7 (46,7)	0,714
• Polimicrobiana	23 (47,9)	8 (53,3)	
Foco de la bacteriemia, n (%)			
Primaria	4 (8,30)	1 (6,70)	0,883
Secundaria			
• Asociadas a catéter	0 (0,0)	0 (0,0)	
• Orina	12 (25,0)	1 (6,7)	
• Infección de herida quirúrgica	0 (0,0)	0 (0,0)	
• Respiratoria	3 (6,30)	0 (0,0)	
• Abdominal	15 (31,30)	12 (80,0)	
• Piel y partes blandas	2 (4,2)	0 (0,0)	
• Endocarditis	3 (6,3)	0	
• Foco desconocido	9 (18,80)	0 (0,0)	
Sensibilidad antibiótica, n (%)			
• Ampicilina	47 (97,9)	9 (60,0)	**<0,001**
• Piperacilina (31 versus 8)	31 (100)	3 (37,5)	**<0,001**
• Vancomicina	48 (100)	15 (100)	N/A
• Teicoplanina	48 (100)	15 (100)	N/A
• Ciprofloxacino	11 (35,5)	3 (37,5)	0,888
• Tetraciclina	19 (40,4)	9 (64,3)	0,109
• Imipenem (31 versus 2)	31 (100)	2 (100)	N/A
• Meropenem (30 versus 8)	24 (80,0)	2 (25,0)	0,094
• Resistencia de alto nivel a aminoglucósidos (15 versus 8)	3 (50,0)	5 (31,3)	0,624

DE: desviación estándar; N/A: no aplicable; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 4
Análisis de regresión logística de los factores independientemente asociados a la adquisición de bacteriemia por *Enterococcus faecium* frente a *Enterococcus faecalis*

Factor	OR (IC del 95%)	p
Unidad médica quirúrgica	4,223 (1,768–10,428)	0,001
Usos de penicilinas previos	2,008 (1,018–3,956)	0,044
Más de 5 días de cefalosporinas previos	2,564 (1,220–5,390)	0,013
Más de 5 días de carbapenémicos previos	2,652 (1,120–6,278)	0,027
SAPS ingreso superior a 30	3,530 (1,707–7,299)	0,001
Enfermedad hepática de base	3,754 (1,792–7,863)	<0,001

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; SAPS: Simplified Acute Physiology Score.

observó que el porcentaje de resistencia de alto nivel a gentamicina para *E. faecalis* concordaba con lo reportado en la literatura médica[32].

El perfil de resistencia antibiótica observado en el presente estudio favoreció que una mayor proporción de pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* recibiese un tratamiento antibiótico empírico correcto. Sin embargo y a pesar de la más que conocida relación entre la elección de un tratamiento empírico adecuado y un mejor pronóstico y eficacia del tratamiento[33], en nuestro estudio no se pudo demostrar que la elección del tratamiento empírico tuviese impacto sobre la mortalidad bruta ni sobre la estancia hospitalaria. Algunos autores han relacionado factores, como la propia enfermedad de base o una etiología polimicrobiana de la infección, como determinantes en la mortalidad atribuible a la bacteriemia por enterococo[34]. En nuestro estudio, el origen monomicrobiano o polimicrobiano de la bacteriemia no tuvo impacto sobre estas variables.

Este trabajo tiene las limitaciones propias de su carácter retrospectivo, motivo por el que no se pueden extraer conclusiones de causalidad. Además, hay que añadir que los pacientes con mortalidad precoz en el servicio de urgencias y de los que, por tanto, no se disponía de datos de hospitalización no se incluyeron en el análisis, lo que podría haber tenido una influencia en la mortalidad. Adicionalmente, el objetivo de este estudio fue la comparación de los factores que se asociaron a la adquisición de bacteriemia por *E. faecium* cuando se compararon con las

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 20/08/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

bacteriemias producidas por *E. faecalis*, lo que impide conocer qué factores influyen en la adquisición de una bacteriemia enterocócica frente a las producidas por el resto de los microorganismos.

Como conclusión y dado el diferente patrón de sensibilidad que presentan ambas especies, habría que señalar la importancia de conocer las variables que predisponen a la adquisición de bacteriemia por *E. faecium* frente a *E. faecalis* para establecer un tratamiento antibiótico empírico adecuado.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido realizado en el marco del Doctorado en Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Bibliografía

1. Murray BE. The life and times of the enterococcus. Clin Microbiol Rev. 1990;3:46–65.
2. Murray BE. Diversity among multidrug-resistant enterococci. Emerg Infect Dis. 1997;4:37–47.
3. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparison among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–2002. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;50:59–69.
4. Martínez-Odriozola P, Muñoz-Sánchez P, Gutiérrez-Macías A, Arriola-Martínez P, Montero-Aparicio E, Ezpeleta-Baquedano, C Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:503–7.
5. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene (SEMPSPH). 2007. Estudio de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en España. EPINE 1990-2006: 17 años [citado 15 Abr 2008]. Disponible en: URL: http://neo.vhebron.net/ac/preventiva/epine/6_epine_1990_2006.pdf.
6. Treitman AN, Yarnold PR, Warren J, Noskin GA. Emerging incidence of *Enterococcus faecium* among hospital isolates (1993 to 2002). J Clin Microbiol. 2005;43:462–3.
7. Leavis HL, Bonten MJM, Willems RJL. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: Global dispersion and antibiotic resistance. Current Op Microbiol. 2006;9:454–60.
8. Tenover FC, McDonald LC. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: Epidemiology and control. Curr Opin Infect Dis. 2005;18:300–5.
9. Murray BE. B-Lactamase-producing enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36:2355–9.
10. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. Emerg Infect Dis. 2001;7:183–7.
11. Rybkine T, Mainardi J-L, Sougakoff W, Collatz E, Gutmann L. Penicillin-binding protein 5 sequence alterations in clinical isolates of *Enterococcus faecium* with different levels of β-lactam resistance. J Infect Dis. 1998;178:159–63.
12. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: A report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007;58:163–70.
13. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W, Johnson, A Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Eurosurveillance. 2008;13:1–0.
14. Top J, Willems R, Blok H, De Regt M, Jalink K, Troelstra, A Ecological replacement of *Enterococcus faecalis* by multiresistant clonal complex 17 *Enterococcus faecium*. Clin Microbiol Infect. 2007;13:316–19.
15. Willems RJ, Top J, San Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero, F Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. Emerg Infect Dis. 2005;11:821–8.
16. Leavis HL, Willems RJ, Top J, Spalburg E, Mascini EM, Fluit, AC Epidemic and nonepidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium*. Emerg Infect Dis. 2003;9:1108–15.
17. Top J, Willems R, Van der Velden S, Asbroek M, Bonten M. Emergence of clonal complex 17 *Enterococcus faecium* in The Netherlands. J Clin Microbiol. 2008;46:274–19.
18. Cisneros-Herreros JM, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Lletí M. Guidelines for the diagnosis and treatment of patients with bacteremia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:111–30.
19. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier FA. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1994;270:2957–63.
20. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs, JP Health care—associated bloodstream infections in adults: A reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med. 2002;137:791–7.
21. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th Informationall Suplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
22. Coque MT, Willems RJL, Fortún J, Top J, Diz S, Loza, E Population structure of *Enterococcus faecium* causing bacteremia in a Spanish university hospital: Setting the scene for a future increase in vancomycin resistance?. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:2693–700.
23. Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, Chemaly RF, Raad I. Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007;28:1054–9.
24. Chou Y, Lin T, Lin J, Wang N, Peng M, Chang F. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: Comparison of clinical features and outcome between *Enterococcus faecium* and *E. faecalis*. J Microbiol Immunol Infect. 2008;41:124–9.
25. Raad II, Hanna HA, Boktour M, Jabbour N, Hachem RY, Darouiche RO. Catheter-related vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: Clinical and molecular epidemiology. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005;26:658–61.
26. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med. 2000;342:710–21.
27. Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: Mechanisms and clinical observations. Clin Infect Dis. 2001;33:210–19.
28. Michaud S, Bourgault AM, Gaudreau C. Epidemiology of enterococcal bacteremia in a referral center for hepatobiliary diseases. Infection. 2000;28:361–366.
29. Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cisneros JM, Cuberos L, Moreno I, Pachón J. Case-control study of risk factors for the development of enterococcal bacteriemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001;20:83–90.
30. Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim, CO Vancomycin-resistant enterococci bacteremia: Risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. J Infect. 2009;58:182–90.
31. Fortún J, Coque TM, Martín-Dávila P, Moreno L, Cantón R, Loza, E Risk factors associated with ampicillin resistance in patients with bacteraemia caused by *Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother. 2002;50:1003–9.
32. Hoenkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie, A Eur Heart J. 2004;25:267–76.
33. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallás T, Cayuela-Domínguez A, Márquez-Vacaro, JA Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: A matched cohort study. J Antimicrob Chemother. 2008;61:436–41.
34. Todeschini G, Tecchio C, Borghero C, D'Emilio A, Pegoraro E, De Lalla, F Association between *Enterococcus bacteriemia* and death in neutropenic patients with haematological malignances. J Infect. 2006;53:266–73.

Editorial acompañante: "**Diversificación y evolución clonal de patógenos grampositivos: nuevas perspectivas y retos en el siglo XXI"** Teresa M. Coque y José L. Martínez. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Jun-Jul; 28(6):333-5.

Referencia manuscrito 1: "**Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium***" David Conde-Estévez, Luisa Sorli, José Antonio Morales-Molina, Hernando Knobel, Roser Terradas, Javier Mateu-de Antonio, Juan Pablo Horcajada, Santiago Grau. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 Jun-Jul; 28(6):342-8.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(6):333–335

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Editorial

Diversificación y evolución clonal de patógenos grampositivos: nuevas perspectivas y retos en el siglo XXI

Grampositive pathogen clonal diversification and evolution: New perspectives in the XXI century

Teresa M. Coque[a,b,c] y José L. Martínez[c,d,*]

[a] Fundación para la Investigación en Biomedicina (FIBIO-IRYCIS), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España
[b] Unidad de Resistencia a Antibióticos y Virulencia Bacteriana, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, España
[c] CIBER en Epidemiología y Salud Pública e Internacional
[d] Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Darwin 3, Cantoblanco, Madrid, España

La dinámica de poblaciones de las bacterias causantes de infecciones hospitalarias está sufriendo importantes modificaciones en las últimas décadas como resultado de los cambios sociodemográficos (inmigración, globalización de mercados y aumento de la *densidad de selección* en diferentes puntos de la comunidad) y el desarrollo de sistemas de salud más sofisticados y complejos (cuidado de pacientes con enfermedades de base graves y con dispositivos invasivos en hospitales de día, centros de rehabilitación, residencias y domicilios privados). Estos cambios han influido significativamente en los modos de transmisión y diseminación de distintos patógenos desde el hospital hasta la comunidad y viceversa[1], y hace más difícil de establecer la epidemiología de estas infecciones. Como consecuencia de esta situación, se han venido desarrollando metodologías y sistemas de análisis epidemiológicos progresivamente más sofisticados para poder evaluar correctamente las causas de la diseminación de ciertos clones y los riesgos asociados a esta diseminación. Sin embargo, el conocimiento adquirido sobre la estructura poblacional y la dinámica de transmisión de distintos patógenos y el avance de las infraestructuras sanitarias no han ido acompañados siempre de una modernización en la política de prevención, control y tratamiento de las infecciones hospitalarias[1].

Dos artículos de Millán et al[2] y Conde-Estévez et al[3] publicados en el presente número de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica avanzan en esta dirección. En sus trabajos, los autores hacen un análisis de bacteriemias producidas por *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus*, 2 de las principales causas de infecciones nosocomiales. Como consecuencia de sus estudios, discuten una serie de aspectos relacionados con la elección del tratamiento empírico, la detección y el control de clones patógenos y la relación entre resistencia y virulencia en estas bacterias. Es importante destacar que ciertos tipos de infecciones, clásicamente consideradas como asociadas a los hospitales, se dan cada vez con mayor frecuencia entre la comunidad no hospitalizada. Incluso en el caso de los patógenos hospitalarios ciertos organismos considerados originalmente como comensales, no virulentos (por ejemplo, *Enterococcus*), han demostrado su potencial patogénico. Esta situación puede deberse a un incremento en el número de personas con una enfermedad basal, que las hace más susceptibles de adquirir una infección, en la diseminación de clones que han adquirido elementos genéticos causantes de una mayor capacidad de colonización y de invasión, que serían los causantes de la enfermedad[4,5], y en la adquisición de mecanismos eficaces de resistencia a los antibióticos por estos clones. En cualquier caso, como indica Gaynes[6], la práctica clínica actual ha hecho que pacientes que antes se mantenían hospitalizados estén ahora bajo tratamiento ambulatorio o en hospitales de día. Dado que el elemento de riesgo fundamental para presentar una infección por un patógeno oportunista es un estado de salud deteriorado[7], estos pacientes no deben considerarse meramente comunitarios al presentar las dolencias típicas de los pacientes hospitalizados, y esta consideración es relevante a la hora de establecer un tratamiento antibiótico empírico adecuado.

En línea con estas reflexiones, el artículo de Millán et al[2] describe el aumento de infecciones causadas por *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) procedentes del ámbito extrahospitalario, y contiene un mensaje clínico de importancia al plantear la necesidad de reconsiderar el tratamiento de las bacteriemias de adquisición comunitaria (CA) cuando los pacientes han estado previamente asociados a la atención sanitaria (AT) y, por tanto, en realidad forman parte de la población más susceptible a tener una infección. Friedman et al[1] alertaron hace unos pocos años sobre la vaguedad del término «adquisición comunitaria» y propusieron la necesidad de aumentar el número de categorías de bacteriemias de 2 (hospitalaria [HA] y comunitaria) a 3 (HA, CA y extrahospitalaria asociada a la AT). Su objetivo era la mejora de la *elección del*

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2009.06.011, 10.1016/j.eimc.2009.07.001

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jlmtnez@cnb.csic.es (J.L. Martínez).

0213-005X/$ - see front matter © 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.eimc.2010.02.007

tratamiento antibiótico empírico dadas las diferencias entre los agentes causales de bacteriemias HA y CA. Esta clasificación se ha planteado especialmente apropiada para las bacteriemias causadas por *S. aureus* y *Enterococcus* debido a las marcadas diferencias de resistencia y virulencia entre los aislados de distintos orígenes[4,8,9] o, en el caso de *Enterococcus*, al pertenecer a las especies *Enterococcus faecalis* (Efc) o *Enterococcus faecium* (Efm), que presentan distintos patrones de resistencia[3]. Las cepas CA-SARM se han distinguido tradicionalmente de las cepas HA-SARM (también de cepas AT-SARM, como refleja el artículo de Millán et al) por su mayor sensibilidad a antibióticos, por la presencia de un tipo específico de elemento conjugativo de integración cromosómica que confiere resistencia a meticilina (*staphylococcal chromosomal cassette* [SCC] tipo *IV*) y por la producción de la toxina-leucocidina Panton-Valentine[8]. De forma similar, las cepas HA-Efc y HA-Efm son frecuentemente resistentes a antibióticos de primera elección y presentan factores de virulencia que incluyen adhesinas, hemolisinas y proteasas localizadas en islas de patogenicidad, determinantes genéticos que no presentan la mayoría de las cepas CA-Efc y CA-Efm[9]. Conde-Estévez et al[3] plantean la necesidad de, a la hora de establecer un tratamiento empírico adecuado, tener en cuenta las marcadas diferencias en los perfiles de sensibilidad a los antibióticos y la virulencia de las 2 especies así como los factores de riesgo para la adquisición de bacteriemia por cepas HA-Efc y HA-Efm.

Los autores de los artículos comentados en este editorial subrayan que una rápida y una adecuada elección terapéutica es crítica no solo para reducir las tasas de mortalidad de pacientes con sepsis, sino también para *controlar y prevenir* la expansión y la transmisión de clones patógenos, tanto en poblaciones hospitalizadas como en las comunitarias. De hecho, el artículo de Millán et al[2] plantea que hasta un tercio de las bacteriemias por SARM no son de origen nosocomial (si bien es cierto que la mayoría de las infecciones son de tipo AT-SARM), lo que llama la atención al papel que el medio no hospitalario tiene en la evolución y la transmisión de estos clones. En las últimas décadas hemos podido constatar la diseminación pandémica de clones de CA-SARM, como ST1-SARM-IV (perteneciente al complejo clonal [CC] designado arbitrariamente como 1) o ST30-SARM-IV (CC30), y de clones HA-SARM, como ST239-SARM-III/IV, USA300 o ST8-SARM-I-IV (CC8), EMRSA-16/ST36-SARM-II (CC30) y ST125-SARM-IV (CC5)[5,10–12]. El estudio de Millán et al y otros estudios multicéntricos anteriores desarrollados en España indican que en nuestro país se ha diseminado un número reducido de clones internacionales SARM con una frecuencia variable en el tiempo en los distintos hospitales, y refleja el diferente éxito de distintos clones a nivel local[2,13]. Inicialmente, ST228-MRSA-I (CC5) y más tarde el clon internacional EMRSA-16 (ST36-MRSA-II), muy frecuente en el Reino Unido y derivado de ST30-SASM, reemplazaron el clon ibérico (ST247-SARM-I) predominante en España antes de 1996. En la actualidad, este clon tiene una representación desigual en distintas instituciones, mientras que el ST125-MRSA-IV se ha convertido en el más frecuente desde 1996. Este clon parece derivar del clon internacional pediátrico ST5-MRSA-IV, del que también derivan los primeros aislados de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina inicialmente identificados en Japón y en Estados Unidos.

Aunque el artículo de Conde-Estévez et al[3] no analiza la diversidad clonal, sí hace hincapié en que la proporción de aislamientos de Efm ha ido incrementándose en el tiempo con respecto al total de *Enterococcus*, situación probablemente debida a diferentes causas que incluyen el distinto patrón de resistencia a los antibióticos que presentan ambas especies y la adquisición de determinantes genéticos que favorecen la colonización y la persistencia en el tracto gastrointestinal de individuos mayores de 65 años (Freitas et al, enviado). Otros estudios españoles han documentado la sobrerrepresentación de clones internacionales de HA-Efm (ST16, ST17, ST18, ST203 pertenecientes al CC17) y HA-Efc (ST6-CC2 y CC9)[9,14,15]. De forma similar a lo que sucede con *S. aureus*, se ha producido la expansión local de HA-Efc-ST6 (CC2), que parece haber reemplazado a los clones HA-Efc-CC9 (14, Teresa M. Coque, datos no publicados). En el caso de HA-Efm, parecen coexistir clones amplificados desde 1996 (ST17 y ST18) con otros descritos en 2000 (ST16) y 2004 (ST203, causante de epidemias en Alemania desde finales de la década de 1990) ([14], TMC, datos no publicados).

Además de la alta transmisibilidad de los clones epidémicos, hay que tener en cuenta su frecuente *diversificación y evolución*, que puede dar lugar a una modificación de sus perfiles de resistencia y patogenicidad y su sensibilidad al tratamiento antibiótico. En el caso de *S. aureus*, la variabilidad del *cluster accessory gene regulator* (*agr*) que regula la producción de distintos factores de virulencia y favorece la formación de biopelículas determina la patogenicidad de ciertos clones, y se ha utilizado como marcador de HA-MRSA con sensibilidad disminuida a la vancomicina (*agr II*) o de cepas CA-SARM (*agr I*)[16,17]. Aunque la mayoría de las cepas de *S. aureus* heterorresistentes o tolerantes a glucopéptidos se identifican como HA-SARM-CC5 con la variante *agr II*, se han documentado recientemente fracasos terapéuticos con glucopéptidos para el tratamiento de bacteriemias o infecciones pediátricas graves causadas por CA-SARM y carentes de *agr II*[18,19]. Por otra parte, debido a los factores sociodemográficos mencionados y a la falta de una política integrada de control de patógenos resistentes, se ha descrito la diseminación de clones HA-SARM entre animales (CC8, CC22 y CC5), y recientemente algunos hospitales han documentado la aparición de CA-SARM en el ámbito nosocomial, que en algunas instituciones ha experimentado un aumento del 17–56% en tan solo 4 años[20]. De forma análoga, se ha descrito la presencia de HA-Efm y HA-Efc en animales y en individuos sanos y la presencia de CA-Efm y CA-Efc en hospitales. Actualmente, resulta preocupante la transmisión a humanos de clones epidémicos altamente patógenos en animales, como SARM-ST398 o Efm-CC5[21–23].

Los estudios de biología de poblaciones nos han permitido avanzar extraordinariamente en el conocimiento de esta diversidad. Aunque la estructura poblacional clonal de *S. aureus* hizo pensar que ciertas variantes de distintos elementos o clusters (por ejemplo, SCC y *agr*) estaban asociadas a clones específicos, distintos fenómenos de transferencia genética horizontal han favorecido la diversidad en la distribución de SCC, *agr* y otros elementos entre distintos subgrupos o clones de esta especie[24,25]. Además de los fenómenos de transferencia horizontal y recombinación, distintos factores fisiológicos del huésped, incluyendo los niveles de glucosa, los cambios de pH y los cambios determinados por la cirugía, la inmunoterapia o el tratamiento antibiótico, pueden influir en la expresión de *agr* y de los genes de virulencia que regula[26]. Esto induce a pensar que la selección de pequeñas diferencias en distintos alelos y los fenómenos de recombinación posterior pueden dar lugar a nuevos patrones de expresión de determinantes de virulencia, tal y como ha sucedido con *S. aureus* CC30 o CC5[20]. Estos sucesos de microevolución pueden analizarse mediante la secuenciación de genomas completos. Un reciente estudio de este tipo ha permitido determinar el patrón evolutivo de SARM[12]. La transmisión intercontinental se debe a un número limitado de clones, a partir de los que se expanden subclones que llegan a ser dominantes en una cierta zona geográfica. Además, en los hospitales se puede trazar la microevolución de los subclones establecidos mediante análisis de *single nucleotide polymorphism* (SNP) del genoma completo[12], lo que puede ayudar a trazar la transmisión intrahospitalaria de un modo más preciso y establecer, por tanto, medidas más eficaces que impidan esta

transmisión y la consecuente evolución de estos importantes patógenos bacterianos.

Financiación

Los proyectos BIO 2008–00090 del Ministerio de Ciencia e Innovación, KBBE-227258 (BIOHYPO) y PAR de la Unión Europea (JLM) y PI07/1441 y PS09/02381 del Fondo de Investigaciones Sanitarias y LSHE-2007-037410 de la Unión Europea (TMC) financian el trabajo en nuestros laboratorios.

Bibliografía

1. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care–associated bloodstream infections in adults: A reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med. 2002;137:791–7.
2. Millán AB, Domínguez MA, Borraz C, Gonzalez MP, Almirante B, Cercenado E, et al. Bacteriemias de presentación comunitaria y nosocomial por Staphylococcus aureus resistente a meticilina en hospitales españoles. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009, doi:10.1016/j.eimc.2009.08.004.
3. Conde-Estévez D, Sorli L, Morales-Molina JA, Knobel H, Terradas R, Mateu-De Antonio J, et al. Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por Enterococcus faecalis y Enterococcus faecium. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009, doi:10.1016/j.eimc.2009.07.004.
4. Rodriguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuno E, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary and community hospitals. Clin Microbiol Infect, doi:10.1111/j.1469-0691.2009.03089.x. En prensa.
5. Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global spread of vancomycin-resistant Enterococcus faecium from distinct nosocomial genetic complex. Emerg Infect Dis. 2005;11:821–8.
6. Gaynes R. Health care–associated bloodstream infections: A change in thinking. Ann Intern Med. 2002;137:850–1.
7. Martínez JL, Baquero F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: Pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. Clin Microbiol Rev. 2002;15:647–79.
8. Weber JT. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2005;41:S269–72.
9. Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: Global dispersion and antibiotic resistance. Curr Opin Microbiol. 2006;9:454–60.
10. Arias CA, Rincon S, Chowdhury S, Martinez E, Coronell W, Reyes J, et al. MRSA USA300 clone and VREF–a US-Colombian connection?. N Engl J Med. 2008;359:2177–9.
11. Robinson DA, Kearns AM, Holmes A, Morrison D, Grundmann H, Edwards G, et al. Re-emergence of early pandemic Staphylococcus aureus as a community-acquired meticillin-resistant clone. Lancet. 2005;365:1256–8.
12. Harris SR, Feil EJ, Holden MT, Quail MA, Nickerson EK, Chantratita N, et al. Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread. Science. 2010;327:469–74.
13. Vindel A, Trincado P, Gómez E, Cabrera R, Boquete T, Sola C, et al. Prevalence and evolution of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Spanish hospitals between 1996 and 2002. J Clin Microbiol. 2006;44:266–70.
14. Ruiz-Garbajosa P, Coque TM, Canton R, Willems RJ, Baquero F, Del Campo R. High-risk clonal complexes CC2 and CC9 are widely distributed among Enterococcus faecalis hospital isolates recovered in Spain. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25:513–8.
15. Coque TM, Willems RJ, Fortun J, Top J, Diz S, Loza E, et al. Population structure of Enterococcus faecium causing bacteremia in a Spanish university hospital: Setting the scene for a future increase in vancomycin resistance? Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:2693–700.
16. Sakoulas G, Eliopoulos GM, Moellering Jr RC, Wennersten C, Venkataraman L, Novick RP, et al. Accessory gene regulator (agr) locus in geographically diverse Staphylococcus aureus isolates with reduced susceptibility to vancomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:1492–502.
17. Robinson DA, Monk AB, Cooper JE, Feil EJ, Enright MC. Evolutionary genetics of the accessory gene regulator (agr) locus in Staphylococcus aureus. J Bacteriol. 2005;187:8312–21.
18. McCalla C, Smyth DS, Robinson DA, Steenbergen J, Luperchio SA, Moise PA, et al. Microbiological and genotypic analysis of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3441–3.
19. Welsh KJ, Abbott AN, Lewis EM, Gardiner JM, Kruzel MC, Lewis CT, et al. Clinical characteristics, outcomes, and microbiologic features associated with methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia in pediatric patients treated with vancomycin. J Clin Microbiol. 2010;48:849–99.
20. Maree CL, Daum RS, Boyle-Vavra S, Matayoshi K, Miller LG. Community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates causing healthcare-associated infections. Emerg Infect Dis. 2007;13:236–42.
21. Kluytmans JA. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus in food products: Cause for concern or case for complacency? Clin Microbiol Infect. 2010;16:11–5.
22. Novais C, Coque TM, Boerlin P, Herrero I, Moreno MA, Dominguez L, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium clone in swine, Europe. Emerg Infect Dis. 2005;11:1985–7.
23. Lu HZ, Weng XH, Li H, Yin YK, Pang MY, Tang YW, et al. Enterococcus faecium-related outbreak with molecular evidence of transmission from pigs to humans. J Clin Microbiol. 2002;40:913–7.
24. Enright MC, Robinson DA, Randle G, Feil EJ, Grundmann H, Spratt BG. The evolutionary history of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:7687–92.
25. Fan J, Shu M, Zhang G, Zhou W, Jiang Y, Zhu Y, et al. Biogeography and virulence of Staphylococcus aureus. PLoS ONE. 2009;4:e6216.
26. Sugiyama Y, Okii K, Murakami Y, Yokoyama T, Takesue Y, Ohge H, et al. Changes in the agr locus affect enteritis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. 2009;47:1528–35.

4.2. Manuscrito 2: "**Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia in cancer patients"**

David Conde-Estévez, Santiago Grau, Joan Albanell, Roser Terradas, Margarita Salvadó, Hernando Knobel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011 Jan; 30(1):103-8.

4.2.1. Resumen

De los 228 casos que cumplieron los criterios de inclusión en el estudio, se analizaron los pacientes con cáncer (oncológico o hematológico) excluyendo el único caso de bacteriemia por enterococo resistente a vancomicina. Nos queda un análisis de 73 casos de los cuales 54 (74%) estaba causado por *E.faecalis* y 19 (26%) causado por *E.faecium*.

El origen de la bacteriemia fue básicamente relacionado con catéter en ambos grupos. Los aislamientos de *E.faecalis* presentaron más sensibilidad a ampicilina, piperacilina, imipenem y meropenem. Por el contrario, los aislamientos de *E.faecium* se mostraron más sensibles a tetraciclinas.

Tabla 9. Comparación datos microbiológicos de bacteriemias por *E. faecalis* y *E. faecium* en pacientes con cáncer y sensibilidad a vancomicina

	***E. faecalis* (n=54)**	***E. faecium* (n=19)**	**p**
Origen de la bacteriemia			
-Nosocomial	43 (79,6%)	15 (78,9%)	1,000
-Intra UCI	4 (7,4%)	0	0,567
-Asistencia sanitaria extrahospitalaria	11 (20,4%)	4 (21,1%)	1,000
Clasificación de la bacteriemia			
Monomicrobiana	28 (51,9%)	7 (36,8%)	0,260
Polimicrobiana	26 (48,1%)	12 (63,2%)	0,260
Foco de la bacteriemia			
-Primaria	9 (16,7%)	3 (15,8%)	0,092
-Asociadas a catéter	13 (24,1%)	5 (26,3%)	
-Orina	10 (18,5%)	1 (5,3%%)	
-Herida quirúrgica	0	3 (15,8%)	
-Respiratoria	2 (3,7%)	1 (5,3%)	
-Abdominal	10 (18,5%)	4 (21,1%)	
-Foco desconocido	10 (18,5%)	2 (10,5%)	

Sensibilidad antibiótica -	***E. faecalis* (n=57)**	***E. faecium* (n=19)**	**p**
-Ampicilina	54 (100%)*	2 (10,5%)	**< 0,001**
-Piperacilina (36 vs 13)	36 (100%)	0	**< 0,001**
-Imipenem (36 vs 1)	36 (100%)	0	**< 0,001**
-Meropenem (35 vs 13)	22 (62,9%)	0	**< 0,001**
-Teicoplanina (53 vs 19)	53 (100%)	18 (94,7%)	0,264
-Linezolid (115 vs 40)	115 (100%)	41 (100%)	0,094
-Ciprofloxacino (35 vs 13)	6 (17,1%)	1 (7,7%)	0,656
-Tetraciclina (53 vs 19)	22 (41,5%)	17 (89,5%)	**<0,001**
-HLR (18 vs 6)	10 (55,6%)	5 (83,3%)	0,351

En cuanto a la comparación del resto de variables clínicas y de pronóstico, los resultados se pueden observar en la tabla 10.

Los pacientes con bacteriemia causada por *E.faecium* presentaban mayor gravedad al ingreso y presentaban más comorbilidades como la diabetes mellitus. Además, tenían mayor exposición previa a penicilinas comparado con aquéllas con *E.faecalis*. De manera curiosa, ninguno de los pacientes con aislamiento para *E.faecium* recibió glucopéptidos de manera previa al cultivo.

Tabla 10. Comparación datos microbiológicos de bacteriemias por *E. faecalis* y *E. faecium* en pacientes con cáncer y sensibilidad a vancomicina

	***E. faecalis* (n=54)**	***E. faecium* (n=19)**	***p***
Características demográficas			
-Sexo (hombres)	39 (72,2%)	13 (68,4%)	0,753
-Edad (años)	65,4 ± 11,9	69,3 ± 12,1	0,252
Malignidad			
-Tumor sólido	37 (68,5%)	13 (68,4%)	0,994
-Malignidad hematológica	17 (31,5%)	6 (31,6%)	0,994
○Leucemia	11 (20,4%)	4 (21,1%)	1,000
○Linfoma	6 (11,1%)	2 (10,5%)	1,000
Características clínicas			
-Ingreso previo	43 (79,6%)	14 (73,7%)	0,748
-Estancia previa en UCI	14 (25,9%)	4 (21,1%)	0,766
○Días previos en UCI	16,6 ± 10,4	9,5 ± 2,6	0,442
Unidad de hospitalización			
-Médica	34 (63%)	10 (52,6%)	0,429
-Quirúrgica	8 (14,8%)	5 (26,3%)	0,303
-UCI	12 (22,2%)	4 (21,1%)	1,000
Estancia hospitalaria, media ± DE	41,5 ± 29,2	43,3 ± 29,9	0,763
Estancia previa a bacteriemia	11,3 ± 11,9	7,5 ± 7,6	0,254
Estancia desde bacteriemia hasta alta	11,4 ± 17,7	9,6 ± 15,6	0,989
Puntuación SAPS II			
-Media ± DE	35,2 ± 8,3	40,7 ± 7,2	**0,009**
-SAPS > 34	27 (50%)	16 (84,2%)	**0,009**

Comorbilidades			
-Diabetes Mellitus	13 (24,1%)	10 (52,6%)	**0,021**
-Enfermedad hepática	10 (18,5%)	5 (26,3%)	0,516
-Insuficiencia renal	12 (22,2%)	5 (26,3%)	0,766
-Neumonía	13 (24,1%)	6 (31,6%)	0,552
-Insuficiencia cardíaca	4 (7,4%)	5 (21,1%)	0,193
-Neutropenia	13 (24,1%)	4 (21,1%)	1,000
Exposición antibiotic antes de cultivo	40 (74,1%)	17 (89,5%)	0,210
Duración total, media (DE), días	22,1 ± 30,4	24,8 ± 19,5	0,123
-**Glucopéptidos**			
○Nº (%) de pacientes	10 (18,5%)	0	0,055
○Duración, media (DE), días	2,4 ± 5,6	0	**0,035**
-**Penicilinas**			
○Nº (%) de pacientes	16 (29,6%)	13 (68,4%)	**0,003**
○Duración, media (DE), días	1,6 ± 3,6	9,3 ± 12,9	**<0,001**
-**Agentes tuberculostáticos**			
○Nº (%) de pacientes	2 (3,7%)	0	1,000
○Duración, media (DE), días	1,7 ± 11,5	0	0,398
-**Quinolonas**			
○Nº (%) de pacientes	16 (29,6%)	5 (26,3%)	0,784
○Duración, media (DE), días	2,4 ± 4,5	1,8 ± 3,5	0,735
-**Carbapenems**			
○Nº (%) de pacientes	11 (20,4%)	8 (42,1%)	0,076
○Duración, media (DE), días	2,2 ± 5,5	4,2 ± 6,1	0,073
-**Lincosamidas**			
○Nº (%) de pacientes	2 (3,7%)	0	1,000
○Duración, media (DE), días	0,3 ± 1,5	0	0,398

-Cotrimoxazol			
○Nº (%) de pacientes	2 (3,7%)	1 (5,3%)	1,000
○Duración, media (DE), días	0,5 ± 2,7	0,7 ± 3,0	0,770
-Macrólidos			
○Nº (%) de pacientes	2 (3,7%)	0	1,000
○Duración, media (DE), días	0,2 ± 1,1	0	0,398
-Aminoglucósidos			
○Nº (%) de pacientes	15 (27,8%)	4 (21,1%)	0,763
○Duración, media (DE), días	3,4 ± 7,9	2,9 ± 7,6	0,613
-Metronidazol			
○Nº (%) de pacientes	6 (11,1%)	3 (15,8%)	0,688
○Duración, media (DE), días	0,8 ± 2,6	1,5 ± 3,7	0,552
-Cefalosporinas			
○Nº (%) de pacientes	19 (35,2%)	7 (36,8%)	0,897
○Duración, media (DE), días	4,1 ± 7,6	3,8 ± 6,2	0,906
-Otros			
○Nº (%) de pacientes	8(14,8%)	1 (5,3%)	0,430
○Duración, media (DE), días	2,7 ± 9,3	0,2 ± 0,9	0,248
Otros tratamientos previos			
-Intervención quirúrgica	22 (40,7%)	9 (47,4%)	0,615
-Agentes inmunosupresores	20 (37%)	7 (36,8%)	0,988
-Quimioterapia antineoplásica	25 (46,3%)	8 (42,1%)	0,752
-NPT	10 (18,5%)	7 (36,8%)	0,123
-Diálisis	1 (1,9%)	0	1,000
Tratamiento empírico adecuado	26 (49,1%)	8 (42,1%)	0,603
Mortalidad	14 (25,9%)	9 (47,4%)	0,084
Mortalidad a los 7 días	9(16,7%)	5 (26,3%)	0,498
Mortalidad a los 30 días	14 (25,9%)	8 (42,1%)	0,186

Eur J Clin Microbiol Infect Dis
DOI 10.1007/s10096-010-1029-5

BRIEF REPORT

Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia in cancer patients

D. Conde-Estévez · S. Grau · J. Albanell · R. Terradas · M. Salvadó · H. Knobel

Received: 30 March 2010 / Accepted: 1 August 2010
© Springer-Verlag 2010

Abstract The purpose of this investigation was to compare the risk factors, clinical features and outcomes in cancer patients with bacteraemia caused by vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *E. faecium*. A retrospective, observational 7-year study was carried out in a 450-bed, acute-care university-affiliated hospital. We performed univariate comparisons between the two groups and then multivariate analysis to identify patient risk factors for *E. faecium* isolation. Seventy-three patients were included in the analysis: 54 (74.0%) with bacteraemia caused by *E. faecalis* and 19 (26.0%) by *E. faecium*. The Simplified Acute Physiological Score (SAPS) value was significantly greater in *E. faecium* isolates (40.7 vs. 35.2; $p=0.009$). Diabetes mellitus was more frequently diagnosed in patients with *E. faecium* bacteraemia (52.6% vs. 24.1%; $p=0.021$). Prior penicillin exposure was more frequent in patients with *E. faecium* bacteraemia (68.4% vs. 29.6%; $p=0.003$). There was a trend toward higher mortality in *E. faecium* bacteraemia patients (47.4% vs. 25.9%; $p=0.084$). Independent patient risk factors for *E. faecium* isolation were prior penicillin exposure (odds ratio [OR], 6.479; $p=0.003$) and SAPS>34 (OR, 6.896; $p=0.009$). When compared to *E. faecalis* bacteraemia, *E. faecium* bacteraemia in cancer patients is independently associated with more severe illness and prior use of penicillins; therefore, empiric treatment which would cover *E. faecium* should be considered in cancer patients suspected of having bacteraemia.

Nowadays, enterococci have become a major cause of nosocomial infection worldwide [1]. In North America, enterococci were the fourth most frequent pathogen isolated

This study is a part of a PhD programme in Medicine of the Universitat Autònoma de Barcelona.

D. Conde-Estévez · S. Grau
Service of Pharmacy,
Hospital Universitari del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),
Passeig Marítim 25–29,
08003 Barcelona, Spain

D. Conde-Estévez · J. Albanell
Service of Oncology,
Hospital Universitari del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),
Passeig Marítim 25–29,
08003 Barcelona, Spain

S. Grau · R. Terradas · H. Knobel
Infectious Diseases Control,
Hospital Universitari del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),
Passeig Marítim 25–29,
08003 Barcelona, Spain

R. Terradas
Service of Evaluation and Clinical Epidemiology,
Hospital Universitari del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),
Passeig Marítim 25–29,
08003 Barcelona, Spain

M. Salvadó
Laboratori de Referència de Catalunya,
Hospital Universitari del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),
Passeig Marítim 25–29,
08003 Barcelona, Spain

D. Conde-Estévez (✉)
Service of Hospital Pharmacy,
Hospital Universitari del Mar, Parc de Salut Mar, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB),
Passeig Marítim 25–29,
08003 Barcelona, Spain
e-mail: dconde@hospitaldelmar.cat

Published online: 15 August 2010

from blood cultures among hospitalised patients, representing 10.2% of all bacteraemia [2]. In Europe, enterococci account for approximately 7% of all bloodstream infections [2]. In Spain, the incidence of bloodstream infections caused by *Enterococcus* spp. was 5.8%, ranked as the fifth most common cause of nosocomial infections [3, 4].

In general, enterococcal bacteraemia occurs in patients with prolonged hospitalisation, comorbidities and prior exposure to antibacterials [3, 4]. Two major species represent enterococci: *E. faecalis*, representing around 70–80% of enterococcal infections, and *E. faecium*, occurring in more than 20% of enterococcal infections [5].

Studies of risk factors for the acquisition of enterococci bacteraemia are limited [4, 6–8]. To our knowledge, there are no other published studies specifically examining vancomycin-susceptible enterococcal bacteraemia in cancer patients, as McBride et al. [8] included 65 patients with malignancy as part of its cohort.

The aim of this study was to perform a retrospective analysis of the clinical and epidemiological features of vancomycin-susceptible enterococcal bacteraemia acquisition at our hospital among cancer patients.

Patients were identified by a search of the laboratory's electronic database for all blood cultures positive for *E. faecalis* or *E. faecium* between 1 January 2000 and 31 December 2006 in a 450-bed University Hospital. We included all patients aged 18 years and over with at least one blood culture positive for *E. faecalis* or *E. faecium*, and for whom full records were available. Patients with multiple blood cultures for the same organism were included only once in the analysis. Research was done assessing differences according to isolated enterococcal species among cancer patients. We detected cancer patients by reviewing medical charts and checking discharge codes.

Patient data were gathered by reviewing hospital electronic records and by reviewing stored hard-copy medical records. The clinical data collected included: 30-day pre-bacteraemia exposures (hospital admissions, intensive care admission, severity of illness on hospital or intensive care unit [ICU] admission calculated by the Simplified Acute Physiological Score II (SAPS II) [9], comorbidities, inpatient antibiotic use and other treatment (immunosuppressive therapy, antineoplastic chemotherapy, total parental nutrition [TPN] and dialysis) 30 days prior to bacteraemia, treatment (adequate antibiotic choice) and outcomes (hospital stay, mortality at 7 and 30 days).

The microbiological data collected included: enterococcal species causing bacteraemia, origin (nosocomial, health care-associated or community-acquired), whether cultures were polymicrobial, source of bacteraemia and antibiotic susceptibility results. Enterococcal species were isolated and identified by the microbiology laboratory by means of routine techniques. The susceptibility of isolates was determined by the MicroScan system (NC36 and NC38 panels) or the Kirby–Bauer method on Mueller–Hinton plates (bioMérieux, Marcy l'Etoile, France) according to the National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) criteria.

The terms 'bacteraemia' and 'nosocomial', 'health care-associated and community-acquired' bloodstream infection were defined according previously published data [10].

Univariate analyses were performed using the Chi-square or Fisher's exact methods for categorical variables and Student's *t*-test or the Mann–Whitney *U*-test for the continuous variables. Predictors of the mortality of patients with cancer were assessed using logistic regression models. All variables significant at a p-value of <0.20 in univariate analyses were included in a multivariable logistic regression model. Statistical analyses were run using SPSS for Windows, rel. 15.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

There were a total of 4,172 positive blood cultures for any pathogen during these 7 years of study. A total of 261 (6.1%) individual patients had bacteraemia caused by *Enterococcus* spp. In 241 (92.3%) patients, bacteraemia was caused by *E. faecalis* and *E. faecium*. Thirteen (5.4%) patients were excluded from this group: 7 (53.8%) because the sample was taken during post-mortem or incomplete clinical data being available, 2 (15.4%) due to age and 4 (30.8%) owing to second blood culture of the same microorganism. Therefore, 228 episodes were obtained. Analysing the patients who had cancer disease, 74 of these 228 patients had a diagnosis of malignancy. One of these patients was excluded as their enterococcal isolate was resistant to vancomycin. The final analysis comprised 73 patients: 54 (74.0%) with bacteraemia caused by *E. faecalis* and 19 (26.0%) by *E. faecium*.

Comparisons of the clinical data and outcome of patients according to enterococcal species are presented in Table 1. Patients with *E. faecium* bacteraemia presented a higher severity of illness, a more frequent diagnosis of diabetes mellitus and a prior penicillin exposure than those with *E. faecalis* bacteraemia. Interestingly, none of the patients with *E. faecium* bacteraemia received glycopeptides before bacteraemia onset. There was a trend toward a higher mortality in patients with *E. faecium* bacteraemia.

The microbiological data of the patients are presented in Table 2. The source of bacteraemia was mainly related to catheter use in both groups. *E. faecalis* isolates were significantly more susceptible to ampicillin, piperacillin, imipenem and meropenem. On the contrary, *E. faecium* isolates were more susceptible to tetracyclines.

Multivariate logistic regression analysis showed that only an SAPS II score greater than 34 (OR, 6.896; 95% CI: 1.618–29.388; $p=0.009$) and prior penicillin exposure (OR, 6.479; CI: 1.887–22.238; $p=0.003$) were both

Table 1 Comparison of the demographic and clinical characteristics of patients with *Enterococcus faecalis* and *E. faecium* bacteraemia in patients with cancer

	E. faecalis (n=54)	*E. faecium* (n=19)	p-value
Demographics			
- Sex (male)	39 (72.2%)	13 (68.4%)	0.753
- Age, mean ± SD, years	65.4±11.9	69.3±12.1	0.252
Malignancy			
- Solid tumour	37 (68.5%)	13 (68.4%)	0.994
- Haematological malignancy	17 (31.5%)	6 (31.6%)	0.994
• Leukaemia	11 (20.4%)	4 (21.1%)	1.000
• Lymphoma	6 (11.1%)	2 (10.5%)	1.000
Clinical characteristics			
- Previous hospitalisation	43 (79.6%)	14 (73.7%)	0.748
- ICU stay before onset of bacteraemia	14 (25.9%)	4 (21.1%)	0.766
• Length of hospital stay in ICU	16.6±10.4	9.5±2.6	0.442
Hospitalisation ward			
- Medical	34 (63%)	10 (52.6%)	0.429
- Surgical	8 (14.8%)	5 (26.3%)	0.303
- ICU	12 (22.2%)	4 (21.1%)	1.000
Length of hospital stay, median ± SD	41.5±29.2	43.3±29.9	0.763
Hospital stay previous onset of bacteraemia	11.3±11.9	7.5±7.6	0.254
Hospital stay after onset of bacteraemia until discharge	11.4±17.7	9.6±15.6	0.989
SAPS II score			
- Median ± SD	35.2±8.3	40.7±7.2	0.009
- SAPS >34	27 (50%)	16 (84.2%)	0.009
Comorbidities			
- Diabetes mellitus	13 (24.1%)	10 (52.6%)	0.021
- Liver disease	10 (18.5%)	5 (26.3%)	0.516
- Renal failure	12 (22.2%)	5 (26.3%)	0.766
- Pneumonia	13 (24.1%)	6 (31.6%)	0.552
- Cardiac failure	4 (7.4%)	5 (21.1%)	0.193
- Neutropaenia	13 (24.1%)	4 (21.1%)	1.000
Antibiotic exposure before onset of bacteraemia*	40 (74.1%)	17 (89.5%)	0.210
Total duration of use, mean ± SD, days	22.1±30.4	24.8±19.5	0.123
- Glycopeptides			
• No. (%) of patients	10 (18.5%)	0	0.055
• Duration of use, mean ± SD, days	2.4±5.6	0	0.035
- Penicillins			
• No. (%) of patients	16 (29.6%)	13 (68.4%)	0.003
• Duration of use, mean ± SD, days	1.6±3.6	9.3±12.9	< 0.001
- Antitubercular agents			
• No. (%) of patients	2 (3.7%)	0	1.000
• Duration of use, mean ± SD, days	1.7±11.5	0	0.398
- Quinolones			
• No. (%) of patients	16 (29.6%)	5 (26.3%)	0.784
• Duration of use, mean ± SD, days	2.4±4.5	1.8±3.5	0.735
- Carbapenems			
• No. (%) of patients	11 (20.4%)	8 (42.1%)	0.076
• Duration of use, mean ± SD, days	2.2±5.5	4.2±6.1	0.073
- Lincosamides			
• No. (%) of patients	2 (3.7%)	0	1.000

Table 1 (continued)

	E. faecalis (n=54)	*E. faecium* (n=19)	p-value
• Duration of use, mean ± SD, days	0.3±1.5	0	0.398
- Cotrimoxazole			
• No. (%) of patients	2 (3.7%)	1 (5.3%)	1.000
• Duration of use, mean ± SD, days	0.5±2.7	0.7±3.0	0.770
- Macrolides			
• No. (%) of patients	2 (3.7%)	0	1.000
• Duration of use, mean ± SD, days	0.2±1.1	0	0.398
- Aminoglycosides			
• No. (%) of patients	15 (27.8%)	4 (21.1%)	0.763
• Duration of use, mean ± SD, days	3.4±7.9	2.9±7.6	0.613
- Metronidazole			
• No. (%) of patients	6 (11.1%)	3 (15.8%)	0.688
• Duration of use, mean ± SD, days	0.8±2.6	1.5±3.7	0.552
- Cephalosporins			
• No. (%) of patients	19 (35.2%)	7 (36.8%)	0.897
• Duration of use, mean ± SD, days	4.1±7.6	3.8±6.2	0.906
- Other			
• No. (%) of patients	8 (14.8%)	1 (5.3%)	0.430
• Duration of use, mean ± SD, days	2.7±9.3	0.2±0.9	0.248
Other previous treatment			
- Surgical intervention	22 (40.7%)	9 (47.4%)	0.615
- Immunosuppressive agents	20 (37%)	7 (36.8%)	0.988
- Antineoplastic chemotherapy	25 (46.3%)	8 (42.1%)	0.752
- TPN therapy	10 (18.5%)	7 (36.8%)	0.123
- Dialysis	1 (1.9%)	0	1.000
Adequate empirical treatment	26 (49.1%)	8 (42.1%)	0.603
Mortality	14 (25.9%)	9 (47.4%)	0.084
- 7-day mortality	9 (16.7%)	5 (26.3%)	0.498
- 30-day mortality	14 (25.9%)	8 (42.1%)	0.186

*Thirty days prior to bacteraemia

associated with *E. faecium* rather than *E. faecalis* isolation in cancer patients with enterococcal bacteraemia.

Noskin et al. demonstrated that the more severely ill the patient, the more probable the acquisition of *E. faecium* bacteraemia [6]. However, more recently, Ghanem et al. found no difference when they calculated the APACHE II severity score among cancer patients [7, 11]. Of note, the population studied by Ghanem et al. included only vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE). In addition, they used APACHE II, a severity score only applicable to ICU patients. These results may also be explained because of the great proportion in both arms in relation to haematological malignancies (75% in *E. faecalis* and 97% in *E. faecium*) and the severe neutropaenia (63% in *E. faecalis* and 78% in *E. faecium*) [7, 11]. Our study contained a reduced proportion of haematological patients (31.5% vs. 31.6%) and less incidence of neutropaenia (24.1% and 21.1%). Besides, in our study, the SAPS II score was employed, which is suitable for all patients.

The second factor identified as being independently associated with the development of *E. faecium* bacteraemia in our cancer patients was previous penicillin exposure. Ghanem et al. showed that receipt of carbapenem therapy before the onset of bacteraemia was the only risk factor associated with the development of vancomycin-resistant *E. faecium* bacteraemia [7, 11]. However, none of the patients included in that study received previous penicillin exposure [7]. Our univariate analysis indicates that previous carbapenem exposure tends to be more frequent in *E. faecium* bacteraemia. The small amount of patients in this group might be the cause of not reaching significant statistical difference. A greater association of ampicillin-resistant *E. faecium* colonisation with the use of beta-lactams and fluoroquinolones has been reported [11, 12].

Table 2 Comparison of the microbiological characteristics of patients with *E. faecalis* and *E. faecium* bacteraemia in patients with cancer

	E. faecalis (n=54)	*E. faecium* (n=19)	p-value
Origin of bacteraemia			
- Nosocomial	43 (79.6%)	15 (78.9%)	1.000
- Intra ICU	4 (7.4%)	0	0.567
- Health care-associated	11 (20.4%)	4 (21.1%)	1.000
- Community-acquired	0	0	N/A
Type of bacteraemia			
- One positive blood culture	28 (51.9%)	7 (36.8%)	0.260
- Polymicrobial	26 (48.1%)	12 (63.2%)	0.260
Source of bacteraemia			
Primary	9 (16.7%)	3 (15.8%)	
Secondary			
- Catheter-related	13 (24.1%)	5 (26.3%)	
- Urinary infection	10 (18.5%)	1 (5.3%)	
- Surgical wound	0	3 (15.8%)	0.092
- Pneumonia	2 (3.7%)	1 (5.3%)	
- Abdominal	10 (18.5%)	4 (21.1%)	
- Unknown	10 (18.5%)	2 (10.5%)	
Antibiotic susceptibility*			
- Ampicillin	54 (100%)	2 (10.5%)	< 0.001
- Piperacillin (36 vs. 13)	36 (100%)	0	< 0.001
- Imipenem (36 vs. 1)	36 (100%)	0	< 0.001
- Meropenem (35 vs. 13)	22 (62.9%)	0	< 0.001
- Teicoplanin (53 vs. 19)	53 (100%)	18 (94.7%)	0.264
- Ciprofloxacin (35 vs. 13)	6 (17.1%)	1 (7.7%)	0.656
- Tetracycline (53 vs. 19)	22 (41.5%)	17 (89.5%)	< 0.001
- HLGR (18 vs. 6)	10 (55.6)	5 (83.3%)	0.351

HLGR = high-level gentamicin resistance

*Not all antibiotics were tested against all isolates

In the univariate analysis, patients with *E. faecium* bacteraemia showed a trend towards a higher mortality. Statistically significant differences in outcomes were not observed probably because of the few patients with *E. faecium* bacteraemia. A study assessed the effect of a delay in adequate antibiotic therapy in neutropaenic patients with bacteraemia [13]. The univariate analysis showed higher mortality in patients when VRE was isolated (OR, 2.45; $p=0.03$). However, in the final model, among non-ICU patients, delay in adequate antimicrobial therapy was only associated with higher mortality in patients who were severely neutropaenic. Moreover, patients were not stratified according *E. faecium* and *E. faecalis* isolation. Another recent study among patients with VRE bacteraemia found that there was no difference in mortality between early and late adequate antibiotic therapy prescription, but a higher severity of illness score implied a greater risk of death, in spite of antibiotic therapy [14].

We found no statistically differences between patients with *E. faecalis* and *E. faecium* bacteraemia among factors that indicate a marked degree of immunosuppression (haematological malignancy, neutropaenia and use of immunosuppressors). In a previous study that compared vancomycin-resistant *E. faecium* and *E. faecalis* bacteraemia in cancer patients, these factors were found significantly more frequent among patients with vancomycin-resistant *E. faecium* bacteraemia [7, 11].

In the univariate analysis, diabetes as an underlying disease was more frequent in patients with *E. faecium* bacteraemia. This finding is in accordance with the findings of a previous report [12].

This is the first study that evaluated the antibacterial susceptibility patterns of enterococci specifically in cancer patients with bacteraemia. As expected, these patterns were different between *E. faecalis* and *E. faecium*. Ampicillin showed 100% activity against *E. faecalis* isolates and only 10.5% activity against *E. faecium*. These findings are in accordance with other reports [11] that found an increase of *E. faecium* resistance from 18% in 1991 to 71% in 2000. Top et al. reported that the proportion of enterococcal infections caused by ampicillin-resistant *E. faecium* in a European hospital increased from 2% in 1994 to 32% in 2005 [12]. In our study, there was only one case of vancomycin-resistant *E. faecium*, which was excluded from the analysis. In a study in Europe, the prevalence of vancomycin-resistant *E. faecium* was variable. Six nations showed that *E. faecium*

isolates had been increasing significantly in the last six years as a result of institutional outbreaks. However, a decrease was observed in another three nations probably because of the establishment of antibiotics policies [15].

The present study has some limitations. Firstly, the patient information was obtained retrospectively. Secondly, there was a low number of *E. faecium* bacteraemia cases identified. However, the number of cancer patients included in the previous report among this population is similar [7] and, to our knowledge, is the only report on vancomycin-susceptible isolates specifically in cancer patients. Lastly, the aim of this study was to compare the differences between *E. faecalis* and *E. faecium* bacteraemia, so we cannot ascertain the acquisition enterococcal factors, as comparisons with the rest of the microorganisms were not carried out. As this was a single-centre study, the results may have been influenced by local epidemiological variables, which is not applicable to other settings. In contrast, few studies have analysed the risk factors of resistance over such a long period.

In conclusion, the present study suggests that previous antibiotic exposure to penicillins and an SAPS severity score greater than 34 are independent risk factors for the acquisition of *E. faecium* rather than *E. faecalis* bacteraemia. The results of our analyses suggest that greater efforts should be made to elucidate these factors in patients with enterococcal bacteraemia suspicion in order to prescribe a proper empirical antibacterial treatment.

Acknowledgements We thank Isabel Cabot for her editorial assistance in the writing of the manuscript.

Financial support No external or industry funding was received for the study.

Potential conflict of interest All authors report no conflicts of interest relevant to this article.

References

1. Murray BE (1998) Diversity among multidrug-resistant enterococci. Emerg Infect Dis 4(1):37–47
2. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN (2004) Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). Diagn Microbiol Infect Dis 50(1):59–69
3. Martínez-Odriozola P, Muñoz-Sánchez J, Gutiérrez-Macías A, Arriola-Martínez P, Montero-Aparicio E, Erpeleta-Baquedano C et al (2007) An analysis of 182 enterococcal bloodstream infections: epidemiology, microbiology, and outcome. Enferm Infecc Microbiol Clin 25(8):503–507
4. Conde-Estévez D, Sorli L, Morales-Molina JA, Knobel H, Terradas R, Mateu-De Antonio J et al (2010) Differentiating clinical characteristics in bacteremia caused by *Enterococcus faecalis* or *Enterococcus faecium*. Enferm Infecc Microbiol Clin 28(5):342–348
5. Treitman AN, Yarnold PR, Warren J, Noskin GA (2005) Emerging incidence of *Enterococcus faecium* among hospital isolates (1993 to 2002). J Clin Microbiol 43(1):462–463
6. Noskin GA, Peterson LR, Warren JR (1995) *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteremia: acquisition and outcome. Clin Infect Dis 20(2):296–301
7. Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, Chemaly RF, Raad I (2007) Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients. Infect Control Hosp Epidemiol 28(9):1054–1059
8. McBride SJ, Upton A, Roberts SA (2010) Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia—a five-year retrospective review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 29 (1):107–114
9. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 270(24):2957–2963
10. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP et al (2002) Health care–associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. Ann Intern Med 137:791–797
11. Fortún J, Coque TM, Martín-Dávila P, Moreno L, Cantón R, Loza E et al (2002) Risk factors associated with ampicillin resistance in patients with bacteraemia caused by *Enterococcus faecium*. J Antimicrob Chemother 50(6):1003–1009
12. Top J, Willems R, Blok H, de Regt M, Jalink K, Troelstra A et al (2007) Ecological replacement of *Enterococcus faecalis* by multiresistant clonal complex 17 *Enterococcus faecium*. Clin Microbiol Infect 13(3):316–319
13. Lin MY, Weinstein RA, Hota B (2008) Delay of active antimicrobial therapy and mortality among patients with bacteremia: impact of severe neutropenia. Antimicrob Agents Chemother 52(9):3188–3194
14. Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO et al (2009) Vancomycin-resistant enterococci bacteremia: risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. J Infect 58(3):182–190
15. Annual Report of the European Antibiotic Resistance Surveillance System (EARSS) 2007. Available online at: http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/. Accessed 10 March 2010

4.3. Otras publicaciones relacionadas con la tesis:

"**Características de los pacientes con bacteriemia por enterococo"** Morales-Molina JA, Conde-Estévez D, Gimeno-Bayón JL., Grau S., Luque S., Berenguer N., Mateu-de Antonio J., Marín-Casino M., Salvadó M., Terradas R. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(Espec Congr): 103 (abstract)

Presentación oral en la XII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) celebrado en Valencia (España) en mayo de 2006.

274

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON BACTERIEMIA POR ENTEROCOCO

J.A. Morales-Molina[1], D. Conde-Estévez[1], J.L. Gimeno-Bayón[2], S. Grau[1], S. Luque[1], N. Berenguer[1], J. Mateu de Antonio[1], R. Terradas[4], M. Marín-Casino[1] y M. Salvadó[3]

Servicio de Farmacia[1]. Servicio de Medicina Interna-Infecciosas[2]. Laboratorio de Referencia de Cataluña[3]. Programa de Control de Infecciones[4]. Hospital del Mar (IMAS). Barcelona.

Objetivos: Identificar los factores predisponentes a la aparición de bacteriemias por *E. faecalis* y *E. faecium*, así como describir la incidencia de bacteriemias por estos microorganismos.

Material y método: Estudio retrospectivo multidisciplinar en un hospital universitario de tercer nivel y 450 camas. Se incluyeron los pacientes con bacteriemia enterocócica desde 2002 a 2004. Se definió bacteriemia enterocócica como el aislamiento de al menos un hemocultivo positivo a *E. faecalis* o *E. faecium*. *Datos recogidos:* bacteriemias, foco, demográficos, estancia hospitalaria (EH), SAPS-II ingreso, antibióticos previos a la bacteriemia (AP) y mortalidad cruda (M). Se empleó el Test exacto de Fischer para las variables discontinuas y la "U" de Mann-Whitney para las continuas.

Resultados: Pacientes con bacteriemia enterocócica: 59. Foco: abdominal: 15 (60% por *E. faecium*), catéter: 9 (78% por *E. faecalis*), urinario: 5 (100% por *E. faecalis*), quirúrgico: 4 (75% por *E. faecium*). *E. faecalis* vs. *E. faecium*: 39 (66,1%) vs. 20 (33,9%); bacteriemia nosocomial: 13 (33,3%) vs. 4 (20,0%), extrahospitalaria: 7 (17,9%) vs. 4 (20,0%), asociada a otros centros: 6 (15,4%) vs. 0 (0%); primaria: 7 (17,9%) vs. 3 (15,0%), polimicrobiana: 23 (59,0%) vs. 12 (60,0%). Hombres: 27 (69,2%) vs. 12 (60,0%), edad (años): 60,4 (IC95%: 54,9-65,8) vs. 72,4 (IC95%: 67,5-77,2) (p = 0,008). EH (días): 61,7 (IC95%: 27,3-96,1) vs. 36,8 (IC95%: 21,4-52,2), SAPS-II: 27,8 (IC95%: 24,5-31,2) vs. 31,6 (IC95%: 28,9-34,2); AP: 3,0 (IC95%: 1,9-4,0) vs. 2,3 (IC95%: 1,4-3,2). Pacientes < 60 años: 22 (56,4%) vs. 17 (85,0%), OR = 4,39 (IC95%:0,06-0,91) (p = 0,042) para seleccionar *E. faecium*. Selección de *E. faecalis* en pacientes tratados con aminoglucósidos (≥ 5 días): OR: 6,55 (IC95%: 0,77-55,44) (p = 0,079), quinolonas (≥ 3 días): OR: 7,46 (IC95%: 0,89-62,71) (p = 0,044). M: 11 (28,2%) vs. 7(35,0%). Las bacteriemias enterocócicas ocuparon el 7º lugar (8ª: *E. faecalis* y 17ª: *E. faecium*) con una incidencia del 3,2%. No se observaron diferencias en el resto de parámetros analizados.

Conclusiones: Los pacientes < 60 años con bacteriemia enterocócica tuvieron un riesgo 4 veces mayor de seleccionar *E. faecium*. Se ha observado una tendencia mayor al aislamiento de *E. faecalis* en pacientes que recibieron ≥3 días de quinolonas y ≥ 5 días de aminoglucósidos. La mortalidad no tuvo relación con la especie de enterococo aislada.

275

BACTERIEMIAS EN PACIENTES MUY ANCIANOS

M. Juan, M. García, A. Payeras, *A. Pareja, M. Garau** y A. Bassa

*Medicina Interna. *Epidemiología. **Microbiología. Hospital Son Llàtzer.*

Introducción: La incidencia y mortalidad relacionadas con la bacteriemia aumentan con la edad, pero hay poca información sobre bacteriemias en pacientes de más de 80 años.

Objetivo: Describir las características de las bacteriemias de los pacientes muy ancianos (≥ 80a), comparado con pacientes más jóvenes.

Material y métodos: Estudio descriptivo, prospectivo desde 1/2003 al 4/2005, de las características clínicas y microbiológicas de las bacteriemias en pacientes muy ancianos y comparación con dos grupos control: menores de 65 años y de 65-79 años.

Resultados: Se analizaron 146 pacientes de ≥ 80a con bacteriemia, 93 (63,7%) mujeres. La mediana de edad era de 84,1 años (DS 3,83). En 66,4% había alguna comorbilidad, la más habitual diabetes mellitus (32,9%). En 10 (6,8%) se objetivó alguna inmunosupresión, la más frecuente corticoterapia (5,5%). En 82,2% no existía enfermedad de base o ésta no era fatal a corto-medio plazo. La bacteriemia fue comunitaria en 80 casos (54,8%), nosocomial en 53 (36,3%), en 13 (8,9%) asociada a cuidados de salud. Los principales focos fueron: primario en 37 (25,3%), urinario en 30 (20,5%), abdominal en 26 (17,8%). Los aislados más frecuentes fueron: *E. coli* 45 casos (30,8%), *SCN* 20 (13,7%) y *S. aureus* 19 (13%). 81 (55,5%) presentaron sepsis o shock séptico. 36 (24,7%) fallecieron, 31 en relación con la bacteriemia. En comparación con los otros dos grupos de edad (< 65 a. 299 pacientes y 65- 79 a. 304p.): en los pacientes de mayor edad era menos frecuente la existencia de inmunosupresión (66,7% en <65 a; 13,8% en 65-79 a y 8,2% en ≥ 80a, p < 0,005) y la mortalidad relacionada con la bacteriemia era mayor en el grupo de mayor edad (10,0% en <65 a, 16,4% en 65-79a, 21,2% en ≥ 80a; p = 0,005). Se observaba una tendencia en el grupo de muy ancianos a presentar con mayor frecuencia infecciones comunitarias y por gérmenes gramnegativos y sepsis, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas en estos parámetros ni en los otros estudiados.

Conclusiones: Los pacientes de ≥ 80a con bacteriemia tienen una mayor mortalidad que los pacientes más jóvenes, a pesar de que en su mayoría no tienen una enfermedad de base o ésta no es fatal a corto-medio plazo; la existencia de inmunosupresión es menos frecuente que en otros grupos de edad. Se observa una tendencia a mayor frecuencia de infecciones de origen comunitario y por gérmenes gramnegativos.

276

IMPACTO FARMACOECONÓMICO DE MONITORIZACIÓN E INTERVENCIÓN MULTIDISCIPLINAR EN BACTERIEMIAS

A. Illaro[1], H. Knobel[2], S. Grau[1], J.A. Morales-Molina[1], N. Berenguer[1], M. Marín-Casino[1], S. Luque[1], C. Segura[3] y R. Terradas[4]

[1]Servicio de Farmacia. [2]Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. [3]Laboratorio de Referencia de Cataluña. [4]Programa de Control de Infecciones. Hospital del Mar (IMAS). Barcelona.

Introducción: Los antibióticos son uno de los grupos terapéuticos de mayor consumo y coste en el ámbito hospitalario. A pesar de la importancia de la correcta utilización de estos fármacos, su prescripción sigue siendo en muchos casos inapropiada. La intervención sobre la terapia antimicrobiana por parte de grupos multidisciplinares se ha propuesto como una estrategia coste-efectiva para la optimización de la prescripción antibiótica.

Objetivo: Determinar el impacto fármaco-económico de la monitorización e intervención de un grupo multidisciplinar en el tratamiento antimicrobiano de pacientes ingresados con bacteriemia.

Material y método: Se incluyeron los pacientes hospitalizados con bacteriemia verdadera en un hospital universitario de 450 camas, en el período 2000-2004. Se excluyeron los casos ingresados en UCI y los fallecimientos ocurridos en las primeras 48 horas. Se calculó el coste-día del tratamiento antimicrobiano en base a los datos de adquisición del hospital. Se comparó el coste del tratamiento de los episodios monitorizados por un grupo multidisciplinar frente al de episodios que no fueron objeto de dicha monitorización. Además, en el grupo de episodios monitorizados sobre los que hubo intervención (recomendación activa de cambio de antimicrobiano), se analizó el coste del tratamiento de aquellos en los que la intervención fue aceptada frente a los que fue recha-

5. Discusión

5.1. Características diferenciales entre las bacteriemias causadas por *E.faecalis* vs *E.faecium* en la población general

"**Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium***"

David Conde-Estévez, Luisa Sorli, José Antonio Morales-Molina, Hernando Knobel, Roser Terradas, Javier Mateu-de Antonio, Juan Pablo Horcajada, Santiago Grau.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 Jun-Jul; 28(6):342-8.

Se trata de un estudio diseñado para determinar los factores que predisponen a la adquisición de bacteriemia por *E.faecalis* y *E.faecium*. El análisis univariado, mostró que la comorbilidad por enfermedad hepática, la puntuación de gravedad (valorada por la escala SAPS II), la prescripción previa de penicilinas y de carbapenémicos, los días de cefalosporinas y carbapenémicos previos, la unidad de hospitalización, el uso de NPT y el mayor número de días de su uso fueron factores que predispusieron al aislamiento de *E.faecium*.

Una vez realizado el modelo de regresión logística multivariado, la unidad médica quirúrgica, los días de cefalosporinas previos, el uso previo de penicilinas, la pauta de más de 5 días de cefalosporinas previos, la pauta de más de 5 días de carbapenémicos previos, una puntuación de SAPS II al ingreso superior a 30 y la enfermedad hepática de base fueron los factores independientes asociados al aislamiento de *E.faecium*.

5.1.1. Análisis epidemiológico de los enterococos

El número de bacteriemias en nuestro hospital por *E.faecalis* y *E.faecium* en su conjunto representa un porcentaje del 5,8% de las totales siendo casi tres cuartas partes de *E.faecalis*. Este dato es concordante con la literatura ya que según datos del Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) en el periodo comprendido entre 1990 y 2005, la incidencia de infecciones por *Enterococcus spp*. fue del 5,8% situándose como el 5º patógeno más frecuentemente aislado en infecciones nosocomiales. (152) Datos más actuales, del año 2010, indican un aumento hasta el 7,2% (114).

Nuestras cifras quedan lejos de las reportadas en EE.UU. donde los aislamientos del género *Enterococcus* ocupan actualmente el tercer puesto en frecuencia de infección nosocomial y segundo puesto si nos

referimos a bacteriemias en UCI, suponiendo el 12% de éstas (111). En Europa, la incidencia es menor, donde las bacteriemias por enterococos en su globalidad representan aproximadamente el 7,2%(113).

En el presente estudio, el porcentaje de bacteriemias causadas por *E.faecium* fue del 26,14% respecto a *E.faecalis* evidenciando el aumento de esta especie durante los últimos años. Este dato concuerda con la literatura médica actual. (7) (152)

Otro aspecto importante es la proporción de *E.faecalis* y *E.faecium,* que en nuestro trabajo la proporción de *E.faecium* respecto a *E.faecalis,* asciende a 26,1%, reflejando un aumento de la proporción de *E.faecium.* Clásicamente, se había considerado un porcentaje del 5-10% (117) pero en la actualidad, la literatura médica refleja un aumento, llegando incluso al 37% en alguna serie (36). Nuestro valor concuerda con lo publicado anteriormente (7, 8).

En cuanto a la evolución en el transcurso de los años, se observa que la proporción de *E.faecalis*, permanece constante año tras año. Sin embargo, los aislamientos de *E.faecium* presentan ratios más irregulares, y se puede observar una tendencia a aumentar desde el año 2003 hasta el 2006. Este hecho podría explicar la proporción aumentada de *E.faecium* respecto a *E.faecalis.* Y además, está en consonancia con el aumento global de *E.faecium* dentro de las especies enterocócicas (111, 118).

5.1.2. Evaluación del perfil de sensibilidad antibiótica y características microbiológicas de los aislamientos clínicos de *E.faecalis* y *E.faecium*

El perfil de resistencia antimicrobiana entre ambas especies fue diferente, tal y como era de esperar y que condiciona de manera determinante el tratamiento antibiótico adecuado. La ampicilina presentó actividad frente a casi la totalidad de las cepas de *E.faecalis* y, sin embargo, sólo tuvo actividad frente a una cuarta parte de los aislamientos de *E.faecium*. Estos resultados están en concordancia con datos del EARS-net y de un estudio reciente europeo que demuestra una sensibilidad casi total de *E.faecalis* a ampicilina (122).

En cuanto a *E.faecium,* estudios nacionales de sensibilidad (8, 255) indican un aumento de la resistencia de *E.faecium* a ampicilina desde el año 1991 hasta el 2000, evolucionando de un 18% a un 71% respectivamente. Otro estudio más reciente, indica también esta tendencia de *E.faecium* resistente a altas dosis de ampicilina, aumentando del 49% en 2001 al 73% en 2006 (EARRS)(120). En nuestro caso, la resistencia a ampicilina no es tan alta, y otras series indican un aumento preocupante de más de la mitad de los aislamientos (8). El aumento de resistencia a ampicilina por parte de

E.faecium es preocupante debido a que estas cepas son más proclives a adquirir resistencia adquirida a glucopéptidos (256).

Existe una alta tasa de resistencias a aminoglucósidos, cosa que los excluye como antibióticos en las terapias combinadas con betalactámicos como terapia empírica (122). En un estudio previo en hospitales del norte de Europa, se llegó a conclusiones similares (399).

En cuanto a VRE, en nuestro estudio, hubo sólo un caso anecdótico, al igual que se ha descrito en otro estudio reciente del hospital de Basurto (Bilbao) (8). A nivel de continente europeo, la prevalencia de VRE resistente a vancomicina es variable. Así, en 6 países (Alemania, Grecia, Irlanda, Israel, Eslovenia y Turquía) ha ido aumentando significativamente en los últimos 6 años como resultado de brotes institucionales. Sin embargo, según la misma fuente, el Annual Report of the European Antibiotic Resistance Surveillance System 2007 (disponible en: URL: http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/), se observa un descenso de la resistencia a vancomicina en Croacia, Portugal y Reino Unido, fruto posiblemente de las políticas de control antibiótico instauradas.

En lo que se refiere al foco infeccioso, los aislamientos por *E.faecium* fueron más frecuentes asociado a origen abdominal y también a catéter e infección quirúrgica. Este hecho se podría justificar por la gravedad mayor de los pacientes y la necesidad, generalmente, de procedimientos invasivos y uso de instrumentación quirúrgica.

Además, en nuestro estudio, la enfermedad hepática de base fue un factor independiente relacionado con bacteriemia por *E.faecium,* cosa que podría estar relacionada con el foco abdominal. Un estudio previo, observó que el ingreso en un centro hospitalario específico de enfermedades hepatobiliares y el foco abdominal eran factores que se relacionaban con la adquisición de bacteriemia por *E.faecium* (162).

5.1.3. Determinar las diferencias en las características clínicas y de pronóstico de las bacteriemias por *E.faecalis* y *E.faecium*

La distribución de los aislamientos de ambas especies según la unidad de hospitalización difiere. En cuanto a *E.faecium*, la distribución obtenida fue similar a la descrita previamente por otros autores en lo que se refiere a área quirúrgica y médica (256). Se encontraron diferencias en los que se refiere a pacientes ingresados en UCI, evidenciándose un aumento de aislamientos en esta área. Este resultado, puede ser justificado por el hecho de que estos pacientes tenían una mayor gravedad medida por la escala SAPS II requiriendo unidades más especializadas(400). En nuestro estudio, la mayor gravedad de los pacientes se relacionó con un mayor aislamiento de *E.faecium*, más acusado cuando el valor de la puntuación de gravedad

utilizado (SAPS II) fue superior a 30. En otro estudio más antiguo, Noskin et al. mediante la utilización de un índice de gravedad diferente (*severity of illness* score) ya describieron que los pacientes con bacteriemias por *E. faecium* eran más graves que los pacientes con bacteriemia por *E.faecalis.* Otro estudio nacional concluye de manera similar (8). No obstante, cuando se aplica el sistema Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), los resultados no son del todo concluyentes. (174) (401) En el estudio de Ghanem *et al.,* no se encontraron diferencias en gravedad entre ambos grupos debido probablemente a que la muestra estudiada eran pacientes oncológicos. (174)

Por otro lado, la prevalencia de los enterococos como patógeno nosocomial ha aumentado debido a la selección de estos microorganismos en relación al uso de antibióticos de amplio espectro sin actividad frente a ellos principalmente (159, 166, 174). Tal y como se explicó en la introducción, el uso de antibióticos de amplio espectro conlleva la eliminación de la flora comensal, colonización de las cepas endémicas de enterococos en el ambiente, sobrecrecimiento de estas cepas, y, en última instancia, la infección clínica sobretodo cuando el sistema inmunitario del huésped está comprometido. En el presente estudio se observó que el tratamiento antibiótico previo con penicilinas y carbapenémicos se asoció de manera estadísticamente significativa al aislamiento del hemocultivo a *E.faecium*. Un estudio previo, también determinó que el uso de carbapenémicos previos y además de manera

independiente al aislamiento de *E.faecium* (174). En este estudio, el uso de aminoglucósidos previo fue asociado a aislamiento por *E.faecalis* (174), en cambio, en nuestro estudio, encontramos que hubo mayor proporción de uso de aminoglucósidos en el grupo de aislamiento de *E.faecalis* pero no se alcanzó una diferencia significativa entre ambas especies (p=0,187). Si bien, el estudio mencionado investigó una muestra de pacientes oncológicos con aislamiento de *E.faecalis* y *E.faecium* resistentes a vancomicina, los resultados obtenidos mayoritariamente son similares (174). En otro estudio reciente, fueron las cefalosporinas uno de los factores que predisponían a la aparición de bacteriemia por enterococos en una población de pacientes que recibieron trasplante de células madre (402).

No se observaron diferencias en las comorbilidades de los pacientes excepto en el caso de la enfermedad hepatobiliar de base relacionada significativamente con aislamientos por *E.faecium*. Los enterococos forman parte de la flora del tracto gastrointestinal y vaginal normal pudiendo ser aislados de la bilis de pacientes con enfermedad hepatobiliar, lo que explica que las manifestaciones clínicas se produzcan generalmente en esas localizaciones. De hecho, la enfermedad hepática se ha reconocido previamente como factor predisponente para el desarrollo de bacteriemias por enterococo.(8, 194, 401, 403) Además este resultado era esperable ya que el 41,67%

de las bacteriemias por *E.faecium* tuvieron foco abdominal pudiendo contribuir a la evidencia de patología de base hepática. La distribución de los focos de bacteriemia fue significativamente diferente (p=0,001). Michaud *et al* observaron que el ingreso en un centro de referencia en enfermedades hepatobiliares y el foco abdominal, eran factores predictores para adquisición bacteriemia por *E.faecium*.(162)

En nuestro estudio, además el uso de NPT y la duración de los mismos se relacionaron con el aislamiento en sangre de *E.faecium*. Únicamente encontramos como referencia, un pequeño estudio retrospectivo de casos-controles en el que se estudiaron infecciones asociadas a catéter comparadas con otro grupo con colonización gastrointestinal en pacientes oncológicos. Alcanzaron significación estadística a favor del grupo de infección por catéter de *E.faecium* a pesar de que sólo fueran 10 pacientes en el total del grupo de infecciones por catéter y que más de la mitad poseyera vía central femoral, asociada a múltiples infecciones (404) y que está prácticamente en desuso en nuestro hospital (182).

En nuestro trabajo, encontramos una mortalidad alrededor del 30% en ambos grupos de estudio, cifra similar a un trabajo publicado posteriormente en la que se estudiaban bacteriemias por enterococos sensibles a vancomicina (184). En este estudio hallaron que los factores predictores de mortalidad eran la duración de terapia con amoxicilina, bacteriemia por *E.faecium* y tratamiento empírico

inapropiado (184). En otros estudios, tuvieron una tasa de mortalidad similar (8, 405). En este estudio, los factores pronósticos de mortalidad fueron la existencia de una patología subyacente y la bacteriemia polimicrobiana (8).

Conviene destacar la importancia de la identificación de *Enterococcus spp* como causante de infección ya que está relacionado íntimamente con la prolongación de la estancia hospitalaria, mortalidad y consumo de recursos hospitalarios. El conocimiento de los factores de riesgo de adquisición de *E.faecalis* y *E.faecium* teniendo en cuenta las diferencias notables entre ambas infecciones en cuanto a tratamiento y pronóstico, es útil para poder plantear por parte del clínico una terapia empírica más apropiada. Se ha descrito extensamente que la elección de una terapia empírica adecuada se relaciona directamente con un mejor pronóstico y eficacia del tratamiento (406) y la terapia empírica inapropiada es un factor independiente relacionado con la mortalidad en pacientes con bacteriemia enterocócica (36, 169, 171, 172, 184). Sin embargo, hay algún estudio más antiguo que no llegó a esta conclusión (160).

En nuestro caso no hubo diferencias de mortalidad entre ambas especies, resultado que concuerda con una experiencia similar finlandesa publicada previamente (407).

5.1.4. Determinar los factores independientes que predisponen al aislamiento de *E.faecalis* o *E.faecium* en episodios de bacteriemia

Se observa que el ingreso en una unidad quirúrgica, el tratamiento con cefalosporinas y carbapenémicos durante más de cinco días, el tratamiento previo con penicilinas, la mayor gravedad al ingreso (SAPS II superior a 30) fueron factores independientes asociados al aislamiento de *E.faecium*. Estos factores deberían ser tenidos en cuenta a la hora de establecer una terapia antibiótica empírica ya que se relaciona estrechamente con un aumento de éxito clínico y supervivencia (36, 169, 171, 172, 184).

5.2. Comparar los factores de riesgo, características clínicas y de pronóstico en pacientes con cáncer y bacteriemia causada por *Enterococcus faecalis* y *E.faecium* sensibles a vancomicina.

"**Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia in cancer patients"**

David Conde-Estévez, Santiago Grau, Joan Albanell, Roser Terradas, Margarita Salvadó, Hernando Knobel.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011 Jan; 30(1):103-8.

Se determinó que el tratamiento previo con penicilinas y la mayor gravedad al ingreso (SAPS II superior a 34) fueron factores independientes asociados al aislamiento de *E.faecium* en pacientes con cáncer (oncológico o hematológico).

Ghanem *et al.* incluyó únicamente VRE en su estudio, y no encontró diferencias en gravedad mediante la escala APACHE II (174). Este tipo de puntuación de gravedad fue diseñada para su aplicación en pacientes de UCI. En nuestro caso, se aplicó el SAPS II que se

puede utilizar en todos los pacientes. Cabe añadir que en el estudio mencionado anteriormente, los grupos estudiados tenían una gran proporción de pacientes con enfermedad hematológica y neutropenia grave (174) cosa que no ocurre en el nuestro.

En cuanto a la exposición previa a penicilinas, cabe destacar que Ghanem *et al.* no observó este factor de riesgo, si bien, ninguno de los pacientes que estudió fue sometido a tratamiento previo con penicilinas (174). En cambio, sí que encontró que el único factor de riesgo asociado al desarrollo de bacteriemia por *E.faecium* resistente a vancomicina era el uso previo de carbapenémicos (174). En nuestro estudio, el análisis univariado, indicó que la exposición previa a carbapenémicos, tendía a ser más frecuente relacionada con bacteriemia por *E.faecium*. Seguramente, la pequeña población de estudio impidió que esta diferencia alcanzara la significación estadística. Cabe añadir que se ha descrito anteriormente una gran asociación entre el uso previo de penicilinas y fluoroquinolonas con la colonización por *E.faecium* (255, 408).

Hay que destacar que en el estudio univariado, se demostró una tendencia hacia una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con cáncer y bacteriemia por *E.faecium* y que probablemente no se confirmó la significación estadística por la falta de más casos en el grupo de *E.faecium*. Otro estudio reciente, en el que se evaluaron pacientes con bacteriemia por VRE, encontró que no hubo diferencias en mortalidad, pero sí que las hubo cuando se relacionaba con la

gravedad al ingreso, sin tener en cuenta el uso de antibiótico apropiado (166).

6. Conclusiones

6.1. Conclusiones del estudio 1.

Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*

- El número de bacteriemias en nuestro hospital por *E.faecalis* y *E.faecium* representa el 5,8% de las bacteriemias totales, dato concordante con el resto del país. No obstante, se observa un preocupante incremento de los aislamientos por *E.faecium*.

- El perfil de resistencia antimicrobiana entre ambas especies fue diferente, tal y como era de esperar. La ampicilina presentó actividad frente a casi la totalidad de las cepas de *E.faecalis* y, sin embargo, sólo tuvo actividad frente a una cuarta parte de los aislamientos de *E.faecium*. En cuanto a VRE, en nuestro estudio, sólo se observó un caso. En lo que se refiere a características microbiológicas, el foco abdominal, así como el uso de instrumentación quirúrgica, predisponen al aislamiento de *E.faecium.*

- La distribución de los aislamientos de ambas especies según la unidad de hospitalización difiere. Los aislamientos de

E.faecium se asociaron a unidades especializadas (médica, quirúrgica). Estos pacientes además presentaron una mayor gravedad al ingreso (SAPS II) y el uso previo de carbapenémicos y penicilinas se asoció a un mayor aislamiento de *E.faecium* de manera estadísticamente significativa. La enfermedad hepatobiliar en general como comorbilidad, así como la administración previa de NPT también fueron factores que se asociaron a un mayor aislamiento de *E.faecium*.

- Se observa que el ingreso en unidad quirúrgica, el tratamiento con cefalosporinas y carbapenémicos durante más de cinco días, el tratamiento previo con penicilinas y la mayor gravedad al ingreso (SAPS II superior a 30) son factores independientes asociados al aislamiento de *E.faecium*.

6.1. Conclusiones del estudio 2.

Comparar los factores de riesgo, características clínicas y de pronóstico en pacientes con cáncer y bacteriemia causada por *Enterococcus faecalis* y *E.faecium* sensibles a vancomicina.

- Se observa que el tratamiento previo con penicilinas y la mayor gravedad al ingreso (SAPS II superior a 34) son factores independientes asociados al aislamiento de *E.faecium* en este grupo de pacientes con cáncer (oncológico o hematológico).

7. Bibliografía

1. Sherman JM. The Streptococci. Bacteriol Rev. 1937 Dec;1(1):3-97.
2. Kaye D. Enterococci. Biologic and epidemiologic characteristics and in vitro susceptibility. Arch Intern Med. 1982 Oct 25;142(11):2006-9.
3. Ludwig W, Seewaldt E, Kilpper-Balz R, Schleifer KH, Magrum L, Woese CR, et al. The phylogenetic position of Streptococcus and Enterococcus. J Gen Microbiol. 1985 Mar;131(3):543-51.
4. Facklam RR, Collins MD. Identification of Enterococcus species isolated from human infections by a conventional test scheme. J Clin Microbiol. 1989 Apr;27(4):731-4.
5. Murray PR, Baron EJ. Manual of clinical microbiology. 9th ed. / editor-in-chief, Patrick R. Murray ; editors, Ellen Jo Baron ... [et al.]. ed. Washington, D.C.: ASM ; [Oxford : Blackwell, distributor]; 2007.
6. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
7. Treitman AN, Yarnold PR, Warren J, Noskin GA. Emerging incidence of Enterococcus faecium among hospital isolates (1993 to 2002). J Clin Microbiol. 2005 Jan;43(1):462-3.
8. Martinez-Odriozola P, Munoz-Sanchez J, Gutierrez-Macias A, Arriola-Martinez P, Montero-Aparicio E, Ezpeleta-Baquedano C, et al. [An analysis of 182 enterococcal bloodstream infections:

epidemiology, microbiology, and outcome]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007 Oct;25(8):503-7.

9. Dutka-Malen S, Evers S, Courvalin P. Detection of glycopeptide resistance genotypes and identification to the species level of clinically relevant enterococci by PCR. J Clin Microbiol. 1995 May;33(5):1434.
10. Duh RW, Singh KV, Malathum K, Murray BE. In vitro activity of 19 antimicrobial agents against enterococci from healthy subjects and hospitalized patients and use of an ace gene probe from Enterococcus faecalis for species identification. Microb Drug Resist. 2001 Spring;7(1):39-46.
11. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, Morelli G, Russell JE, Urwin R, et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Mar 17;95(6):3140-5.
12. Homan WL, Tribe D, Poznanski S, Li M, Hogg G, Spalburg E, et al. Multilocus sequence typing scheme for Enterococcus faecium. Journal of clinical microbiology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Jun;40(6):1963-71.
13. Top J, Schouls LM, Bonten MJ, Willems RJ. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis, a novel typing scheme to study the genetic relatedness and epidemiology of Enterococcus faecium

isolates. J Clin Microbiol. 2004 Oct;42(10):4503-11.

14. Top J, Willems R, Bonten M. Emergence of CC17 Enterococcus faecium: from commensal to hospital-adapted pathogen. FEMS immunology and medical microbiology. [Review]. 2008 Apr;52(3):297-308.
15. Valdezate S, Labayru C, Navarro A, Mantecon MA, Ortega M, Coque TM, et al. Large clonal outbreak of multidrug-resistant CC17 ST17 Enterococcus faecium containing Tn5382 in a Spanish hospital. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2009 Jan;63(1):17-20.
16. Robertson GA, Thiruvenkataswamy V, Shilling H, Price EP, Huygens F, Henskens FA, et al. Identification and interrogation of highly informative single nucleotide polymorphism sets defined by bacterial multilocus sequence typing databases. Journal of medical microbiology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Jan;53(Pt 1):35-45.
17. Rathnayake IU, Hargreaves M, Huygens F. Genotyping of Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium isolates using a set of eight single nucleotide polymorphisms (SNPs). J Clin Microbiol. 2010 Oct 27.
18. Bradley CR, Fraise AP. Heat and chemical resistance of enterococci. J Hosp Infect. 1996 Nov;34(3):191-6.
19. Noskin GA, Stosor V, Cooper I, Peterson LR. Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental

surfaces. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995 Oct;16(10):577-81.

20. Boyce JM. Environmental contamination makes an important contribution to hospital infection. J Hosp Infect. 2007 Jun;65 Suppl 2:50-4.
21. Wagenvoort JH, De Brauwer EI, Penders RJ, Willems RJ, Top J, Bonten MJ. Environmental survival of vancomycin-resistant Enterococcus faecium. J Hosp Infect. 2011 Mar;77(3):282-3.
22. Perugini MR, Nomi SM, Lopes GK, Belei RA, van der Heijden IM, Mostachio AK, et al. Impact of the reduction of environmental and equipment contamination on vancomycin-resistant enterococcus rates. Infection. [Letter]. 2011 Dec;39(6):587-93.
23. Brossier F, Lefrancois S, Paute J, Gouot A, Golmard JL, Chaibi P, et al. Decolonisation for early control of an outbreak of vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a geriatric rehabilitation care facility. J Hosp Infect. 2010 Dec;76(4):368-9.
24. Price CS, Paule S, Noskin GA, Peterson LR. Active surveillance reduces the incidence of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. Clin Infect Dis. 2003 Oct 1;37(7):921-8.
25. Cookson BD, Macrae MB, Barrett SP, Brown DF, Chadwick C, French GL, et al. Guidelines for the control of glycopeptide-resistant enterococci in hospitals. J Hosp Infect. 2006 Jan;62(1):6-21.
26. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, Richet HM, Jarvis WR, Boyce JM, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission

of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and enterococcus. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 May;24(5):362-86.

27. Christiansen KJ, Tibbett PA, Beresford W, Pearman JW, Lee RC, Coombs GW, et al. Eradication of a large outbreak of a single strain of vanB vancomycin-resistant Enterococcus faecium at a major Australian teaching hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004 May;25(5):384-90.
28. Wang JT, Chen YC, Chang SC, Chen ML, Pan HJ, Chang YY, et al. Control of vancomycin-resistant enterococci in a hospital: a five-year experience in a Taiwanese teaching hospital. J Hosp Infect. 2004 Oct;58(2):97-103.
29. Morris-Downes M, Smyth EG, Moore J, Thomas T, Fitzpatrick F, Walsh J, et al. Surveillance and endemic vancomycin-resistant enterococci: some success in control is possible. J Hosp Infect. 2010 Jul;75(3):228-33.
30. Rice EW, Messer JW, Johnson CH, Reasoner DJ. Occurrence of high-level aminoglycoside resistance in environmental isolates of enterococci. Appl Environ Microbiol. 1995 Jan;61(1):374-6.
31. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell. 2006 Feb 24;124(4):837-48.
32. Patel R. Clinical impact of vancomycin-resistant enterococci. J Antimicrob Chemother. 2003 Jun;51 Suppl 3:iii13-21.

33. Goodman ER, Platt R, Bass R, Onderdonk AB, Yokoe DS, Huang SS. Impact of an environmental cleaning intervention on the presence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci on surfaces in intensive care unit rooms. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Jul;29(7):593-9.
34. Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KV. Colonization and infection with vancomycin-resistant Enterococcus among patients with cancer. American journal of infection control. 2006 Oct;34(8):534-6.
35. Almyroudis NG, Lesse AJ, Hahn T, Samonis G, Hazamy PA, Wongkittiroch K, et al. Molecular epidemiology and risk factors for colonization by vancomycin-resistant Enterococcus in patients with hematologic malignancies. Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America. 2011 May;32(5):490-6.
36. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, Snydman DR, Zervos MJ, Linden PK, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. Ann Intern Med. 2001 Oct 2;135(7):484-92.
37. Furtado GH, Mendes RE, Pignatari AC, Wey SB, Medeiros EA. Risk factors for vancomycin-resistant Enterococcus faecalis bacteremia in hospitalized patients: an analysis of two case-control studies. Am J Infect Control. 2006 Sep;34(7):447-51.
38. LeDell K, Muto CA, Jarvis WR, Farr BM. SHEA guideline for

preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and Enterococcus. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Sep;24(9):639-41.

39. Snyder GM, Thom KA, Furuno JP, Perencevich EN, Roghmann MC, Strauss SM, et al. Detection of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci on the gowns and gloves of healthcare workers. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Jul;29(7):583-9.
40. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, Hoyen CK, Hanrahan JA, Hujer AM, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. N Engl J Med. 2000 Dec 28;343(26):1925-32.
41. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. Lancet Infect Dis. 2001 Sep;1(2):101-14.
42. Stiefel U, Pultz NJ, Helfand MS, Donskey CJ. Increased susceptibility to vancomycin-resistant Enterococcus intestinal colonization persists after completion of anti-anaerobic antibiotic treatment in mice. Infect Control Hosp Epidemiol. 2004 May;25(5):373-9.
43. Yoon YK, Lee SE, Lee J, Kim HJ, Kim JY, Park DW, et al. Risk factors for prolonged carriage of vancomycin-resistant Enterococcus faecium among patients in intensive care units: a case-control study. The Journal of antimicrobial chemotherapy.

[Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Aug;66(8):1831-8.

44. Brandl K, Plitas G, Mihu CN, Ubeda C, Jia T, Fleisher M, et al. Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. Nature. 2008 Oct 9;455(7214):804-7.
45. Bossaer JB, Hall PD, Garrett-Mayer E. Incidence of vancomycin-resistant enterococci (VRE) infection in high-risk febrile neutropenic patients colonized with VRE. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2010 Feb;19(2):231-7.
46. Bhavnani SM, Drake JA, Forrest A, Deinhart JA, Jones RN, Biedenbach DJ, et al. A nationwide, multicenter, case-control study comparing risk factors, treatment, and outcome for vancomycin-resistant and -susceptible enterococcal bacteremia. Diagnostic microbiology and infectious disease. [Comparative Study Multicenter Study Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Mar;36(3):145-58.
47. Olivier CN, Blake RK, Steed LL, Salgado CD. Risk of vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 May;29(5):404-9.
48. Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. Clinical infectious diseases : an official publication of

the Infectious Diseases Society of America. [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Nov 15;35(10):1139-46.

49. Cordina C, Hill R, Deshpande A, Hood J, Inkster T. Tigecycline-resistant Enterococcus faecalis associated with omeprazole use in a surgical patient. J Antimicrob Chemother. 2012 Mar 27.
50. Sakka V, Tsiodras S, Galani L, Antoniadou A, Souli M, Galani I, et al. Risk-factors and predictors of mortality in patients colonised with vancomycin-resistant enterococci. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008 Jan;14(1):14-21.
51. Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, Aubrey T, Gudiol C, Riedel E, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 May;13(5):615-21.
52. Husni R, Hachem R, Hanna H, Raad I. Risk factors for vancomycin-resistant Enterococcus (VRE) infection in colonized patients with cancer. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002 Feb;23(2):102-3.
53. Donskey CJ, Hanrahan JA, Hutton RA, Rice LB. Effect of parenteral antibiotic administration on the establishment of colonization with vancomycin-resistant Enterococcus faecium in the mouse gastrointestinal tract. J Infect Dis. 2000 May;181(5):1830-3.

54. MacIntyre CR, Empson M, Boardman C, Sindhusake D, Lokan J, Brown GV. Risk factors for colonization with vancomycin-resistant enterococci in a Melbourne hospital. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Oct;22(10):624-9.
55. Ostrowsky BE, Venkataraman L, D'Agata EM, Gold HS, DeGirolami PC, Samore MH. Vancomycin-resistant enterococci in intensive care units: high frequency of stool carriage during a non-outbreak period. Arch Intern Med. 1999 Jul 12;159(13):1467-72.
56. Suntharam N, Lankford MG, Trick WE, Peterson LR, Noskin GA. Risk factors for acquisition of vancomycin-resistant enterococci among hematology-oncology patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002 Jul;43(3):183-8.
57. D'Agata EM, Green WK, Schulman G, Li H, Tang YW, Schaffner W. Vancomycin-resistant enterococci among chronic hemodialysis patients: a prospective study of acquisition. Clin Infect Dis. 2001 Jan;32(1):23-9.
58. Quale J, Landman D, Saurina G, Atwood E, DiTore V, Patel K. Manipulation of a hospital antimicrobial formulary to control an outbreak of vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis. 1996 Nov;23(5):1020-5.
59. Huycke MM, Sahm DF, Gilmore MS. Multiple-drug resistant enterococci: the nature of the problem and an agenda for the future. Emerg Infect Dis. 1998 Apr-Jun;4(2):239-49.
60. Soe JA, Hall JM, Collyns TA, Witherden IR, Parnell P, Woodrow G,

et al. An outbreak of vancomycin-resistant enterococci associated with major ward refurbishment. J Hosp Infect. 2002 Jan;50(1):79-80.

61. Baran J, Jr., Ramanathan J, Riederer KM, Khatib R. Stool colonization with vancomycin-resistant enterococci in healthcare workers and their households. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002 Jan;23(1):23-6.
62. Montecalvo MA, de Lencastre H, Carraher M, Gedris C, Chung M, VanHorn K, et al. Natural history of colonization with vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995 Dec;16(12):680-5.
63. Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, van Voorhis J, Nathan C, et al. The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: an important infection control variable. Arch Intern Med. 1998 May 25;158(10):1127-32.
64. Noskin GA, Bednarz P, Suriano T, Reiner S, Peterson LR. Persistent contamination of fabric-covered furniture by vancomycin-resistant enterococci: implications for upholstery selection in hospitals. Am J Infect Control. 2000 Aug;28(4):311-3.
65. Baden LR, Thiemke W, Skolnik A, Chambers R, Strymish J, Gold HS, et al. Prolonged colonization with vancomycin-resistant Enterococcus faecium in long-term care patients and the significance of "clearance". Clin Infect Dis. 2001 Nov

15;33(10):1654-60.

66. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, Shay DK, Petrullo C, Rodney K, et al. Infection-control measures reduce transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. Ann Intern Med. 1999 Aug 17;131(4):269-72.
67. Montecalvo MA, Jarvis WR, Uman J, Shay DK, Petrullo C, Horowitz HW, et al. Costs and savings associated with infection control measures that reduced transmission of vancomycin-resistant enterococci in an endemic setting. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Jul;22(7):437-42.
68. Larson EL, Early E, Cloonan P, Sugrue S, Parides M. An organizational climate intervention associated with increased handwashing and decreased nosocomial infections. Behav Med. 2000 Spring;26(1):14-22.
69. Ridwan B, Mascini E, van Der Reijden N, Verhoef J, Bonten M. What action should be taken to prevent spread of vancomycin resistant enterococci in European hospitals? BMJ. 2002 Mar 16;324(7338):666-8.
70. Gilmore MS, Segarra RA, Booth MC, Bogie CP, Hall LR, Clewell DB. Genetic structure of the Enterococcus faecalis plasmid pAD1-encoded cytolytic toxin system and its relationship to lantibiotic determinants. J Bacteriol. 1994 Dec;176(23):7335-44.
71. Singh KV, Qin X, Weinstock GM, Murray BE. Generation and testing of mutants of Enterococcus faecalis in a mouse peritonitis

model. J Infect Dis. 1998 Nov;178(5):1416-20.

72. Teng F, Nannini EC, Murray BE. Importance of gls24 in virulence and stress response of Enterococcus faecalis and use of the Gls24 protein as a possible immunotherapy target. J Infect Dis. 2005 Feb 1;191(3):472-80.
73. Rice LB, Carias L, Rudin S, Vael C, Goossens H, Konstabel C, et al. A potential virulence gene, hylEfm, predominates in Enterococcus faecium of clinical origin. J Infect Dis. 2003 Feb 1;187(3):508-12.
74. Johnson AP. The pathogenicity of enterococci. J Antimicrob Chemother. 1994 Jun;33(6):1083-9.
75. Vergis EN, Shankar N, Chow JW, Hayden MK, Snydman DR, Zervos MJ, et al. Association between the presence of enterococcal virulence factors gelatinase, hemolysin, and enterococcal surface protein and mortality among patients with bacteremia due to Enterococcus faecalis. Clin Infect Dis. 2002 Sep 1;35(5):570-5.
76. Park SY, Kim KM, Lee JH, Seo SJ, Lee IH. Extracellular gelatinase of Enterococcus faecalis destroys a defense system in insect hemolymph and human serum. Infect Immun. 2007 Apr;75(4):1861-9.
77. Thomas VC, Thurlow LR, Boyle D, Hancock LE. Regulation of autolysis-dependent extracellular DNA release by Enterococcus faecalis extracellular proteases influences biofilm development. J Bacteriol. 2008 Aug;190(16):5690-8.

78. Qin X, Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. Characterization of fsr, a regulator controlling expression of gelatinase and serine protease in Enterococcus faecalis OG1RF. J Bacteriol. 2001 Jun;183(11):3372-82.
79. Bourgogne A, Hilsenbeck SG, Dunny GM, Murray BE. Comparison of OG1RF and an isogenic fsrB deletion mutant by transcriptional analysis: the Fsr system of Enterococcus faecalis is more than the activator of gelatinase and serine protease. J Bacteriol. 2006 Apr;188(8):2875-84.
80. Nannini EC, Teng F, Singh KV, Murray BE. Decreased virulence of a gls24 mutant of Enterococcus faecalis OG1RF in an experimental endocarditis model. Infect Immun. 2005 Nov;73(11):7772-4.
81. Rozdzinski E, Marre R, Susa M, Wirth R, Muscholl-Silberhorn A. Aggregation substance-mediated adherence of Enterococcus faecalis to immobilized extracellular matrix proteins. Microb Pathog. 2001 Apr;30(4):211-20.
82. Toledo-Arana A, Valle J, Solano C, Arrizubieta MJ, Cucarella C, Lamata M, et al. The enterococcal surface protein, Esp, is involved in Enterococcus faecalis biofilm formation. Appl Environ Microbiol. 2001 Oct;67(10):4538-45.
83. Tendolkar PM, Baghdayan AS, Shankar N. The N-terminal domain of enterococcal surface protein, Esp, is sufficient for Esp-mediated biofilm enhancement in Enterococcus faecalis. J Bacteriol. 2005 Sep;187(17):6213-22.

84. Raad, II, Hanna HA, Boktour M, Chaiban G, Hachem RY, Dvorak T, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium: catheter colonization, esp gene, and decreased susceptibility to antibiotics in biofilm. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Dec;49(12):5046-50.
85. Willems RJ, Homan W, Top J, van Santen-Verheuvel M, Tribe D, Manzioros X, et al. Variant esp gene as a marker of a distinct genetic lineage of vancomycin-resistant Enterococcus faecium spreading in hospitals. Lancet. [Letter]. 2001 Mar 17;357(9259):853-5.
86. Harrington SM, Ross TL, Gebo KA, Merz WG. Vancomycin resistance, esp, and strain relatedness: a 1-year study of enterococcal bacteremia. J Clin Microbiol. 2004 Dec;42(12):5895-8.
87. Leavis HL, Willems RJ, Top J, Spalburg E, Mascini EM, Fluit AC, et al. Epidemic and nonepidemic multidrug-resistant Enterococcus faecium. Emerg Infect Dis. 2003 Sep;9(9):1108-15.
88. Rich RL, Kreikemeyer B, Owens RT, LaBrenz S, Narayana SV, Weinstock GM, et al. Ace is a collagen-binding MSCRAMM from Enterococcus faecalis. J Biol Chem. 1999 Sep 17;274(38):26939-45.
89. Liu Q, Ponnuraj K, Xu Y, Ganesh VK, Sillanpaa J, Murray BE, et al. The Enterococcus faecalis MSCRAMM ACE binds its ligand by the Collagen Hug model. J Biol Chem. 2007 Jul 6;282(27):19629-37.

90. Pinkston KL, Gao P, Diaz-Garcia D, Sillanpaa J, Nallapareddy SR, Murray BE, et al. The Fsr quorum-sensing system of Enterococcus faecalis modulates surface display of the collagen-binding MSCRAMM Ace through regulation of gelE. J Bacteriol. 2011 Sep;193(17):4317-25.
91. Nallapareddy SR, Singh KV, Okhuysen PC, Murray BE. A functional collagen adhesin gene, acm, in clinical isolates of Enterococcus faecium correlates with the recent success of this emerging nosocomial pathogen. Infect Immun. 2008 Sep;76(9):4110-9.
92. Brinster S, Posteraro B, Bierne H, Alberti A, Makhzami S, Sanguinetti M, et al. Enterococcal leucine-rich repeat-containing protein involved in virulence and host inflammatory response. Infect Immun. 2007 Sep;75(9):4463-71.
93. Nallapareddy SR, Singh KV, Sillanpaa J, Garsin DA, Hook M, Erlandsen SL, et al. Endocarditis and biofilm-associated pili of Enterococcus faecalis. J Clin Invest. 2006 Oct;116(10):2799-807.
94. Singh KV, Nallapareddy SR, Murray BE. Importance of the ebp (endocarditis- and biofilm-associated pilus) locus in the pathogenesis of Enterococcus faecalis ascending urinary tract infection. J Infect Dis. 2007 Jun 1;195(11):1671-7.
95. Hendrickx AP, Bonten MJ, van Luit-Asbroek M, Schapendonk CM, Kragten AH, Willems RJ. Expression of two distinct types of pili by a hospital-acquired Enterococcus faecium isolate. Microbiology. 2008 Oct;154(Pt 10):3212-23.

96. Garsin DA, Willems RJ. Insights into the biofilm lifestyle of enterococci. Virulence. [Comment Editorial]. 2010 Jul-Aug;1(4):219-21.

97. Sandoe JA, Wysome J, West AP, Heritage J, Wilcox MH. Measurement of ampicillin, vancomycin, linezolid and gentamicin activity against enterococcal biofilms. J Antimicrob Chemother. 2006 Apr;57(4):767-70.

98. Sandoe JA, Witherden IR, Au-Yeung HK, Kite P, Kerr KG, Wilcox MH. Enterococcal intravascular catheter-related bloodstream infection: management and outcome of 61 consecutive cases. J Antimicrob Chemother. 2002 Oct;50(4):577-82.

99. Wiederhold NP, Coyle EA, Raad, II, Prince RA, Lewis RE. Antibacterial activity of linezolid and vancomycin in an in vitro pharmacodynamic model of gram-positive catheter-related bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2005 May;55(5):792-5.

100. Arduino RC, Jacques-Palaz K, Murray BE, Rakita RM. Resistance of Enterococcus faecium to neutrophil-mediated phagocytosis. Infect Immun. 1994 Dec;62(12):5587-94.

101. Huebner J, Wang Y, Krueger WA, Madoff LC, Martirosian G, Boisot S, et al. Isolation and chemical characterization of a capsular polysaccharide antigen shared by clinical isolates of Enterococcus faecalis and vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Infect Immun. 1999 Mar;67(3):1213-9.

102. Huebner J, Quaas A, Krueger WA, Goldmann DA, Pier GB.

Prophylactic and therapeutic efficacy of antibodies to a capsular polysaccharide shared among vancomycin-sensitive and -resistant enterococci. Infect Immun. 2000 Aug;68(8):4631-6.

103. Maekawa S, Yoshioka M, Kumamoto Y. Proposal of a new scheme for the serological typing of Enterococcus faecalis strains. Microbiol Immunol. 1992;36(7):671-81.

104. Teng F, Jacques-Palaz KD, Weinstock GM, Murray BE. Evidence that the enterococcal polysaccharide antigen gene (epa) cluster is widespread in Enterococcus faecalis and influences resistance to phagocytic killing of E. faecalis. Infect Immun. 2002 Apr;70(4):2010-5.

105. Hancock LE, Gilmore MS. The capsular polysaccharide of Enterococcus faecalis and its relationship to other polysaccharides in the cell wall. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Feb 5;99(3):1574-9.

106. Sava IG, Heikens E, Huebner J. Pathogenesis and immunity in enterococcal infections. Clin Microbiol Infect. 2010 Jun;16(6):533-40.

107. Hegstad K, Mikalsen T, Coque TM, Werner G, Sundsfjord A. Mobile genetic elements and their contribution to the emergence of antimicrobial resistant Enterococcus faecalis and Enterococus faecium. Clin Microbiol Infect. 2010 Mar 23.

108. Shankar N, Baghdayan AS, Gilmore MS. Modulation of virulence within a pathogenicity island in vancomycin-resistant

Enterococcus faecalis. Nature. 2002 Jun 13;417(6890):746-50.

109. Paulsen IT, Banerjei L, Myers GS, Nelson KE, Seshadri R, Read TD, et al. Role of mobile DNA in the evolution of vancomycin-resistant Enterococcus faecalis. Science. 2003 Mar 28;299(5615):2071-4.

110. Bourgogne A, Garsin DA, Qin X, Singh KV, Sillanpaa J, Yerrapragada S, et al. Large scale variation in Enterococcus faecalis illustrated by the genome analysis of strain OG1RF. Genome Biol. 2008;9(7):R110.

111. Hidron AI, Edwards JR, Patel J, Horan TC, Sievert DM, Pollock DA, et al. NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Nov;29(11):996-1011.

112. Deshpande LM, Fritsche TR, Moet GJ, Biedenbach DJ, Jones RN. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of vancomycin-resistant enterococci from North America and Europe: a report from the SENTRY antimicrobial surveillance program. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Jun;58(2):163-70.

113. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Sep;50(1):59-69.

114. Sociedad Española de Medicina Preventiva SPeH. EPINE 2010 Estudio de la Prevalencia de Infección Nosocomial en España. 2010 [february 2012]; Available from: http://www.sempsph.com/sempsph/attachments/327_Informe%20EPINE-2010%20ESPAÑA.pdf.

115. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICS). 2011 [cited 2012 february 2012]; Available from: http://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202011.pdf.

116. Cooper MP, Lessa F, Brems B, Shoulson R, York S, Peterson A, et al. Outbreak of Enterococcus gallinarum infections after total knee arthroplasty. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008 Apr;29(4):361-3.

117. Ruoff KL, de la Maza L, Murtagh MJ, Spargo JD, Ferraro MJ. Species identities of enterococci isolated from clinical specimens. J Clin Microbiol. 1990 Mar;28(3):435-7.

118. Lester CH, Sandvang D, Olsen SS, Schonheyder HC, Jarlov JO, Bangsborg J, et al. Emergence of ampicillin-resistant Enterococcus faecium in Danish hospitals. J Antimicrob Chemother. 2008 Dec;62(6):1203-6.

119. Top J, Willems R, van der Velden S, Asbroek M, Bonten M. Emergence of clonal complex 17 Enterococcus faecium in The Netherlands. J Clin Microbiol. 2008 Jan;46(1):214-9.

120. Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Hope R, Hryniewicz W,

Johnson A, et al. Emergence and spread of vancomycin resistance among enterococci in Europe. Euro Surveill. 2008 Nov 20;13(47).

121. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Jan 1;48(1):1-12.

122. Kuch A, Willems RJ, Werner G, Coque TM, Hammerum AM, Sundsfjord A, et al. Insight into antimicrobial susceptibility and population structure of contemporary human Enterococcus faecalis isolates from Europe. J Antimicrob Chemother. 2012 Mar;67(3):551-8.

123. Ono S, Muratani T, Matsumoto T. Mechanisms of resistance to imipenem and ampicillin in Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jul;49(7):2954-8.

124. Burleson BS, Ritchie DJ, Micek ST, Dunne WM. Enterococcus faecalis resistant to linezolid: case series and review of the literature. Pharmacotherapy. 2004 Sep;24(9):1225-31.

125. Munoz-Price LS, Lolans K, Quinn JP. Emergence of resistance to daptomycin during treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecalis infection. Clin Infect Dis. 2005 Aug 15;41(4):565-6.

126. Werner G, Gfrorer S, Fleige C, Witte W, Klare I. Tigecycline-resistant Enterococcus faecalis strain isolated from a German intensive care unit patient. J Antimicrob Chemother. 2008

May;61(5):1182-3.

127. Freitas AR, Novais C, Correia R, Monteiro M, Coque TM, Peixe L. Non-susceptibility to tigecycline in enterococci from hospitalised patients, food products and community sources. Int J Antimicrob Agents. 2011 Aug;38(2):174-6.

128. Willems RJ, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, et al. Global spread of vancomycin-resistant Enterococcus faecium from distinct nosocomial genetic complex. Emerg Infect Dis. 2005 Jun;11(6):821-8.

129. McBride SM, Fischetti VA, Leblanc DJ, Moellering RC, Jr., Gilmore MS. Genetic diversity among Enterococcus faecalis. PLoS One. 2007;2(7):e582.

130. Galloway-Pena JR, Nallapareddy SR, Arias CA, Eliopoulos GM, Murray BE. Analysis of clonality and antibiotic resistance among early clinical isolates of Enterococcus faecium in the United States. J Infect Dis. 2009 Nov 15;200(10):1566-73.

131. Brown DF, Hope R, Livermore DM, Brick G, Broughton K, George RC, et al. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. J Antimicrob Chemother. 2008 Nov;62 Suppl 2:ii75-85.

132. Leavis HL, Bonten MJ, Willems RJ. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. Curr Opin Microbiol. 2006 Oct;9(5):454-60.

133. Ruiz-Garbajosa P, Coque TM, Canton R, Willems RJ, Baquero F, Del Campo R. [High-risk clonal complexes CC2 and CC9 are widely distributed among Enterococcus faecalis hospital isolates recovered in Spain]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007 Oct;25(8):513-8.
134. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. Clin Microbiol Rev. 1993 Oct;6(4):428-42.
135. Martone WJ, Gaynes RP, Horan TC, Danzig L, Emori TG, Monnet D, et al. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) semiannual report, May 1995. A report from the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Am J Infect Control. 1995 Dec;23(6):377-85.
136. Dupont H, Friggeri A, Touzeau J, Airapetian N, Tinturier F, Lobjoie E, et al. Enterococci increase the morbidity and mortality associated with severe intra-abdominal infections in elderly patients hospitalized in the intensive care unit. The Journal of antimicrobial chemotherapy. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Oct;66(10):2379-85.
137. Bach PB, Malak SF, Jurcic J, Gelfand SE, Eagan J, Little C, et al. Impact of infection by vancomycin-resistant Enterococcus on survival and resource utilization for patients with leukemia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002 Aug;23(8):471-4.
138. Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-

resistant enterococci: a meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Sep;24(9):690-8.

139. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2005 Aug 1;41(3):327-33.

140. Hurley JC. Mortality due to vancomycin-resistant enterococcal bacteremia versus vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: an ecological analysis. Clin Infect Dis. 2005 Nov 15;41(10):1541-2.

141. Bilikova E, Svetlansky I, Lovaszova M, Kovacicova G, Gogova M, Babela R, et al. Mortality of enterococcal bacteremia: are inappropriately treated cases associated with higher mortality? Scand J Infect Dis. 2001;33(5):395.

142. Garbutt JM, Ventrapragada M, Littenberg B, Mundy LM. Association between resistance to vancomycin and death in cases of Enterococcus faecium bacteremia. Clin Infect Dis. 2000 Mar;30(3):466-72.

143. Ruiz-Garbajosa P, Bonten MJ, Robinson DA, Top J, Nallapareddy SR, Torres C, et al. Multilocus sequence typing scheme for Enterococcus faecalis reveals hospital-adapted genetic complexes in a background of high rates of recombination. J Clin Microbiol. 2006 Jun;44(6):2220-8.

144. Leavis HL, Willems RJ, van Wamel WJ, Schuren FH, Caspers MP,

Bonten MJ. Insertion sequence-driven diversification creates a globally dispersed emerging multiresistant subspecies of E. faecium. PLoS Pathog. 2007 Jan;3(1):e7.

145. Solheim M, Brekke MC, Snipen LG, Willems RJ, Nes IF, Brede DA. Comparative genomic analysis reveals significant enrichment of mobile genetic elements and genes encoding surface structure-proteins in hospital-associated clonal complex 2 Enterococcus faecalis. BMC Microbiol. 2011;11:3.

146. van Schaik W, Top J, Riley DR, Boekhorst J, Vrijenhoek JE, Schapendonk CM, et al. Pyrosequencing-based comparative genome analysis of the nosocomial pathogen Enterococcus faecium and identification of a large transferable pathogenicity island. BMC Genomics. 2010;11:239.

147. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, Noskin GA. Enterococcus faecium bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? Arch Intern Med. 1998 Mar 9;158(5):522-7.

148. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E, Samore M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci. Arch Intern Med. 2002 Oct 28;162(19):2223-8.

149. Song X, Srinivasan A, Plaut D, Perl TM. Effect of nosocomial vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on mortality, length of stay, and costs. Infect Control Hosp Epidemiol. 2003 Apr;24(4):251-6.

150. Butler AM, Olsen MA, Merz LR, Guth RM, Woeltje KF, Camins BC,

et al. Attributable costs of enterococcal bloodstream infections in a nonsurgical hospital cohort. Infect Control Hosp Epidemiol. 2010 Jan;31(1):28-35.

151. Murray BE. The life and times of the Enterococcus. Clin Microbiol Rev. 1990 Jan;3(1):46-65.

152. SEMPSPH. Estudio de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en España.EPINE 1990-2006: 17 años. Barcelona2007 [cited 2012 13/01/2012]; Available from: http://neo.vhebron.net/ac/preventiva/epine/6_epine_1990-2006.pdf.

153. Tan CK, Lai CC, Wang JY, Lin SH, Liao CH, Huang YT, et al. Bacteremia caused by non-faecalis and non-faecium enterococcus species at a Medical center in Taiwan, 2000 to 2008. J Infect. 2010 Jul;61(1):34-43.

154. Maki DG, Agger WA. Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis, and management. Medicine (Baltimore). 1988 Jul;67(4):248-69.

155. Graninger W, Ragette R. Nosocomial bacteremia due to Enterococcus faecalis without endocarditis. Clin Infect Dis. 1992 Jul;15(1):49-57.

156. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control. 2004 Dec;32(8):470-85.

157. Kang CI, Chung DR, Ko KS, Peck KR, Song JH. Clinical predictors for enterococcal bacteraemia in patients with bacteraemic intra-abdominal infections. Scandinavian journal of infectious diseases. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Dec;42(11-12):817-20.
158. Shlaes DM, Levy J, Wolinsky E. Enterococcal bacteremia without endocarditis. Arch Intern Med. 1981 Apr;141(5):578-81.
159. Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cisneros JM, Cuberos L, Moreno I, Pachon J. Case-control study of risk factors for the development of enterococcal bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001 Feb;20(2):83-90.
160. Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999 May;20(5):318-23.
161. Peset V, Tallon P, Sola C, Sanchez E, Sarrion A, Perez-Belles C, et al. Epidemiological, microbiological, clinical, and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin-resistant Enterococcus species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000 Oct;19(10):742-9.
162. Michaud S, Bourgault AM, Gaudreau C. Epidemiology of enterococcal bacteremia in a referral center for hepatobiliary diseases. Infection. 2000 Nov-Dec;28(6):361-6.
163. Kamboj M, Chung D, Seo SK, Pamer EG, Sepkowitz KA, Jakubowski AA, et al. The changing epidemiology of vancomycin-

resistant Enterococcus (VRE) bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2010 Nov;16(11):1576-81.

164. Hoffmann SA, Moellering RC, Jr. The enterococcus: "putting the bug in our ears". Ann Intern Med. 1987 May;106(5):757-61.

165. Camins BC, Farley MM, Jernigan JJ, Ray SM, Steinberg JP, Blumberg HM. A population-based investigation of invasive vancomycin-resistant Enterococcus infection in metropolitan Atlanta, Georgia, and predictors of mortality. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007 Aug;28(8):983-91.

166. Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO, et al. Vancomycin-resistant enterococci bacteremia: risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. J Infect. 2009 Mar;58(3):182-90.

167. Erlandson KM, Sun J, Iwen PC, Rupp ME. Impact of the more-potent antibiotics quinupristin-dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia. Clin Infect Dis. 2008 Jan 1;46(1):30-6.

168. Gallagher JC, Perez ME, Marino EA, LoCastro LG, Abrardo LA, MacDougall C. Daptomycin therapy for vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: a retrospective case series of 30 patients. Pharmacotherapy. 2009 Jul;29(7):792-9.

169. Jang HC, Lee S, Song KH, Jeon JH, Park WB, Park SW, et al. Clinical features, risk factors and outcomes of bacteremia due to

enterococci with high-level gentamicin resistance: comparison with bacteremia due to enterococci without high-level gentamicin resistance. J Korean Med Sci. 2010 Jan;25(1):3-8.

170. Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cuberos L, Bernabeu M, Cisneros JM, Pachon J. Attributable mortality rate and duration of hospital stay associated with enterococcal bacteremia. Clin Infect Dis. 2001 Feb 15;32(4):587-94.

171. Ortega M, Marco F, Soriano A, Almela M, Martinez JA, Lopez J, et al. Epidemiology and prognostic determinants of bacteraemic biliary tract infection. J Antimicrob Chemother. 2012 Mar 9.

172. Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M, Jensen JU. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Jul;17(7):1078-83.

173. Bakir M, Bova JL, Newell KA, Millis JM, Buell JF, Arnow PM. Epidemiology and clinical consequences of vancomycin-resistant enterococci in liver transplant patients. Transplantation. 2001 Sep 27;72(6):1032-7.

174. Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, Chemaly RF, Raad I. Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant Enterococcus faecalis and vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia in cancer patients. Infect Control Hosp

Epidemiol. 2007 Sep;28(9):1054-9.

175. Marron A, Carratala J, Ayats J, Fernandez de Sevilla A, Dominguez MA, Linares J, et al. [Bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci in neutropenic cancer patients]. Med Clin (Barc). 1998 Dec 12;111(20):761-4.

176. Cappellano P, Viscoli C, Bruzzi P, Van Lint MT, Pereira CA, Bacigalupo A. Epidemiology and risk factors for bloodstream infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantion. New Microbiol. 2007 Apr;30(2):89-99.

177. Avery R, Kalaycio M, Pohlman B, Sobecks R, Kuczkowski E, Andresen S, et al. Early vancomycin-resistant enterococcus (VRE) bacteremia after allogeneic bone marrow transplantation is associated with a rapidly deteriorating clinical course. Bone Marrow Transplant. 2005 Mar;35(5):497-9.

178. Kirkpatrick BD, Harrington SM, Smith D, Marcellus D, Miller C, Dick J, et al. An outbreak of vancomycin-dependent Enterococcus faecium in a bone marrow transplant unit. Clin Infect Dis. 1999 Nov;29(5):1268-73.

179. Worth LJ, Thursky KA, Seymour JF, Slavin MA. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium infection in patients with hematologic malignancy: patients with acute myeloid leukemia are at high-risk. Eur J Haematol. 2007 Sep;79(3):226-33.

180. Todeschini G, Tecchio C, Borghero C, D'Emilio A, Pegoraro E, de Lalla F, et al. Association between Enterococcus bacteraemia and

death in neutropenic patients with haematological malignancies. J Infect. 2006 Oct;53(4):266-73.

181. Roghmann MC, McCarter RJ, Jr., Brewrink J, Cross AS, Morris JG, Jr. Clostridium difficile infection is a risk factor for bacteremia due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) in VRE-colonized patients with acute leukemia. Clin Infect Dis. 1997 Nov;25(5):1056-9.

182. Raad, II, Hanna HA, Boktour M, Jabbour N, Hachem RY, Darouiche RO. Catheter-related vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia: clinical and molecular epidemiology. Infect Control Hosp Epidemiol. 2005 Jul;26(7):658-61.

183. Bilikova E, Hanzen J, Svetlansky, Liskova M, Roidova A, Krcmery V. Enterococcal bacteremia in cancer patients. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Nov;22(11):668.

184. McBride SJ, Upton A, Roberts SA. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium bacteraemia--a five-year retrospective review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010 Jan;29(1):107-14.

185. Payeras A, Garcia-Gasalla M, Garau M, Juan IRM, Pareja A, Cifuentes C, et al. [Bacteremia in very elderly patients: risk factors, clinical characteristics and mortality]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007 Dec;25(10):612-8.

186. Zeana C, Kubin CJ, Della-Latta P, Hammer SM. Vancomycin-

resistant Enterococcus faecium meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. Clin Infect Dis. 2001 Aug 15;33(4):477-82.

187. de Perio MA, Yarnold PR, Warren J, Noskin GA. Risk factors and outcomes associated with non-Enterococcus faecalis, non-Enterococcus faecium enterococcal bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006 Jan;27(1):28-33.

188. Baran J, Jr., Riederer KM, Ramanathan J, Khatib R. Recurrent vancomycin-resistant Enterococcus bacteremia: prevalence, predisposing factors, and strain relatedness. Clin Infect Dis. 2001 May 1;32(9):1381-3.

189. Cheng AC, Murdoch DR, Harrell LJ, Barth Reller L. Clinical profile and strain relatedness of recurrent enterococcal bacteremia. Scand J Infect Dis. 2005;37(9):642-6.

190. Watanakunakorn C, Patel R. Comparison of patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high-level resistance to gentamicin. Clin Infect Dis. 1993 Jul;17(1):74-8.

191. Patterson JE, Sweeney AH, Simms M, Carley N, Mangi R, Sabetta J, et al. An analysis of 110 serious enterococcal infections. Epidemiology, antibiotic susceptibility, and outcome. Medicine (Baltimore). 1995 Jul;74(4):191-200.

192. Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? J Antimicrob Chemother. 2009 Jul;64(1):175-80.

193. Crank CW, Scheetz MH, Brielmaier B, Rose WE, Patel GP, Ritchie DJ, et al. Comparison of outcomes from daptomycin or linezolid treatment for vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection: A retrospective, multicenter, cohort study. Clinical therapeutics. [Multicenter Study]. 2010 Sep;32(10):1713-9.
194. Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med. 2000 Mar 9;342(10):710-21.
195. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, Miro JM, Fowler VG, Jr., Bayer AS, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009 Mar 9;169(5):463-73.
196. Hoge CW, Adams J, Buchanan B, Sears SD. Enterococcal bacteremia: to treat or not to treat, a reappraisal. Rev Infect Dis. 1991 Jul-Aug;13(4):600-5.
197. Anderson DJ, Murdoch DR, Sexton DJ, Reller LB, Stout JE, Cabell CH, et al. Risk factors for infective endocarditis in patients with enterococcal bacteremia: a case-control study. Infection. 2004 Apr;32(2):72-7.
198. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Herregods MC, Peetermans WE. Infective endocarditis: changing epidemiology and predictors of 6-month mortality: a prospective cohort study. Eur Heart J. 2007 Jan;28(2):196-203.
199. Rice LB, Calderwood SB, Eliopoulos GM, Farber BF, Karchmer AW.

Enterococcal endocarditis: a comparison of prosthetic and native valve disease. Rev Infect Dis. 1991 Jan-Feb;13(1):1-7.

200. Reiner NE, Gopalakrishna KV, Lerner PI. Enterococcal endocarditis in heroin addicts. JAMA. 1976 Apr 26;235(17):1861-3.

201. Moellering RC, Jr., Watson BK, Kunz LJ. Endocarditis due to group D streptococci. Comparison of disease caused by streptococcus bovis with that produced by the enterococci. Am J Med. 1974 Aug;57(2):239-50.

202. Fernandez Guerrero ML, Goyenechea A, Verdejo C, Roblas RF, de Gorgolas M. Enterococcal endocarditis on native and prosthetic valves: a review of clinical and prognostic factors with emphasis on hospital-acquired infections as a major determinant of outcome. Medicine (Baltimore). 2007 Nov;86(6):363-77.

203. Wilson WR, Wilkowske CJ, Wright AJ, Sande MA, Geraci JE. Treatment of streptomycin-susceptible and streptomycin-resistant enterococcal endocarditis. Ann Intern Med. 1984 Jun;100(6):816-23.

204. Forrest GN, Arnold RS, Gammie JS, Gilliam BL. Single center experience of a vancomycin resistant enterococcal endocarditis cohort. J Infect. 2011 Dec;63(6):420-8.

205. Chang R, Greene MT, Chenoweth CE, Kuhn L, Shuman E, Rogers MA, et al. Epidemiology of hospital-acquired urinary tract-related bloodstream infection at a university hospital. Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of

Hospital Epidemiologists of America. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2011 Nov;32(11):1127-9.

206. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. Am J Med. 1991 Sep 16;91(3B):72S-5S.

207. Edelstein H, McCabe RE. Perinephric abscess. Modern diagnosis and treatment in 47 cases. Medicine (Baltimore). 1988 Mar;67(2):118-31.

208. Morrison AJ, Jr., Wenzel RP. Nosocomial urinary tract infections due to enterococcus. Ten years' experience at a university hospital. Arch Intern Med. 1986 Aug;146(8):1549-51.

209. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, Muncie HL, Anthony WC. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. J Infect Dis. 1982 Dec;146(6):719-23.

210. Lin E, Bhusal Y, Horwitz D, Shelburne SA, 3rd, Trautner BW. Overtreatment of enterococcal bacteriuria. Arch Intern Med. 2012 Jan 9;172(1):33-8.

211. Seno Y, Kariyama R, Mitsuhata R, Monden K, Kumon H. Clinical implications of biofilm formation by Enterococcus faecalis in the urinary tract. Acta Med Okayama. 2005 Jun;59(3):79-87.

212. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ, Miller SI, Southwick FS, Caviness VS, Jr., et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. N Engl J Med. 1993 Jan 7;328(1):21-8.

213. Pintado V, Cabellos C, Moreno S, Meseguer MA, Ayats J, Viladrich PF. Enterococcal meningitis: a clinical study of 39 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2003 Sep;82(5):346-64.
214. Bayer AS, Seidel JS, Yoshikawa TT, Anthony BF, Guze LB. Group D enterococcal meningitis. Clinical and therapeutic considerations with report of three cases and review of the literature. Arch Intern Med. 1976 Aug;136(8):883-6.
215. Kurup A, Tee WS, Loo LH, Lin R. Infection of central nervous system by motile Enterococcus: first case report. J Clin Microbiol. 2001 Feb;39(2):820-2.
216. Laguna Del Estal P, Garcia Zubiri C, Garcia Madero R, Gil Navarro M. [Enterococcal meningitis in adults]. Neurologia. 2009 May;24(4):245-8.
217. Buchino JJ, Ciambarella E, Light I. Systemic group D streptococcal infection in newborn infants. Am J Dis Child. 1979 Mar;133(3):270-3.
218. Ryan JL, Pachner A, Andriole VT, Root RK. Enterococcal meningitis: combined vancomycin and rifampin therapy. Am J Med. 1980 Mar;68(3):449-51.
219. Le J, Bookstaver PB, Rudisill CN, Hashem MG, Iqbal R, James CL, et al. Treatment of meningitis caused by vancomycin-resistant Enterococcus faecium: high-dose and combination daptomycin therapy. Ann Pharmacother. 2010 Dec;44(12):2001-6.

220. van Overbeek EC, Janknegt R, Ter Berg HW, Top J, Sportel E, Heddema ER. Failure of vancomycin treatment for meningitis caused by vancomycin-susceptible Enterococcus faecium. Scand J Infect Dis. 2010 Oct;42(10):794-6.
221. Nichols RL, Muzik AC. Enterococcal infections in surgical patients: the mystery continues. Clin Infect Dis. 1992 Jul;15(1):72-6.
222. Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Feb;23(2):73-7.
223. Gorbach SL. Intraabdominal infections. Clin Infect Dis. 1993 Dec;17(6):961-5.
224. Onderdonk AB, Bartlett JG, Louie T, Sullivan-Seigler N, Gorbach SL. Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess. Infect Immun. 1976 Jan;13(1):22-6.
225. Montravers P, Andremont A, Massias L, Carbon C. Investigation of the potential role of Enterococcus faecalis in the pathophysiology of experimental peritonitis. The Journal of infectious diseases. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Apr;169(4):821-30.
226. Dupont H, Montravers P, Mohler J, Carbon C. Disparate findings on the role of virulence factors of Enterococcus faecalis in mouse and rat models of peritonitis. Infection and immunity. [Comparative Study
Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1998 Jun;66(6):2570-5.
227. Plantefeve G, Dupont H, Hubert V, Garry L, Pous C, Carbon C, et

al. Impact of elements containing glycopeptide resistance genes on expression of virulence in Enterococcus faecalis peritonitis: a pilot study with rats. Antimicrobial agents and chemotherapy. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 May;47(5):1560-4.

228. Dupont H, Vael C, Muller-Serieys C, Chosidow D, Mantz J, Marmuse JP, et al. Prospective evaluation of virulence factors of enterococci isolated from patients with peritonitis: impact on outcome. Diagnostic microbiology and infectious disease. 2008 Mar;60(3):247-53.

229. Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen JM, Rotstein OD, et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. Surgery. 1995 Oct;118(4):716-21; discussion 21-3.

230. Cercenado E, Torroba L, Canton R, Martinez-Martinez L, Chaves F, Garcia-Rodriguez JA, et al. Multicenter study evaluating the role of enterococci in secondary bacterial peritonitis. Journal of clinical microbiology. [Multicenter Study

Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Feb;48(2):456-9.

231. Sitges-Serra A, Lopez MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. Br J Surg. 2002 Mar;89(3):361-7.

232. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-

acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. The Journal of antimicrobial chemotherapy. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2009 Apr;63(4):785-94.

233. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2002 Oct;50(4):569-76.

234. Riche FC, Dray X, Laisne MJ, Mateo J, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. Crit Care. [Comparative Study]. 2009;13(3):R99.

235. Horvitz RA, Von Graevenitz A. A clinical study of the role of enterococci as sole agents of wound and tissue infection. Yale J Biol Med. 1977 Jul-Aug;50(4):391-5.

236. Weinberg JM, Scheinfeld NS. Cutaneous infections in the elderly: diagnosis and management. Dermatol Ther. [Review]. 2003;16(3):195-205.

237. Till M, Wixson RL, Pertel PE. Linezolid treatment for osteomyelitis due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Clin Infect Dis. 2002 May 15;34(10):1412-4.

238. Berk SL, Verghese A, Holtsclaw SA, Smith JK. Enterococcal pneumonia. Occurrence in patients receiving broad-spectrum

antibiotic regimens and enteral feeding. Am J Med. 1983 Jan;74(1):153-4.

239. Morris JF, Okies JE. Enterococcal lung abscess: medical and surgical therapy. Chest. 1974 Jun;65(6):688-91.

240. Vanschooneveld T, Mindru C, Madariaga MG, Kalil AC, Florescu DF. Enterococcus pneumonia complicated with empyema and lung abscess in an HIV-positive patient. Case report and review of the literature. Int J STD AIDS. 2009 Sep;20(9):659-61.

241. Arias CA, Murray BE. Emergence and management of drug-resistant enterococcal infections. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008 Oct;6(5):637-55.

242. Krogstad DJ, Pargwette AR. Defective killing of enterococci: a common property of antimicrobial agents acting on the cell wall. Antimicrob Agents Chemother. 1980 Jun;17(6):965-8.

243. Eagle H. Further observations on the zone phenomenon in the bactericidal action of penicillin. J Bacteriol. 1951 Nov;62(5):663-8.

244. Chewning JH. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia successfully treated with high-dose ampicillin-sulbactam in a pediatric patient after hematopoietic stem cell transplantation. J Pediatr Hematol Oncol. 2011 Jul;33(5):401.

245. Bethea JA, Walko CM, Targos PA. Treatment of vancomycin-resistant enterococcus with quinupristin/dalfopristin and high-dose ampicillin. Ann Pharmacother. 2004 Jun;38(6):989-91.

246. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. Ann Intern Med. 2003 Jan 21;138(2):135-42.
247. Murray BE, Mederski-Samoraj B, Foster SK, Brunton JL, Harford P. In vitro studies of plasmid-mediated penicillinase from Streptococcus faecalis suggest a staphylococcal origin. J Clin Invest. 1986 Jan;77(1):289-93.
248. Murray BE. Beta-lactamase-producing enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 1992 Nov;36(11):2355-9.
249. Ferraro MJ. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing : twelfth informational supplement. Wayne, Pa.: NCCLS; 2002.
250. al-Obeid S, Gutmann L, Williamson R. Modification of penicillin-binding proteins of penicillin-resistant mutants of different species of enterococci. J Antimicrob Chemother. 1990 Nov;26(5):613-8.
251. Ligozzi M, Pittaluga F, Fontana R. Modification of penicillin-binding protein 5 associated with high-level ampicillin resistance in Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Feb;40(2):354-7.
252. Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. Emerg Infect Dis. 2001 Mar-Apr;7(2):183-7.
253. Galloway-Pena JR, Rice LB, Murray BE. Analysis of PBP5 of early U.S. isolates of Enterococcus faecium: sequence variation alone does not explain increasing ampicillin resistance over time. Antimicrobial agents and chemotherapy. [Research Support,

N.I.H., Extramural]. 2011 Jul;55(7):3272-7.

254. Mainardi JL, Legrand R, Arthur M, Schoot B, van Heijenoort J, Gutmann L. Novel mechanism of beta-lactam resistance due to bypass of DD-transpeptidation in Enterococcus faecium. J Biol Chem. 2000 Jun 2;275(22):16490-6.

255. Fortun J, Coque TM, Martin-Davila P, Moreno L, Canton R, Loza E, et al. Risk factors associated with ampicillin resistance in patients with bacteraemia caused by Enterococcus faecium. J Antimicrob Chemother. 2002 Dec;50(6):1003-9.

256. Coque TM, Willems RJ, Fortun J, Top J, Diz S, Loza E, et al. Population structure of Enterococcus faecium causing bacteremia in a Spanish university hospital: setting the scene for a future increase in vancomycin resistance? Antimicrob Agents Chemother. 2005 Jul;49(7):2693-700.

257. Chow JW. Aminoglycoside resistance in enterococci. Clin Infect Dis. 2000 Aug;31(2):586-9.

258. Moellering RC, Jr., Wennersten C, Weinberg AN. Synergy of penicillin and gentamicin against Enterococci. J Infect Dis. 1971 Dec;124 Suppl:S207-9.

259. Zimmermann RA, Moellering RC, Jr., Weinberg AN. Mechanism of resistance to antibiotic synergism in enterococci. J Bacteriol. 1971 Mar;105(3):873-9.

260. Mederski-Samoraj BD, Murray BE. High-level resistance to gentamicin in clinical isolates of enterococci. J Infect Dis. 1983

Apr;147(4):751-7.

261. Shaked H, Carmeli Y, Schwartz D, Siegman-Igra Y. Enterococcal bacteraemia: epidemiological, microbiological, clinical and prognostic characteristics, and the impact of high level gentamicin resistance. Scand J Infect Dis. 2006;38(11-12):995-1000.

262. Noskin GA, Till M, Patterson BK, Clarke JT, Warren JR. High-level gentamicin resistance in Enterococcus faecalis bacteremia. J Infect Dis. 1991 Dec;164(6):1212-5.

263. Huycke MM, Spiegel CA, Gilmore MS. Bacteremia caused by hemolytic, high-level gentamicin-resistant Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother. 1991 Aug;35(8):1626-34.

264. Caballero-Granado FJ, Cisneros JM, Luque R, Torres-Tortosa M, Gamboa F, Diez F, et al. Comparative study of bacteremias caused by Enterococcus spp. with and without high-level resistance to gentamicin. The Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas. J Clin Microbiol. 1998 Feb;36(2):520-5.

265. Kak V, Donabedian SM, Zervos MJ, Kariyama R, Kumon H, Chow JW. Efficacy of ampicillin plus arbekacin in experimental rabbit endocarditis caused by an Enterococcus faecalis strain with high-level gentamicin resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Sep;44(9):2545-6.

266. Gavalda J, Len O, Miro JM, Munoz P, Montejo M, Alarcon A, et al. Brief communication: treatment of Enterococcus faecalis

endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. Ann Intern Med. 2007 Apr 17;146(8):574-9.

267. Mainardi JL, Gutmann L, Acar JF, Goldstein FW. Synergistic effect of amoxicillin and cefotaxime against Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother. 1995 Sep;39(9):1984-7.

268. Arias CA, Singh KV, Panesso D, Murray BE. Evaluation of ceftobiprole medocaril against Enterococcus faecalis in a mouse peritonitis model. J Antimicrob Chemother. 2007 Sep;60(3):594-8.

269. Nicas TI, Mullen DL, Flokowitsch JE, Preston DA, Snyder NJ, Zweifel MJ, et al. Semisynthetic glycopeptide antibiotics derived from LY264826 active against vancomycin-resistant enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 1996 Sep;40(9):2194-9.

270. Baltch AL, Smith RP, Ritz WJ, Bopp LH. Comparison of inhibitory and bactericidal activities and postantibiotic effects of LY333328 and ampicillin used singly and in combination against vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Oct;42(10):2564-8.

271. Allen NE, Nicas TI. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. FEMS Microbiol Rev. 2003 Jan;26(5):511-32.

272. Cooper RD, Snyder NJ, Zweifel MJ, Staszak MA, Wilkie SC, Nicas TI, et al. Reductive alkylation of glycopeptide antibiotics: synthesis and antibacterial activity. J Antibiot (Tokyo). 1996

Jun;49(6):575-81.

273. Patti GJ, Kim SJ, Yu TY, Dietrich E, Tanaka KS, Parr TR, Jr., et al. Vancomycin and oritavancin have different modes of action in Enterococcus faecium. J Mol Biol. 2009 Oct 9;392(5):1178-91.

274. Mendes RE, Woosley LN, Farrell DJ, Sader HS, Jones RN. Oritavancin Activity against Vancomycin-Susceptible and Vancomycin-Resistant Enterococci with Molecularly Characterized Glycopeptide Resistance Genes Recovered from Bacteremic Patients, 2009-2010. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Mar;56(3):1639-42.

275. Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Telavancin: a novel lipoglycopeptide. Clin Infect Dis. 2009 Dec 15;49(12):1908-14.

276. Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, O'Riordan W, Young D, Lentnek A, et al. Telavancin versus vancomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections caused by gram-positive organisms. Clin Infect Dis. 2008 Jun 1;46(11):1683-93.

277. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. N Engl J Med. 1988 Jul 21;319(3):157-61.

278. Uttley AH, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin-resistant enterococci. Lancet. 1988 Jan 2-9;1(8575-6):57-8.

279. Uttley AH, George RC, Naidoo J, Woodford N, Johnson AP, Collins CH, et al. High-level vancomycin-resistant enterococci causing hospital infections. Epidemiol Infect. 1989 Aug;103(1):173-81.

280. Byers KE, Anglim AM, Anneski CJ, Germanson TP, Gold HS, Durbin LJ, et al. A hospital epidemic of vancomycin-resistant Enterococcus: risk factors and control. Infect Control Hosp Epidemiol. 2001 Mar;22(3):140-7.
281. Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, Quirk SB, Holt S, Carson LA, et al. Control of vancomycin-resistant enterococcus in health care facilities in a region. N Engl J Med. 2001 May 10;344(19):1427-33.
282. Morris JG, Jr., Shay DK, Hebden JN, McCarter RJ, Jr., Perdue BE, Jarvis W, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. Annals of Internal Medicine. 1995 Aug 15;123(4):250-9.
283. Goossens H. Spread of vancomycin-resistant enterococci: differences between the United States and Europe. Infect Control Hosp Epidemiol. 1998 Aug;19(8):546-51.
284. Klare I, Badstubner D, Konstabel C, Bohme G, Claus H, Witte W. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. Microb Drug Resist. 1999 Spring;5(1):45-52.
285. Aarestrup FM, Seyfarth AM, Emborg HD, Pedersen K, Hendriksen RS, Bager F. Effect of abolishment of the use of antimicrobial

agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. Antimicrobial agents and chemotherapy. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Jul;45(7):2054-9.

286. Werner G, Klare I, Fleige C, Witte W. Increasing rates of vancomycin resistance among Enterococcus faecium isolated from German hospitals between 2004 and 2006 are due to wide clonal dissemination of vancomycin-resistant enterococci and horizontal spread of vanA clusters. International journal of medical microbiology : IJMM. 2008 Jul;298(5-6):515-27.

287. Shepard BD, Gilmore MS. Antibiotic-resistant enterococci: the mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance. Microbes Infect. 2002 Feb;4(2):215-24.

288. Leavis HL, Willems RJ, Top J, Bonten MJ. High-level ciprofloxacin resistance from point mutations in gyrA and parC confined to global hospital-adapted clonal lineage CC17 of Enterococcus faecium. J Clin Microbiol. 2006 Mar;44(3):1059-64.

289. Leavis H, Top J, Shankar N, Borgen K, Bonten M, van Embden J, et al. A novel putative enterococcal pathogenicity island linked to the esp virulence gene of Enterococcus faecium and associated with epidemicity. Journal of bacteriology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2004 Feb;186(3):672-82.

290. Ruiz-Garbajosa P, de Regt M, Bonten M, Baquero F, Coque TM, Canton R, et al. High-density fecal Enterococcus faecium

colonization in hospitalized patients is associated with the presence of the polyclonal subcluster CC17. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Apr;31(4):519-22.

291. Carlet J, Astagneau P, Brun-Buisson C, Coignard B, Salomon V, Tran B, et al. French national program for prevention of healthcare-associated infections and antimicrobial resistance, 1992-2008: positive trends, but perseverance needed. Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America. 2009 Aug;30(8):737-45.

292. Bourdon N, Fines-Guyon M, Thiolet JM, Maugat S, Coignard B, Leclercq R, et al. Changing trends in vancomycin-resistant enterococci in French hospitals, 2001-08. The Journal of antimicrobial chemotherapy. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Apr;66(4):713-21.

293. Sahlstrom L, Rehbinder V, Albihn A, Aspan A, Bengtsson B. Vancomycin resistant enterococci (VRE) in Swedish sewage sludge. Acta Vet Scand. 2009;51:24.

294. Freitas AR, Coque TM, Novais C, Hammerum AM, Lester CH, Zervos MJ, et al. Human and swine hosts share vancomycin-resistant Enterococcus faecium CC17 and CC5 and Enterococcus faecalis CC2 clonal clusters harboring Tn1546 on indistinguishable plasmids. Journal of clinical microbiology. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011 Mar;49(3):925-31.

295. Borgmann S, Schulte B, Wolz C, Gruber H, Werner G, Goerke C, et al. Discrimination between epidemic and non-epidemic glycopeptide-resistant E. faecium in a post-outbreak situation. J Hosp Infect. 2007 Sep;67(1):49-55.
296. Deplano A, Denis O, Nonhoff C, Rost F, Byl B, Jacobs F, et al. Outbreak of hospital-adapted clonal complex-17 vancomycin-resistant Enterococcus faecium strain in a haematology unit: role of rapid typing for early control. J Antimicrob Chemother. 2007 Oct;60(4):849-54.
297. Kawalec M, Kedzierska J, Gajda A, Sadowy E, Wegrzyn J, Naser S, et al. Hospital outbreak of vancomycin-resistant enterococci caused by a single clone of Enterococcus raffinosus and several clones of Enterococcus faecium. Clin Microbiol Infect. 2007 Sep;13(9):893-901.
298. Hiraga N, Muratani T, Naito S, Matsumoto T. Genetic analysis of faropenem-resistant Enterococcus faecalis in urinary isolates. J Antibiot (Tokyo). 2008 Apr;61(4):213-21.
299. Zirakzadeh A, Patel R. Epidemiology and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. Curr Opin Infect Dis. 2005 Dec;18(6):507-12.
300. Hayakawa K, Marchaim D, Vidaillac C, Lephart P, Pogue JM, Sunkara B, et al. Growing prevalence of vancomycin-resistant Enterococcus faecalis in the region with the highest prevalence of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus. Infect Control Hosp

Epidemiol. 2011 Sep;32(9):922-4.

301. Weigel LM, Clewell DB, Gill SR, Clark NC, McDougal LK, Flannagan SE, et al. Genetic analysis of a high-level vancomycin-resistant isolate of Staphylococcus aureus. Science. 2003 Nov 28;302(5650):1569-71.

302. Pfaller MA, Sader HS, Jones RN. Evaluation of the in vitro activity of daptomycin against 19615 clinical isolates of Gram-positive cocci collected in North American hospitals (2002-2005). Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 Apr;57(4):459-65.

303. Sader HS, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive bacteria isolated from US medical centers: results of the Daptomycin Surveillance Program (2007-2008). Diagn Microbiol Infect Dis. 2009 Oct;65(2):158-62.

304. Lorenzo-Diaz F, Delgado T, Reyes-Darias JA, Flores C, Mendez-Alvarez S, Villar J, et al. Characterization of the first VanB vancomycin-resistant Enterococcus faecium isolated in a Spanish hospital. Curr Microbiol. 2004 Mar;48(3):199-203.

305. Nebreda T, Oteo J, Aldea C, Garcia-Estebanez C, Gastelu-Iturri J, Bautista V, et al. Hospital dissemination of a clonal complex 17 vanB2-containing Enterococcus faecium. J Antimicrob Chemother. 2007 Apr;59(4):806-7.

306. Torres C, Escobar S, Portillo A, Torres L, Rezusta A, Ruiz-Larrea F, et al. Detection of clonally related vanB2-containing Enterococcus faecium strains in two Spanish hospitals. J Med Microbiol. 2006

Sep;55(Pt 9):1237-43.

307. Montesinos I, Campos S, Ramos MJ, Ruiz-Garbajosa P, Riverol D, Batista N, et al. [Study of the first outbreak of vanA enterococcus faecium in the canary islands]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 Aug-Sep;28(7):430-4.

308. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M, Lopez F. [Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2006 Dec;24(10):617-28.

309. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. Clin Infect Dis. 1997 Apr;24(4):545-54; quiz 55-6.

310. Courvalin P. Vancomycin resistance in gram-positive cocci. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S25-34.

311. Willems RJ, Bonten MJ. Glycopeptide-resistant enterococci: deciphering virulence, resistance and epidemicity. Current opinion in infectious diseases. [Review]. 2007 Aug;20(4):384-90.

312. Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, Sahm DF. In vivo development of teicoplanin resistance in a VanB Enterococcus faecium isolate. J Infect Dis. 1993 May;167(5):1224-7.

313. Patel R, Uhl JR, Kohner P, Hopkins MK, Steckelberg JM, Kline B, et al. DNA sequence variation within vanA, vanB, vanC-1, and vanC-2/3 genes of clinical Enterococcus isolates. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Jan;42(1):202-5.

314. Jensen LB, Ahrens P, Dons L, Jones RN, Hammerum AM, Aarestrup FM. Molecular analysis of Tn1546 in Enterococcus

faecium isolated from animals and humans. J Clin Microbiol. 1998 Feb;36(2):437-42.

315. Woodford N. Epidemiology of the genetic elements responsible for acquired glycopeptide resistance in enterococci. Microb Drug Resist. 2001 Fall;7(3):229-36.

316. Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, Hammerum AM, Bager F. Use of antimicrobial growth promoters in food animals and Enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe. Emerg Infect Dis. 1999 May-Jun;5(3):329-35.

317. Velasco D, Perez S, Angeles Dominguez M, Villanueva R, Bou G. Description of a nosocomial outbreak of infection caused by a vanA-containing strain of Enterococcus faecalis in La Coruna, Spain. J Antimicrob Chemother. 2004 May;53(5):892-3.

318. Carias LL, Rudin SD, Donskey CJ, Rice LB. Genetic linkage and cotransfer of a novel, vanB-containing transposon (Tn5382) and a low-affinity penicillin-binding protein 5 gene in a clinical vancomycin-resistant Enterococcus faecium isolate. J Bacteriol. 1998 Sep;180(17):4426-34.

319. Quintiliani R, Jr., Courvalin P. Characterization of Tn1547, a composite transposon flanked by the IS16 and IS256-like elements, that confers vancomycin resistance in Enterococcus faecalis BM4281. Gene. 1996 Jun 12;172(1):1-8.

320. Leclercq R. Epidemiological and resistance issues in multidrug-resistant staphylococci and enterococci. Clin Microbiol Infect. 2009

Mar;15(3):224-31.

321. Werner G, Strommenger B, Witte W. Acquired vancomycin resistance in clinically relevant pathogens. Future Microbiol. 2008 Oct;3(5):547-62.

322. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia: risk factors for infection. Clin Infect Dis. 1995 May;20(5):1126-33.

323. Kauffman CA. Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. J Antimicrob Chemother. 2003 Jun;51 Suppl 3:iii23-30.

324. CLSI document: Wayne.

325. Canton R, Ruiz-Garbajosa P, Chaves RL, Johnson AP. A potential role for daptomycin in enterococcal infections: what is the evidence? J Antimicrob Chemother. 2010 Jun;65(6):1126-36.

326. Sader HS, Moet GJ, Farrell DJ, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of daptomycin and comparator agents tested against methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci: trend analysis of a 6-year period in US medical centers (2005-2010). Diagn Microbiol Infect Dis. 2011 Jul;70(3):412-6.

327. Mohr JF, Friedrich LV, Yankelev S, Lamp KC. Daptomycin for the treatment of enterococcal bacteraemia: results from the Cubicin Outcomes Registry and Experience (CORE). Int J Antimicrob

Agents. 2009 Jun;33(6):543-8.

328. Poutsiaka DD, Skiffington S, Miller KB, Hadley S, Snydman DR. Daptomycin in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia in neutropenic patients. J Infect. 2007 Jun;54(6):567-71.

329. Kvirikadze N, Suseno M, Vescio T, Kaminer L, Singh K. Daptomycin for the treatment of vancomycin resistant Enterococcus faecium bacteremia. Scand J Infect Dis. 2006;38(4):290-2.

330. Kraft S, Mackler E, Schlickman P, Welch K, DePestel DD. Outcomes of therapy: vancomycin-resistant enterococcal bacteremia in hematology and bone marrow transplant patients. Support Care Cancer. 2011 Dec;19(12):1969-74.

331. King EA, McCoy D, Desai S, Nyirenda T, Bicking K. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia and daptomycin: are higher doses necessary? J Antimicrob Chemother. 2011 Sep;66(9):2112-8.

332. Dandekar PK, Tessier PR, Williams P, Nightingale CH, Nicolau DP. Pharmacodynamic profile of daptomycin against Enterococcus species and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a murine thigh infection model. J Antimicrob Chemother. 2003 Sep;52(3):405-11.

333. Arias CA, Torres HA, Singh KV, Panesso D, Moore J, Wanger A, et al. Failure of daptomycin monotherapy for endocarditis caused by

an Enterococcus faecium strain with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible subpopulations and evidence of in vivo loss of the vanA gene cluster. Clin Infect Dis. 2007 Nov 15;45(10):1343-6.

334. Stevens MP, Edmond MB. Endocarditis due to vancomycin-resistant enterococci: case report and review of the literature. Clin Infect Dis. 2005 Oct 15;41(8):1134-42.

335. Jenkins I. Linezolid- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium endocarditis: successful treatment with tigecycline and daptomycin. J Hosp Med. 2007 Sep;2(5):343-4.

336. Polidori M, Nuccorini A, Tascini C, Gemignani G, Iapoce R, Leonildi A, et al. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium (VRE) bacteremia in infective endocarditis successfully treated with combination daptomycin and tigecycline. J Chemother. 2011 Aug;23(4):240-1.

337. Schutt AC, Bohm NM. Multidrug-resistant Enterococcus faecium endocarditis treated with combination tigecycline and high-dose daptomycin. Ann Pharmacother. 2009 Dec;43(12):2108-12.

338. Lewis JS, 2nd, Owens A, Cadena J, Sabol K, Patterson JE, Jorgensen JH. Emergence of daptomycin resistance in Enterococcus faecium during daptomycin therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr;49(4):1664-5.

339. Green MR, Anasetti C, Sandin RL, Rolfe NE, Greene JN. Development of daptomycin resistance in a bone marrow

transplant patient with vancomycin-resistant Enterococcus durans. J Oncol Pharm Pract. 2006 Sep;12(3):179-81.

340. Lesho EP, Wortmann GW, Craft D, Moran KA. De novo daptomycin nonsusceptibility in a clinical isolate. J Clin Microbiol. 2006 Feb;44(2):673.

341. Montero CI, Stock F, Murray PR. Mechanisms of resistance to daptomycin in Enterococcus faecium. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Mar;52(3):1167-70.

342. Kamboj M, Cohen N, Gilhuley K, Babady NE, Seo SK, Sepkowitz KA. Emergence of daptomycin-resistant VRE: experience of a single institution. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011 Apr;32(4):391-4.

343. Arias CA, Panesso D, McGrath DM, Qin X, Mojica MF, Miller C, et al. Genetic basis for in vivo daptomycin resistance in enterococci. N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):892-900.

344. Palmer KL, Daniel A, Hardy C, Silverman J, Gilmore MS. Genetic basis for daptomycin resistance in enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jul;55(7):3345-56.

345. Kelesidis T, Humphries R, Uslan DZ, Pegues DA. Daptomycin nonsusceptible enterococci: an emerging challenge for clinicians. Clin Infect Dis. 2011 Jan 15;52(2):228-34.

346. O'Brien TF. What has kept the antibiotic miracle alive? N Engl J Med. 2011 Sep 8;365(10):953-5.

347. Livermore DM. Linezolid in vitro: mechanism and antibacterial

spectrum. The Journal of antimicrobial chemotherapy. [Review]. 2003 May;51 Suppl 2:ii9-16.

348. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. Clin Infect Dis. 2003 Jan 15;36(2):159-68.

349. Falagas ME, Siempos, II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or beta-lactam for treatment of Gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet Infect Dis. 2008 Jan;8(1):53-66.

350. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Jr., Bolger AF, Levison ME, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. Circulation. 2005 Jun 14;111(23):e394-434.

351. Mizell KN, Carter JE. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis successfully treated with linezolid. South Med J. 2008 May;101(5):569-70.

352. Tsai TN, Wu CP, Peng MY, Giian CF, Lee SY, Lu JJ. Short course of linezolid treatment for vancomycin-resistant Enterococcus faecium

meningitis. Int J Clin Pract. 2006 Jun;60(6):740-1.

353. Chong YP, Lee SO, Song EH, Lee EJ, Jang EY, Kim SH, et al. Quinupristin-dalfopristin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteraemia: efficacy and development of resistance. Scand J Infect Dis. 2010 Jul;42(6-7):491-9.

354. Raad I, Hachem R, Hanna H, Afif C, Escalante C, Kantarjian H, et al. Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections. J Antimicrob Chemother. 2004 Apr;53(4):646-9.

355. Herrero IA, Issa NC, Patel R. Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant Enterococcus faecium. N Engl J Med. 2002 Mar 14;346(11):867-9.

356. Spiliopoulou I, Damani A, Chini V, Zerva L, Kolonitsiou F, Anastassiou ED, et al. Linezolid-resistant enterococci in Greece: epidemiological characteristics. Chemotherapy. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2011;57(3):181-5.

357. Meka VG, Gold HS. Antimicrobial resistance to linezolid. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. [Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2004 Oct 1;39(7):1010-5.

358. Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, Shinabarger DL, Millichap J, Peterson LR, et al. Resistance to linezolid: characterization of

mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. Antimicrobial agents and chemotherapy. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2001 Jul;45(7):2154-6.

359. Rahim S, Pillai SK, Gold HS, Venkataraman L, Inglima K, Press RA. Linezolid-resistant, vancomycin-resistant Enterococcus faecium infection in patients without prior exposure to linezolid. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. [Case Reports]. 2003 Jun 1;36(11):E146-8.

360. Marshall SH, Donskey CJ, Hutton-Thomas R, Salata RA, Rice LB. Gene dosage and linezolid resistance in Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Oct;46(10):3334-6.

361. Toh SM, Xiong L, Arias CA, Villegas MV, Lolans K, Quinn J, et al. Acquisition of a natural resistance gene renders a clinical strain of methicillin-resistant Staphylococcus aureus resistant to the synthetic antibiotic linezolid. Mol Microbiol. 2007 Jun;64(6):1506-14.

362. Arias CA, Vallejo M, Reyes J, Panesso D, Moreno J, Castaneda E, et al. Clinical and microbiological aspects of linezolid resistance mediated by the cfr gene encoding a 23S rRNA methyltransferase. J Clin Microbiol. 2008 Mar;46(3):892-6.

363. Pai MP, Rodvold KA, Schreckenberger PC, Gonzales RD, Petrolatti

JM, Quinn JP. Risk factors associated with the development of infection with linezolid- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2002 Nov 15;35(10):1269-72.

364. Bourgeois-Nicolaos N, Massias L, Couson B, Butel MJ, Andremont A, Doucet-Populaire F. Dose dependence of emergence of resistance to linezolid in Enterococcus faecalis in vivo. The Journal of infectious diseases. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 May 15;195(10):1480-8.

365. Dobbs TE, Patel M, Waites KB, Moser SA, Stamm AM, Hoesley CJ. Nosocomial spread of Enterococcus faecium resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary care medical center. Journal of clinical microbiology. 2006 Sep;44(9):3368-70.

366. Scheetz MH, Knechtel SA, Malczynski M, Postelnick MJ, Qi C. Increasing incidence of linezolid-intermediate or -resistant, vancomycin-resistant Enterococcus faecium strains parallels increasing linezolid consumption. Antimicrobial agents and chemotherapy. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2008 Jun;52(6):2256-9.

367. Johnson AP, Tysall L, Stockdale MV, Woodford N, Kaufmann ME, Warner M, et al. Emerging linezolid-resistant Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium isolated from two Austrian patients in the same intensive care unit. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2002

Oct;21(10):751-4.

368. Seedat J, Zick G, Klare I, Konstabel C, Weiler N, Sahly H. Rapid emergence of resistance to linezolid during linezolid therapy of an Enterococcus faecium infection. Antimicrob Agents Chemother. 2006 Dec;50(12):4217-9.

369. Pogue JM, Paterson DL, Pasculle AW, Potoski BA. Determination of risk factors associated with isolation of linezolid-resistant strains of vancomycin-resistant Enterococcus. Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America. 2007 Dec;28(12):1382-8.

370. Scheetz MH, Knechtel SA, Postelnick MJ, Malczynski M, Qi C. Differences in clinical outcomes in patients with vancomycin-resistant enterococci according to linezolid susceptibility. Pharmacotherapy. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Dec;30(12):1221-8.

371. Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, Rose G, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin-aztreonam. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41 Suppl 5:S341-53.

372. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, Pasternak J, Campos M, Rose GM, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW;

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. BMC Infect Dis. 2005;5:88.

373. Tanaseanu C, Bergallo C, Teglia O, Jasovich A, Oliva ME, Dukart G, et al. Integrated results of 2 phase 3 studies comparing tigecycline and levofloxacin in community-acquired pneumonia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008 Jul;61(3):329-38.

374. Dowzicky MJ, Chmelarova E. Global in vitro activity of tigecycline and linezolid against Gram-positive organisms collected between 2004 and 2009. Int J Antimicrob Agents. 2011 Jun;37(6):562-6.

375. Noskin GA. Tigecycline: a new glycylcycline for treatment of serious infections. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41 Suppl 5:S303-14.

376. Lefort A, Lafaurie M, Massias L, Petegnief Y, Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, et al. Activity and diffusion of tigecycline (GAR-936) in experimental enterococcal endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2003 Jan;47(1):216-22.

377. Florescu I, Beuran M, Dimov R, Razbadauskas A, Bochan M, Fichev G, et al. Efficacy and safety of tigecycline compared with vancomycin or linezolid for treatment of serious infections with methicillin-resistant Staphylococcus aureus or vancomycin-resistant enterococci: a Phase 3, multicentre, double-blind, randomized study. J Antimicrob Chemother. 2008 Sep;62 Suppl 1:i17-28.

378. Curcio D. Tigecycline for treating bloodstream infections: a critical

analysis of the available evidence. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008 Jul;61(3):358-9; author reply 60-1.

379. Parsonage M, Shah S, Moss P, Thaker H, Meigh R, Balaji A, et al. Breakthrough bacteraemia with a susceptible Enterococcus faecalis during tigecycline monotherapy. J Antimicrob Chemother. 2010 Feb;65(2):370-4.

380. Conde-Estevez D, Grau S, Alvarez-Lerma F. [Stenotrophomonas maltophilia and tigecycline in clinical practice.]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Jan 23.

381. Sandoe JA, Witherden IR, Cove JH, Heritage J, Wilcox MH. Correlation between enterococcal biofilm formation in vitro and medical-device-related infection potential in vivo. J Med Microbiol. 2003 Jul;52(Pt 7):547-50.

382. Minardi D, Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, Mocchegiani F, Gabrielli E, et al. Efficacy of Tigecycline and Rifampin Alone and in Combination against Enterococcus faecalis Biofilm Infection in a Rat Model of Ureteral Stent. J Surg Res. 2011 May 31.

383. Maestre JR, Aguilar L, Mateo M, Gimenez MJ, Mendez ML, Alou L, et al. In vitro interference of tigecycline at subinhibitory concentrations on biofilm development by Enterococcus faecalis. J Antimicrob Chemother. 2012 Feb 9.

384. Bryson HM, Spencer CM. Quinupristin-dalfopristin. Drugs. 1996 Sep;52(3):406-15.

385. Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. An Enterococcus faecalis

ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. Antimicrob Agents Chemother. 2002 Jun;46(6):1845-50.

386. Moellering RC, Linden PK, Reinhardt J, Blumberg EA, Bompart F, Talbot GH. The efficacy and safety of quinupristin/dalfopristin for the treatment of infections caused by vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Synercid Emergency-Use Study Group. J Antimicrob Chemother. 1999 Aug;44(2):251-61.

387. Linden PK, Moellering RC, Jr., Wood CA, Rehm SJ, Flaherty J, Bompart F, et al. Treatment of vancomycin-resistant Enterococcus faecium infections with quinupristin/dalfopristin. Clin Infect Dis. 2001 Dec 1;33(11):1816-23.

388. Matsumura S, Simor AE. Treatment of endocarditis due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium with quinupristin/dalfopristin, doxycycline, and rifampin: a synergistic drug combination. Clin Infect Dis. 1998 Dec;27(6):1554-6.

389. Werner G, Klare I, Spencker FB, Witte W. Intra-hospital dissemination of quinupristin/dalfopristin- and vancomycin-resistant Enterococcus faecium in a paediatric ward of a German hospital. J Antimicrob Chemother. 2003 Jul;52(1):113-5.

390. Lopez F, Culebras E, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Gomez M, Picazo JJ. Antimicrobial susceptibility and macrolide resistance genes in Enterococcus faecium with reduced susceptibility to quinupristin-dalfopristin: level of quinupristin-dalfopristin resistance is not

dependent on erm(B) attenuator region sequence. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010 Jan;66(1):73-7.

391. Rambaldi M, Ambrosone L, Migliaresi S, Rambaldi A. Combination of co-trimoxazole and ciprofloxacin as therapy of a patient with infective endocarditis caused by an enterococcus highly resistant to gentamicin. J Antimicrob Chemother. 1997 Nov;40(5):737-8.

392. Lautenbach E, Schuster MG, Bilker WB, Brennan PJ. The role of chloramphenicol in the treatment of bloodstream infection due to vancomycin-resistant Enterococcus. Clin Infect Dis. 1998 Nov;27(5):1259-65.

393. Safdar A, Bryan CS, Stinson S, Saunders DE. Prosthetic valve endocarditis due to vancomycin-resistant Enterococcus faecium: treatment with chloramphenicol plus minocycline. Clin Infect Dis. 2002 Jun 1;34(11):E61-3.

394. Perez Mato S, Robinson S, Begue RE. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium meningitis successfully treated with chloramphenicol. Pediatr Infect Dis J. 1999 May;18(5):483-4.

395. Ricaurte JC, Boucher HW, Turett GS, Moellering RC, Labombardi VJ, Kislak JW. Chloramphenicol treatment for vancomycin-resistant Enterococcus faecium bacteremia. Clin Microbiol Infect. 2001 Jan;7(1):17-21.

396. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. Arch Intern Med. 2007 Nov 12;167(20):2207-12.

397. Panesso D, Ospina S, Robledo J, Vela MC, Pena J, Hernandez O, et al. First characterization of a cluster of VanA-type glycopeptide-resistant Enterococcus faecium, Colombia. Emerg Infect Dis. 2002 Sep;8(9):961-5.
398. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993 Dec 22-29;270(24):2957-63.
399. Simonsen GS, Smabrekke L, Monnet DL, Sorensen TL, Moller JK, Kristinsson KG, et al. Prevalence of resistance to ampicillin, gentamicin and vancomycin in Enterococcus faecalis and Enterococcus faecium isolates from clinical specimens and use of antimicrobials in five Nordic hospitals. J Antimicrob Chemother. 2003 Feb;51(2):323-31.
400. Alvarez Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, Alcala MA, Blanco A. [Enterococcal infections in critically ill patients admitted to ICU]. Med Clin (Barc). 2003 Sep 13;121(8):281-6.
401. Chou YY, Lin TY, Lin JC, Wang NC, Peng MY, Chang FY. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcome between Enterococcus faecium and Enterococcus faecalis. J Microbiol Immunol Infect. 2008 Apr;41(2):124-9.
402. Mikulska M, Del Bono V, Prinapori R, Boni L, Raiola AM, Gualandi F, et al. Risk factors for enterococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. Transpl Infect Dis.

2010 Dec;12(6):505-12.

403. Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: mechanisms and clinical observations. Clin Infect Dis. 2001 Jul 15;33(2):210-9.

404. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. JAMA. 2001 Aug 8;286(6):700-7.

405. Poh CH, Oh HM, Tan AL. Epidemiology and clinical outcome of enterococcal bacteraemia in an acute care hospital. J Infect. 2006 May;52(5):383-6.

406. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabo-Pallas T, Cayuela-Dominguez A, Marquez-Vacaro JA, et al. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the ICU with sepsis: a matched cohort study. J Antimicrob Chemother. 2008 Feb;61(2):436-41.

407. Suppola JP, Kuikka A, Vaara M, Valtonen VV. Comparison of risk factors and outcome in patients with Enterococcus faecalis vs Enterococcus faecium bacteraemia. Scand J Infect Dis. 1998;30(2):153-7.

408. Top J, Willems R, Blok H, de Regt M, Jalink K, Troelstra A, et al. Ecological replacement of Enterococcus faecalis by multiresistant clonal complex 17 Enterococcus faecium. Clin Microbiol Infect. 2007 Mar;13(3):316-9.

8. Anexo 1

Anexo 1.- HOJA RECOGIDA DE DATOS

DATOS DEMOGRÁFICOS:

NOMBRE PACIENTE (INICIALES):	N.H.CLÍNICA:	SERVICIO /UNIDAD::	Género: FECHA NACIMIENTO (EDAD AL INGRESO):
FECHA INGRESO:	FECHA AL ALTA:	DIAGNÒSTICO PRINCIPAL	EXITUS: SI/NO

DATOS CLÍNICOS

HOSPITALIZACIÓN PREVIA	
UCI PREVIA (SI/NO; DIAS)	

<u>ANTECEDENTES:</u>

-Uso de drogas vía parenteral.

-Comorbilidades (diabetes mellitus, enfermedad hepática, insuficiencia renal, neumonía, insuficiencia cardíaca, neutropenia,…)

Malignidad (tumor sólido, enfermedad hematológica –subtipos).

-Gravedad al ingreso (SAPS II) ver anexo 2.

EVOLUCION CLÍNICA

FECHA INGRESO	FECHA 1º HEMOCULTIVO +	ESTANCIA PREBACTERIEMIA
FECHA 1ºHEMOCULTIVO +	FECHA ALTA	ESTANCIA POSTBACTERIEMIA
FECHA INGRESO	FECHA ALTA	ESTANCIA TOTAL BACTERIEMIA

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PREVIO

Clase de antibióticos/días de tratamiento previos:

GLUCOPÉPTIDOS	PENICILINAS
TUBERCULOSTÁTICOS	QUINOLONAS
CARBAPENÉMICOS	LINCOSAMIDAS
COTRIMOXAZOL	MACRÓLIDOS
AMINOGLUCÓSIDOS	METRONIDAZOL
CEFALOSPORINAS	OTROS

:

Otros tratamientos previos

NPT (días)	*CIRUGÍA*
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	*QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA*
DIÁLISIS	

DATOS ANALÍTICOS

Bioquímicos*:*

	INGRESO	**DÍA HEMOCULTIVO +**
CREATININA		
UREA SÉRICA		
ALBÚMINA		
ACLARAMIENTO CREATININA		
HEMOGLOBINA		
LEUCOCITOS		
NEUTRÓFILOS TOTALES		
PLAQUETAS		

Datos microbiológicos:

BACTERIEMIA	**Primaria** **Secundaria** **Contaminante**	
TIPO	**Nosocomial (intrauci)** **Comunitaria** **Asistencia extrahospitalaria**	
FOCO	Primaria asociado a catéter piel y partes blandas orina quirúrgica respiratorio abdominal no quirúrgica endocarditis desconocido	

Fecha HC+	***E.faecalis/ E.faecium***	**Coinfección**	**Tipo coinfección**	**Número patógenos coinfec**

Datos susceptibilidad a ANTIBIÓTICOS de cepas enterococos		
	Sensible	**Resistente**
AMPICILINA		
PIPERACILINA		
IMIPENEM		
MEROPENEM		
VANCOMICINA		
TEICOPLANINA		
CIPROFLOXACINA		
LINEZOLID		
TETRACICLINA		
HLR		
En el caso de no estar disponible, dejamos casilla en blanco.		

8. Anexo 2

Anexo 2. SAPS II

SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Edad												<40						40-59				60-69	70-74	75-79		≥80
Frec card				<40							40-69	70-119				120-159		≥160								
T. A. Sisto		<70						70-99				100-199		≥200												
Temperat												<39°			≥39°											
PaO_2/FiO_2				<13.3	13.3-26.5		≥26.6																			
Diuresis				<0.5					0.5-0.99			≥1000														
Urea												<28					28-83				≥84					
Leucocit.			<1.0									1-19.9			≥20.0											
K+										<3.0		3-4			≥5.0											
Na+								<125				125-144	≥145													
HCO_3 art.							<15			15-19		≥20														
Bilirrubin												<4				4-5.9				≥6.0						
Glasgow	<6	6-8				9-10		11-13				14-15														
Enf. croni																				CM	MH				SIDA	
Tipo ingreso												CP.					M		CV							

Variables

Frecuencia cardiaca: peor valor en 24 horas. Si varía entre extrema bradicardia y taquicardia, asignar el valor 11.

Tensión arterial sistólica: mismo caso anterior. Si varía entre 60 mmHg y 205mmHg, asignar 13.

Temperatura corporal: el valor más alto en grados centígrados.

PaO_2/FiO_2: sólo en paciente ventilado o presión positiva continua. Usar el peor valor.

Diuresis: en 24h.

Urea sérica: usar el mayor valor en mg/dL.;

Leucocitos, K+, Na+: usar el peor valor (alto o bajo), mmol/L para los electrolitos.

HCO_3: menor valor en mEq/L.;.

Bilirrubina: usar tb el mayor valor en mg/dL.

Glasgow: tb el menor valor. Si está sedado asignar el valor antes sedación

CP: cirugía programada;

M: médica;

CU: cirugía urgente

SIDA: HIV-positivo con complicaciones clínicas como sarcoma Kaposi, linfoma, TBC, pneumonia por *Pneumocystis carinii*, toxoplasmosis.

MH: malignidad hematológica: si linfoma, leucemia aguda, mieloma múltiple.

Cancer metastásico: si está probada la metástasis por cirugía, TAC, u otra metodología.

Escala de coma de Glasgow

Ojos	Apertura ojos	Espontánea 4 Al estímulo verbal 3 Al dolor 2 No hay respuesta 1
Respuesta motora	Respuesta verbal Estímulo doloroso	Obedece órdenes 6 Localiza el dolor 5 Flexión 3 Extensión 2 No hay respuesta 1
Respuesta verbal		Orientada 5 Confusa 4 Inapropiada 3 Incomprensible 2 No hay respuesta 1

Total: 3-15