



INFORME BREVE

Análisis de 117 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y sensibilidad a los antimicrobianos

Norma Carolina Manassero*, Mercedes Navarro, Marta Rocchi, Horacio di Bella, Ana M. Gasparotto, A. Valeria Ocaña Carrizo, Federico Novillo, Daniela Furiasse y Aída Monterisi

Departamento Bacteriología, Laboratorio Central, Hospital Nacional de Clínicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Recibido el 20 de febrero de 2016; aceptado el 13 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 24 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Bacteriemia;
Enterococcus;
Epidemiología;
Antimicrobianos

KEYWORDS

Bacteremia;
Enterococcus;
Epidemiology;
Antimicrobials

Resumen La bacteriemia por *Enterococcus* adquirió un papel relevante en los últimos años, debido al incremento de casos intrahospitalarios. Nuestro objetivo fue describir los episodios ocurridos en pacientes adultos de nuestro hospital. Entre enero del 2000 y diciembre del 2013 se registraron 117 episodios. El 61% eran varones y el 39% mujeres. La edad promedio fue 68 años. El 91% presentaba condiciones predisponentes. El principal foco fue intraabdominal. *Enterococcus faecalis* fue responsable del 65% de los casos, *Enterococcus faecium* del 28% y otras especies del 7%. El 34% fueron bacteriemias polimicrobianas. Todas las cepas de *E. faecalis* fueron sensibles a ampicilina y vancomicina. El 88% de los aislamientos de *E. faecium* fue resistente a ampicilina y el 54% a vancomicina y teicoplanina. En nuestro hospital, el enterococo es el sexto patógeno causante de bacteriemia intrahospitalaria y predomina *E. faecium* resistente a ampicilina y vancomicina.

© 2016 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Analysis of 117 episodes of enterococcal bacteremia: Study of epidemiology, microbiology and antimicrobial susceptibility

Abstract Enterococcal bacteremia has acquired considerable importance in recent years, mainly due to an increased number of cases that occur during hospital admission. We describe the episodes of enterococcal bacteremia in adult patients recorded at our hospital. Between January 2000 and December 2013, 117 episodes were analyzed. Sixty one percent (61%) of the patients were male and 39% female. The mean age was 68. Predisposing factors were present

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: caro_manassero88@hotmail.com (N.C. Manassero).

in 91% of patients. The primary source of infection was intraabdominal. *Enterococcus faecalis* was responsible for 65% of the cases; *E. faecium* for 28%; and other species for 7%. Thirty four percent (34%) of cases were polymicrobial bacteremia. All *E. faecalis* isolates were susceptible to ampicillin and vancomycin. Eighty eight percent (88%) of *E. faecium* were resistant to ampicillin and 54% to vancomycin and teicoplanin. In our hospital, *Enterococcus* is the sixth pathogen causing nosocomial bacteremia, with high incidence of ampicillin and vancomycin-resistant *E. faecium*.

© 2016 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Los enterococos son miembros de la microbiota del tracto gastrointestinal de humanos y animales. Actualmente hay más de 37 especies descritas¹⁰. A pesar de su baja virulencia, pueden causar infecciones graves y ser responsables de colecistitis, peritonitis, septicemia, endocarditis y meningitis¹¹. Durante los últimos 30 años, los enterococos han pasado de ser considerados agentes comensales de escasa patogenicidad a convertirse en la segunda o tercera etiología más frecuente de infección nosocomial^{9-11,15}.

Enterococcus faecalis es la especie responsable de la mayoría de las infecciones causadas por enterococos, seguida por *Enterococcus faecium*^{7,9,11}. Sin embargo, esta última especie es la que con mayor frecuencia es multirresistente y presenta mayores porcentajes de resistencia adquirida a los antimicrobianos (ATM). En las 2 últimas décadas, *E. faecium* ha surgido como un importante patógeno nosocomial debido, principalmente, a la expansión del complejo clonal 17 (CC17), muy adaptado al medio hospitalario y que se disemina con gran facilidad^{1,5}.

En general, la bacteriemia enterocócica ocurre en pacientes con hospitalización prolongada, con enfermedades de base graves, sometidos a manipulación instrumental y con presión antibiótica previa importante. Dicha infección se observa fundamentalmente en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)^{6,7}. Por otra parte, a la resistencia natural intrínseca de los enterococos a los ATM se ha añadido una sorprendente capacidad para adquirir resistencia de diverso origen frente a aminoglucósidos y glucopéptidos. Hasta la fecha se han descrito 9 fenotipos de resistencia a glucopéptidos: VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM y VanN. Los fenotipos VanA y VanB son en el mundo los más ampliamente distribuidos y se presentan especialmente en *E. faecalis* y *E. faecium*, aunque también han sido reconocidos en otras especies^{1,10}.

Por estas razones, hemos creído oportuno realizar un análisis de las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas de las bacteriemias por *Enterococcus* en nuestro medio, identificar las especies aisladas y reportar su sensibilidad a los ATM.

Se realizó un estudio observacional prospectivo de los episodios de bacteriemia por enterococo en pacientes adultos en el Hospital Nacional de Clínicas de Córdoba (hospital universitario de 200 camas) en el período comprendido entre enero del 2000 y diciembre del 2013. Los datos epidemiológicos incluyeron el sexo, la edad, la forma de adquisición (comunitaria, nosocomial o asociada a cuidados de la salud), las condiciones predisponentes y el foco de infección. Entre

los datos microbiológicos se registraron la etiología (mono o polimicrobiana), las especies aisladas, la flora microbiana acompañante y la sensibilidad a los ATM de las diferentes especies.

Por cada paciente se extrajeron 2 muestras de sangre de 10 ml cada una, que se inocularon en frascos de hemocultivos para aerobios y anaerobios de 100 ml (Laboratorios Brizuela, Argentina). Luego de 18-24 h de incubación, se continuó con la metodología convencional¹⁴.

Definiciones^{3,13,14}

Bacteriemia: aislamiento de *Enterococcus* en 2 o más frascos de hemocultivo o en un único frasco si existía una fuente de infección con cultivo positivo y/o una localización clínicamente evidente de infección. Para su diagnóstico se usaron criterios clínicos y microbiológicos. El hallazgo de al menos 2 de los siguientes datos clínicos o de laboratorio llevaron al diagnóstico de bacteriemia: hipertermia o hipotermia, hipotensión, taquicardia, taquipnea, leucocitosis, leucopenia o más del 10% de formas inmaduras y acidosis metabólica. Criterios microbiológicos: para la consideración de bacteriemias mixtas se desestimaron los microorganismos contaminantes habituales (p. ej., estafilococos coagulasa negativos, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., *Propionibacterium acnes*, etc.).

Bacteriemia adquirida en la comunidad: la detectada dentro de las primeras 48 h de hospitalización, sin que en ese período mediara ninguna maniobra asistencial que pudiera haberla provocado.

Bacteriemia nosocomial: aquella que no estaba presente en el momento del ingreso hospitalario y que fue adquirida después de 48 h de permanencia en el hospital.

Bacteriemia asociada a cuidados de la salud: cuando la infección ocurrió dentro de las primeras 48 h del ingreso en pacientes que residían en la comunidad, pero que recibían algún tipo de asistencia sanitaria periódica o requerían hospitalización domiciliaria, o tenían como residencia hogares de ancianos o centros de rehabilitación, así como quienes estaban sometidos a hemodiálisis crónica o debían acudir periódicamente a hospitales de día.

Bacteriemia polimicrobiana: aquella en la que se aisló uno o más microorganismos en el mismo hemocultivo junto con el enterococo.

Las bacteriemias se clasificaron como procedentes de localización urinaria, abdominal, cardiovascular y piel y partes blandas.

Tabla 1 Características demográficas y condiciones predisponentes de los pacientes

Características demográficas	n (%)	Condiciones predisponentes	n (%)
Sexo			
Hombres	71 (60,7)	Diabetes mellitus	21 (17,9)
Mujeres	46 (39,3)	Intervención quirúrgica reciente	18 (15,4)
Edad (años)			
25-35	7 (5,9)	Enfermedad cardíaca	16 (13,7)
36-55	19 (16,2)	Accidente cerebrovascular	16 (13,7)
56-75	48 (41,1)	Neoplasia	14 (12)
> 75	43 (36,8)	Desnutrición	7 (6)
Adquisición			
Nosocomial/unidades sanitarias	75 (64,1)	Insuficiencia renal crónica	4 (3,4)
Comunitaria	36 (30,8)	Hepatopatía	4 (3,4)
Asociado a cuidados de la salud	6 (5,1)	Infección por HIV	4 (3,4)
		EPOC	3 (2,6)
		Total de pacientes con condiciones predisponentes: 107 (91%)	
		Total de pacientes sin condiciones predisponentes: 10 (9%)	

La identificación de las especies se realizó de acuerdo con pruebas bioquímicas convencionales¹⁰. Se realizó antibiograma por difusión de acuerdo a las recomendaciones del CLSI² y se ensayaron los antimicrobianos ampicilina (AMP), vancomicina (VAN), teicoplanina (TEI), gentamicina a altos niveles (120 µg) (GEN-AC), cloranfenicol (CLO) y linezolid (LNZ). A todos los aislamientos se les realizó la prueba de *screening* a vancomicina en agar (AScVan) para la detección de resistencia de bajo nivel a VAN, que pueden presentar los fenotipos VanB y VanC¹⁰.

Durante el período de estudio se registraron 117 episodios de bacteriemia en igual número de pacientes: 71 varones y 46 mujeres, con edades comprendidas entre los 25 y los 97 años (media: 68 años). El 78% de los pacientes era mayor de 55 años. El 64,1% de las infecciones fue de origen nosocomial, el 5,1% asociado a cuidados de la salud y el 30,8% de origen comunitario. El 91% de los pacientes presentaba condiciones predisponentes y la diabetes mellitus y la intervención quirúrgica reciente fueron las más frecuentes (tabla 1).

Se detectó foco de origen de la bacteriemia en el 54,7% de los afectados, los más frecuentes fueron el intraabdominal y el urinario. El cuadro de sepsis se presentó en el 24,8% de los pacientes y las salas de clínica médica y UCI fueron los principales servicios de internación (tabla 2). La bacteriemia fue polimicrobiana en el 34,2% de los casos y predominó la asociación con bacilos gram negativos (36 casos), seguida por *Staphylococcus aureus* (6 casos), especies de *Clostridium* (3 casos) y *Bacteroides* grupo *fragilis* (un caso) (tabla 2).

E. faecalis fue el responsable del 64,9% de las bacteriemias, *E. faecium* del 28,2% y otras especies de enterococos del 6,9% (2 *Enterococcus raffinosus*, 2 *Enterococcus casseliflavus*, 1 *E. avium* y 3 *Enterococcus* spp.).

Todos los aislamientos de *E. faecalis* fueron sensibles a AMP y VAN, y un 62% presentó resistencia a altos niveles de gentamicina. *E. faecium* presentó un 88% de resistencia a AMP, un 54% de resistencia a VAN y TEI, y un 43% de resistencia a altos niveles de gentamicina. Todos los aislamientos de *E. faecium* resistentes a vancomicina presentaron fenotipo VanA y fueron sensibles a CLO y LNZ. Los aislamientos de *E. raffinosus* fueron resistentes a AMP, pero sensibles a

Tabla 2 Características clínicas y microbiológicas de las bacteriemias

Características	n (%)
Foco de origen	
Intraabdominal	24 (20,5)
Uriario	18 (15,4)
Piel y partes blandas	14 (12,0)
Cardiovascular	8 (6,8)
Desconocido	53 (45,3)
Presentación clínica	
Sepsis	29 (24,8)
Síndrome febril	61 (51,1)
Otros ^a	27 (23,1)
Unidad de hospitalización	
Médica	53 (45,2)
Quirúrgica	17 (14,6)
UCI	47 (40,2)
Clasificación de la bacteriemia	
Monomicrobiana	77 (65,8)
Polimicrobiana ^b	40 (34,2)
Especies aisladas	
<i>E. faecalis</i>	76 (64,96)
<i>E. faecium</i>	33 (28,20)
Otros ^c	8 (6,84)

^a Infección urinaria (18), colecistitis aguda (4), endocarditis (4), meningitis (1).

^b Enterobacterias (31), *P. aeruginosa* (1), *Acinetobacter* spp. (4), *Staphylococcus aureus* (6), *Bacteroides* grupo *fragilis* (1), *Clostridium butyricum* (1), *Clostridium septicum* (1), *Clostridium* sp. (1).

^c 2 *E. raffinosus*, 2 *E. casseliflavus*, 1 *E. avium*, 3 *Enterococcus* spp.

glucopéptidos. Los enterococos de la especie *casseliflavus* fueron sensibles a AMP y exhibieron CIM de VAN de 8 µg/ml (fenotipo VanC, propio de la especie).

En este estudio las bacteriemias ocurrieron en una población de pacientes de edad relativamente avanzada, el 78%

era mayor de 55 años y en su mayoría de sexo masculino. Al igual que lo comunicado en estudios previos⁶⁻⁹, la mayoría de las infecciones fue de origen nosocomial. Durante el período estudiado, el enterococo se constituyó en el sexto patógeno más frecuente de bacteriemia intrahospitalaria (8,20%), cifra similar a la reportada en otras áreas de nuestro país¹². La mayoría de los pacientes presentaban condiciones predisponentes, aunque a diferencia de otros reportes en los que predominó la neoplasia^{6,7,9}, en el presente estudio la diabetes mellitus y la intervención quirúrgica reciente fueron los principales factores desencadenantes. También es de hacer notar que a diferencia de otras series en las que el foco urinario fue el más frecuente⁷⁻⁹, en nuestro caso el abdominal fue el foco principal; otros autores han documentado igual hallazgo⁴.

Si bien algunas publicaciones mencionan el foco cardiovascular como uno de los más frecuentes^{4,6,9}, en este análisis fue el cuarto foco conocido y se presentó en muy bajo porcentaje. En contraste con otros centros^{4,6-9}, el foco de piel y partes blandas ocupó el tercer lugar, probablemente debido a que nuestro hospital atiende a pacientes de edad avanzada, algunos de los cuales provienen de instituciones geriátricas.

Históricamente, *E. faecium* era el responsable del 5-15% de las infecciones enterocócicas^{10,11}; sin embargo, en nuestra serie alcanzó un 28%; este porcentaje es ligeramente superior al comunicado por otros investigadores^{4,7-9}.

En nuestro estudio, *E. faecium* presentó un 88% de resistencia a AMP, un 54% a VAN y TEL, y un 43% a GEN-AC, mientras que no se encontraron cepas de *E. faecalis* resistentes a AMP y a VAN. Estos porcentajes tan elevados de resistencia a los ATM en bacteriemias por *E. faecium* superan a los reportados en otros países^{4,7,9}. Todos los aislamientos de *E. faecium* presentaron fenotipo de resistencia compatible con VanA, probablemente relacionado con la diseminación del CC17 en Argentina⁵.

Concluimos que las bacteriemias por enterococo en nuestro hospital ocurrieron mayormente en el ámbito nosocomial, en pacientes de edad avanzada, y que fueron más frecuentes en hombres que en mujeres. La mayoría de los pacientes presentaba condiciones predisponentes. Los focos intraabdominal y urinario fueron los que predominaron y un porcentaje importante de pacientes estaba internado en UCI. Un número significativo de bacteriemias fueron polimicrobianas. Aunque *E. faecalis* fue la especie predominante y no presentó resistencia a AMP ni a VAN, la segunda especie aislada, *E. faecium*, estuvo asociada a un alto porcentaje de resistencia a glucopéptidos y a AMP, hecho que posiblemente pueda ser atribuido a la diseminación de un complejo clonal predominante en Argentina.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cercenado E. *Enterococcus*: resistencias fenotípicas y genotípicas y epidemiología en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29 Supl. 5:59-65.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2009. Methods of dilution antimicrobial susceptibility test of bacteria that grow aerobically. 8th ed. Approved Standard M7-A8. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test, 10th ed. Approved Standard M2-A10. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
3. Cobo Reinoso J, Pujol Rojo M, Rodríguez Baño J, Salavert Lletí M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías Clínicas SEIMC. 2006.
4. Conde-Estévez D, Sorli L, Morales-Molina JA, Knobel H, Terradas R, Mateu-de Antonio J, Horcajada JP, Grau S. Características clínicas diferenciales entre las bacteriemias por *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:342-8.
5. Corso AC, Gagetti PS, Rodríguez MM, Melano RG, Ceriana PG, Faccione DF, Galas MF, VRE Argentinean Collaborative Group. Molecular epidemiology of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in Argentina. *Int Infect Dis*. 2007;11:69-75.
6. Fernández Fernández FJ, de la Fuente Aguado J, Rubianes González M, Pérez Fernández S, Álvarez Fernández M, Nodar Germiñas A, Sopena Pérez-Argüelles B, Martínez Vázquez C. Bacteriemia por *Enterococcus faecalis*. *Rev Clin Esp*. 2004;204:244-50.
7. García-Vázquez E, Albendín H, Hernández-Torres A, Canteras M, Yagüe G, Ruiz J, Gómez J. Estudio de una cohorte de pacientes con bacteriemias por *Enterococcus* spp. Factores de riesgo para resistencia de alto nivel a aminoglucósidos. *Rev Esp Quimioter*. 2013;26:203-13.
8. Gullberg RM, Homann SR, Phair JP. Enterococcal bacteremia: Analysis of 75 episodes. *Clin Infect Dis*. 1989;11:74-85.
9. Martínez-Odrizola P, Muñoz-Sánchez J, Gutiérrez-Macias A, Arriola-Martínez P, Montero-Aparicio E, Ezpeleta-Baquedano C, Cisterna-Cáncer R, de la Villa FP. Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25:503-7.
10. Murray BE. The life and times of the enterococcus. *Clin Microbiol Rev*. 1990;3:46-65.
11. Nazar JR, Lavados A, Daher O, Bischoff M. Análisis microbiológico, epidemiológico y evolución clínica de los pacientes con bacteriemia en el Hospital Zonal de Esquel en el período 2007-2009. *Rev Arg Microbiol*. 2010;42:151-64.
12. Soloaga R, Procopio A, Manganello S, Ivanovic V, Romay N, Piro-santo Y, Fernández A, Zudiker R, Echeverría A, Nagel C, del Castillo M, López E, Gutfraind Z, Tokumoto M, Guelfand L. Utilidad de la incubación prolongada y de los subcultivos terminales de hemocultivos de pacientes inmunocomprometidos. *Rev Arg Microbiol*. 2001;33:177-82.
13. Soloaga R, Procopio A, Matejic P, Tokumoto M. Hemocultivos. Variables metodológicas. *Infect & Microbiol Clin*. 1994;6:114-27.

14. Teixeira LM, Siqueira Carvalho M da G, Shewmaker PL, Facklam RR. *Enterococcus*. En: Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editores. Manual of clinical microbiology. 10th ed. Washington DC: ASM Press; 2011. p. 350–64.
15. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis. 2004;39:309–17.