



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*

ABSTRACT

Keywords:

Bacteremia

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Predisposing factors

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).

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 bacteriemias³. Estas cifras son algo menores en Europa, donde las bacteriemias por enterococos suponen un 7,2% del total³, 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 previa⁴. 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 horizontal⁷. 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 betalactamasas⁹. 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. UU¹². 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 edición¹⁸.

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) II¹⁹. 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 Friedman²⁰ (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,

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 Institute²¹.
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 $\pm$ 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 bivalente. 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

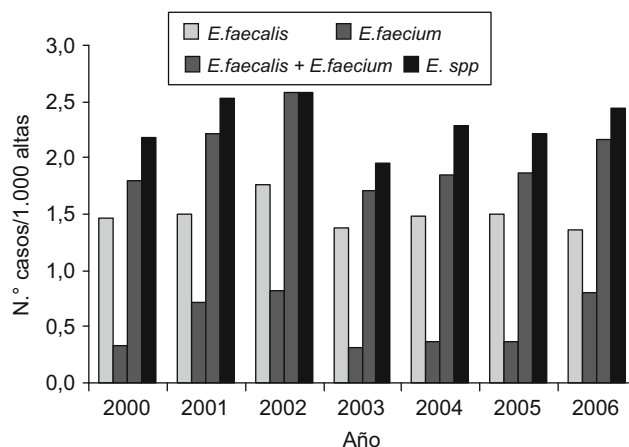


Figura 1. Evolución de la incidencia de bacteriemia enterocócica durante el período de estudio.

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

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

	<i>Enterococcus faecalis</i> (n=168)	<i>Enterococcus faecium</i> (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, 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)	0,005
• Quirúrgica	18 (10,7)	16 (26,7)	
• 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)	59 (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)	0,590
• Malignidad	54 (32,1)	20 (33,3)	0,866
Uso previo de antibióticos, n (%)			
• Glucopépticos	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
• 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 (3,3)	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	2,92 ± 8,89	4,60 ± 10,16	0,018
• 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	39,58 ± 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 nosocomiales⁵.

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^{5,6}.

La distribución de *E. faecium* por unidades de hospitalización médicas y quirúrgicas fue similar a la descrita previamente por

otros autores²². 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

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

	<i>Enterococcus faecalis</i> (n=168), n (%)	<i>Enterococcus faecium</i> (n=60), n (%)	p
Origen de la bacteriemia			
• Nosocomial	106 (63,1)	41 (68,3)	0,760
• Relacionada con asistencia sanitaria extrahospitalaria	48 (28,6)	15 (25)	
• 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)	0,001
• Orina	31 (18,45)	3 (5)	
• Infección de herida quirúrgica	2 (1,19)	4 (6,67)	
• 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 (119 versus 40)	116 (97,5)	7 (17,5)	<0,001
• Imipenem (119 versus 8)	118 (99,2)	3 (37,5)	<0,001
• Meropenem (116 versus 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 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 oncológicos²⁵.

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 al²⁸ 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 España³¹, 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 estreptomycin, ya que presenta un efecto sinérgico y bactericida frente a este microorganismo y constituye el tratamiento de elección³². 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

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

(n=48)	<i>Enterococcus faecalis</i> (n=15)	<i>Enterococcus faecium</i>	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)	0,005
• Quirúrgica	3 (6,3)	5 (3,3)	
• 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)	
• Piperacilina (31 versus 8)	31 (100)	3 (37,5)	
• Vancomicina	48 (100)	15 (100)	
• Teicoplanina	48 (100)	15 (100)	
• Ciprofloxacino	11 (35,5)	3 (37,5)	
• Tetraciclina	19 (40,4)	9 (64,3)	
• Imipenem (31 versus 2)	31 (100)	2 (100)	
• Meropenem (30 versus 8)	24 (80,0)	2 (25,0)	
• Resistencia de alto nivel a aminoglucósidos (15 versus 6)	3 (50,0)	5 (31,3)	

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

Tabla 4Análisis 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 (1,019–3,956)	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 médica¹².

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 tratamiento³³, 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 enterococo³⁴. 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

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

- Murray BE. The life and times of the enterococcus. Clin Microbiol Rev. 1990;3:46–65.
- Murray BE. Diversity among multidrug-resistant enterococci. Emerg Infect Dis. 1997;4:37–47.
- 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.
- Martínez-Odrizola 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.
- 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://neovhebron.net/ac/preventiva/epine/6_epine_1990_2006.pdf.
- 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.
- 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.
- Tenover FC, McDonald LC. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: Epidemiology and control. Curr Opin Infect Dis. 2005;18:300–5.
- Murray BE. B-Lactamase-producing enterococci. Antimicrob Agents Chemother. 1992;36:2355–9.
- Rice LB. Emergence of vancomycin-resistant enterococci. Emerg Infect Dis. 2001;7:183–7.
- Rybkin 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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;46:214–19.
- 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.
- 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.
- 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.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 15th Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Murray BE. Vancomycin-resistant enterococcal infections. N Engl J Med. 2000;342:710–21.
- Gold HS. Vancomycin-resistant enterococci: Mechanisms and clinical observations. Clin Infect Dis. 2001;33:210–19.
- Michaud S, Bourgault AM, Gaudreau C. Epidemiology of enterococcal bacteremia in a referral center for hepatobiliary diseases. Infection. 2000;28:361–366.
- Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cisneros JM, Cuberos L, Moreno I, Pachón J. Case-control study of risk factors for the development of enterococcal bacteremia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2001;20:83–90.
- 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.
- 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.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie, A. Eur Heart J. 2004;25:267–76.
- 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.
- Todeschini G, Tecchio C, Borghero C, D'Emilio A, Pegoraro E, De Lalla, F. Association between *Enterococcus bacteriemia* and death in neutropenic patients with hematological malignancies. J Infect. 2006;53:266–73.