

Elisa García-Vázquez¹
Helena Albendín²
Alicia Hernández-Torres¹
Manuel Canteras³
Genoveva Yagüe⁴
Joaquín Ruiz⁴
Joaquín Gómez¹

Estudio de una cohorte de pacientes con bacteriemias por *Enterococcus* spp. Factores de riesgo para resistencia de alto nivel a aminoglicósidos

¹ Servicio Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

² Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

³ Departamento de Bioestadística. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia.

⁴ Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

RESUMEN

Objetivos. Analizar una cohorte de pacientes con bacteriemia enterocócica.

Pacientes y métodos. Estudio retrospectivo-observacional de adultos ingresados con aislamiento de *Enterococcus* spp en hemocultivos (Junio 2007-Septiembre 2009). Se revisaron las historias clínicas siguiendo un protocolo que consideraba variables epidemiológicas, clínicas y microbiológicas. El tratamiento con glicopéptidos en pacientes no alérgicos o cepas sin resistencia a ampicilina se consideró "optimizable".

Resultados. Se detectaron 106 episodios (2/1000 pacientes ingresados; 84% *E. faecalis*); 83% presentaban comorbilidad de base; 88% de adquisición nosocomial/asociada a cuidados sanitarios. El foco fue urinario en 20% y desconocido en 47%; 60% tenían resistencia de alto nivel a gentamicina (RANG); no hubo cepas resistentes a vancomicina o linezolid. Los tratamientos empíricos más usados fueron penicilina-inhibidor de betalactamasas (25%) y glicopéptidos (22%). En el tratamiento definitivo el antibiótico más usado fue glicopéptido (34%), considerándose "optimizado" 21% de tratamientos empíricos y 44% de definitivos. La mortalidad global fue 23% (relacionada 14%). Se asociaron a RANG: adquisición nosocomial (OR 6,083; IC95% 1,428-25,915) y no tener foco abdominal (OR 6,006; IC95% 1,398-25,805). Se asociaron a mayor mortalidad la gravedad clínica inicial (Pitt > 3) (OR 14,405; IC95% 2,236-92,808) y haber recibido un tratamiento empírico activo (OR 8,849; IC95% 1,101-71,429). La incidencia de la serie histórica fue similar y aumentó el porcentaje de RANG en la cohorte más reciente.

Conclusiones. La adquisición nosocomial y el no tener foco abdominal se asociaron a RANG; la gravedad clínica inicial y recibir tratamiento empírico activo (que no optimizado) se asociaron a mayor mortalidad. Apreciamos un aumento en el porcentaje de RANG.

Correspondencia:
Elisa García-Vázquez
Servicio Medicina Interna-Infeciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.
Ctra. Madrid-Cartagena. 30120 El Palmar (Murcia)
Telf: 968 36 94 88
Fax: 968 36 96 78
E-mail: elisag@eresmas.net

Study of a cohort of patients with *Enterococcus* spp. Bacteraemia. Risk factors associated to high-level resistance to aminoglycosides

ABSTRACT

Objectives. To analyze a cohort of patients with *Enterococcus* sp. bacteraemia.

Patients and methods. Retrospective and observational study of a cohort of non-pediatric in-patients with *Enterococcus* spp. bacteraemia (June 2007-September 2009). Data collection from clinical records was done according to a standard protocol. We analyzed epidemiological, clinical and microbiological data. Treatment with glycopeptides in non allergic patients or in case of betalactam susceptibility (ampicillin) was considered "optimizable".

Results. Three were 106 cases of bacteraemia (2.2/1000 admitted patients; 84% *E. faecalis*); 83% had an underlying condition; 88% nosocomial or health related cases. Urinary infection was present in 20% and primary bacteraemia in 47%. High level resistance to gentamicin (HLRG) was present in 60%; there was no vancomycin or linezolid resistance. Most frequent empiric treatments were penicillin-betalactamase inhibitor (25%) and glycopeptides (22%). Most frequent definitive treatment was glycopeptides (34%), being "optimized" 21% and 44% of empiric and definitive treatments, respectively. Mortality was 23% (related, 14%). In the multivariate analysis, risk factors associated with HLRG were nosocomial acquired infection (OR 6.083; 95CI% 1.428-25.915) and no-abdominal origin (OR 6.006; 95CI% 1.398-25.805). In multivariate analysis, independent risk factors for mortality were: Pitt > 3 (OR 14.405; 95CI% 2.236-92.808) and active empiric treatment (OR 8.849; 95CI% 1.101-71.429). Incidence in previous cohort was similar but HLRG rate has increased.

Conclusions. Risk factors associated with HLRG were nosocomial acquired infection and no-abdominal origin. Risk factors for mortality were initial clinical severity and having received active empiric treatment. HLRG rate has increased.

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 100 años desde que Thiercelin describiese por primera vez, en muestras procedentes de heces, la bacteria *Enterococcus* spp.¹ y McCallum y Hastings analizaron un caso de endocarditis producida por una bacteria a la que ellos llamaron "*micrococcus zymogenes*" y que hoy se sabe que pertenecía al género de *Enterococcus*², compuesto actualmente por más de 20 especies. En las últimas décadas el enterococo ha emergido como un patógeno nosocomial. Así, la bacteriemia por enterococo es la tercera en frecuencia entre los gram positivos, tan sólo superada por *Staphylococcus aureus* y estafilococo coagulasa negativa. Según un estudio publicado en España³, la incidencia anual aproximada de bacteriemia por *Enterococcus faecalis* es de 1-2/1.000 pacientes hospitalizados y se asocia a una alta mortalidad (hasta el 42%)^{4,5}. Aunque otras especies también pueden ser patógenas (*Enterococcus avium*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus gallinarum*), *E. faecalis* es la que con más frecuencia se aísla en las muestras clínicas (80-85%), seguida de *Enterococcus faecium* (10-15%). Enterococo es un coco gram positivo aerobio facultativo que forma parte de la microflora de nuestro tracto digestivo. La razón por la que el enterococo pasa de ser un microorganismo comensal a ser patógeno constituye todavía una incógnita. Aunque inicialmente se creía que la infección era producida por cepas endógenas, estudios recientes parecen demostrar que son las cepas adquiridas a nivel hospitalario las que tendrían más probabilidad de causar enfermedad. El personal sanitario jugaría un papel relevante al transmitir estas cepas a los pacientes (probablemente por inoculación a catéteres venosos o urinarios) y la presión ecológica ejercida por los antibióticos de amplio espectro que se suelen administrar a estos pacientes contribuiría a seleccionar estas bacterias al erradicar el resto⁶. Varios investigadores han estudiado los factores de riesgo para la colonización por enterococos con resistencia antibiótica y la presencia de cepas resistentes a aminoglicósidos se ha asociado con ser portador de catéteres intravenosos, catéteres urinarios, intervenciones quirúrgicas previas, administración previa de antibióticos, edad avanzada o incluso colonización por *S. aureus* meticilina resistente^{7,8}. En este trabajo describimos las características epidemiológicas y clínicas de una cohorte de pacientes, ingresados en un hospital general, con bacteriemia por *Enterococcus* spp., con los objetivos de identificar los factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemias por enterococo con resistencia de alto nivel a gentamicina, evaluar los factores asociados a mal pronóstico (mortalidad relacionada) y valorar los patrones de cambio clínico-epidemiológicos comparando la cohorte actual con la estudiada en nuestro centro en 1991⁹.

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo y observacional de todos los pacientes adultos ingresados en un hospital universitario de tercer nivel (873 camas) con aislamiento en los hemocultivos de *Enterococcus* spp. El período de reclutamiento fue

de 27 meses (Junio 2007 a Septiembre 2009). Se excluyeron los casos de aislamiento polimicrobiano.

Los hemocultivos se procesaron utilizando dos frascos (aerobio y anaerobio) con el sistema automático BACT-ALERT® (Bio-Merieux, Lyon, Francia). La identificación y estudio de sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas, se realizó mediante el sistema automatizado VITEK-2 (Bio-Merieux, Lyon, France), utilizando las tarjetas GP y ASTP-589, confirmando, en caso necesario, la susceptibilidad de penicilina y ampicilina con tiras de E-test de la misma casa comercial. Los criterios de interpretación fueron los publicados por el CLSI.

Todos los pacientes fueron estudiados mediante un protocolo preestablecido que incluía la recogida de todas las variables clínico-epidemiológicas y de evolución clínica. Clasificamos a los pacientes según comorbilidad y pronóstico de su enfermedad de base mediante los índices de Charlson y de McCabe-Jackson; para facilitar el análisis estadístico, los resultados de puntuación obtenidos para cada caso se dicotomizaron, eligiendo como punto de corte 3, tal y como recomiendan Charlson *et al.* para poblaciones con mortalidad alta¹⁰.

Se consideró bacteriemia nosocomial cuando el aislamiento se produjo más allá de las 72 horas de ingreso hospitalario o antes de las 72 horas si el paciente tenía antecedente de hospitalización en el mes previo; el grupo de pacientes con criterios de bacteriemia asociada a cuidados sanitarios (criterios de Friedman¹¹), se incluyó en el mismo grupo. Se consideró bacteriemia comunitaria cuando el aislamiento se produjo dentro de las primeras 72 horas de ingreso en pacientes sin antecedentes de ingresos en el mes anterior.

Los focos de origen de la bacteriemia se definieron en base a los criterios de los CDC¹² tras el correspondiente examen físico, análisis de la historia clínica, cultivos microbiológicos y técnicas de imagen. Cuando no se pudo demostrar infección focal la infección se definió como de foco desconocido. La gravedad clínica inicial del paciente se evaluó mediante los criterios clásicos de Winston *et al.* y el índice de Pitt¹³. Se consideró bacteriemia persistente cuando el paciente presentaba hemocultivos positivos para *Enterococcus* spp. 72 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico. Se estudió la aparición de complicaciones durante la evolución y se definieron como tales shock (tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg sin respuesta a fluidoterapia y que precisó drogas vasoactivas), distress respiratorio, empeoramiento de la función renal o coagulopatía por consumo. Se consideró que la muerte estaba directamente relacionada con la bacteriemia cuando ocurrió durante la fase activa de la infección o cuando el paciente estaba recibiendo tratamiento antibiótico, siempre y cuando no se evidenciara otra causa no infecciosa de la muerte.

Se definió el **tratamiento empírico** como el administrado al inicio de los síntomas, antes de disponer del resultado del hemocultivo y del antibiograma. Se consideró **tratamiento definitivo** al dirigido específicamente frente al patógeno identificado, una vez conocidos los resultados del antibiograma y bajo la decisión del médico responsable del cuidado del paciente. Se consideró **tratamiento activo** el que incluía du-

rante un mínimo de un día completo y a las dosis adecuadas al menos un antibiótico activo según antibiograma. Se consideró **tratamiento optimizado** el que incluyó durante un día completo y a las dosis adecuadas alguno de los siguientes antibióticos: en caso de *E. faecalis*, ampicilina, amoxicilina, imipenem, linezolid y daptomicina (excepto en caso de endocarditis infecciosa) y para *E. faecium*: vancomicina, linezolid y daptomicina (excepto en caso de endocarditis infecciosa). Si el paciente era alérgico a penicilina se consideró **tratamiento optimizado** para cualquiera de las especies de enterococo vancomicina o linezolid. Si el paciente presentaba endocarditis infecciosa se incluyeron dentro del **tratamiento optimizado** las siguientes combinaciones: ampicilina más gentamicina, ampicilina más ceftriaxona o linezolid; y si el paciente era alérgico a penicilina se consideraron adecuados vancomicina más gentamicina o linezolid.

Se compararon mediante análisis bivalente y multivalente los pacientes con bacteriemia por *Enterococcus* spp. con

resistencia de alto nivel a gentamicina *versus* aquellos sin resistencia de alto nivel a gentamicina. En cuanto a los factores pronósticos asociados a muerte relacionada en los pacientes con bacteriemia enterocócica, se tuvo especialmente en cuenta la posible influencia pronóstica de la presencia de endocarditis, la existencia de resistencia de alto nivel a aminoglicósidos, la especie que produjo la bacteriemia (*E. faecalis* *versus* *E. faecium*) y el tratamiento antibiótico recibido.

Se compararon las características clínico-epidemiológicas de la cohorte actual con una histórica de nuestro centro⁹ (Marzo 1988 a Septiembre 1990) y se contrastaron los cambios en la incidencia, el patrón de resistencias, las características epidemiológicas y la virulencia de las cepas, expresada en el porcentaje de complicaciones y la mortalidad de la cohorte de pacientes histórica con la actual; la comparación de ambas cohortes se vio limitada a las variables epidemiológicas, clínicas, terapéuticas o pronósticas sobre las que se había recogido información en la cohorte histórica.

Tabla 1 Características epidemiológicas de los pacientes con bacteriemia por *Enterococcus* spp.

CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N=106 (%)	CARACTERÍSTICA ESTUDIADA	N=106 (%)
EDAD media± DT (rango)	60 ±17,69 (14-89)	PRONÓSTICO DE ENFERMEDAD DE BASE (Mc CABE)	
SEXO		I	18 (17)
Hombre	67 (63,2)	II	32 (30,2)
Mujer	39 (36,8)	III	56 (52,8)
COMORBILIDAD	88 (83)	SERVICIO DE INGRESO	
DM tipo 1	1 (0,8)	Médico	51 (48,1)
DM tipo 2	23 (21,7)	Quirúrgico	21 (19,8)
Hipertensión arterial	45 (42,5)	UCI	34 (32,1)
Hábito tabáquico	22 (20,8)	ADQUISICIÓN	
Dislipemia	14 (13,2)	Comunitaria	13 (12,3)
EPOC	12 (11,3)	Nosocomial-cuidados sanitarios	93 (87,7)
Hepatopatía	7 (6,6)	FACTOR PREDISPONENTE	
Trasplante de órgano sólido	8 (7,5)	Estancia en UCI/REA	66 (62,3)
Valvulopatía	25 (23,6)	Manipulación respiratoria	59 (55,7)
Insuficiencia renal (Creatina >1,7 mg/dl)	16 (15,1)	Manipulación vascular	81 (76,4)
Hemodiálisis	12 (11,3)	Manipulación urológica	80 (75,5)
Inmunosupresión	23 (21,7)	Manipulación digestiva	10 (9,4)
Neoplasia de órgano sólido	11 (10,4)	Cirugía previa	56 (52,8)
Neoplasia hematológica	12 (11,3)	Antibioticoterapia previa	70 (66)
Prótesis valvular	10 (9,4)	GRAVEDAD CLÍNICA INICIAL (WINSTON)	
Bypass aortocoronario	3 (2,8)	"Crítica" o "mala"	68 (64,2)
INDICE DE CHARLSON		"Regular" o "estable"	38 (35,8)
<3	46 (43,4)	GRAVEDAD CLÍNICA INICIAL (PITT)	
≥3	60 (66,6)	<3	63 (59,4)
		≥3	43 (40,6)

Tabla 2		Características microbiológicas de los pacientes con bacteriemia por <i>Enterococcus</i> spp.	
CARACTERÍSTICA ESTUDIADA		N=106 (%)	
FOCO			
Desconocido		50 (47,2)	
Urinario		21 (19,8)	
Catéter venoso		11 (10,4)	
Abdominal		11 (10,4)	
Endocarditis		7 (6,6)	
Neumonía		4 (3,8)	
Herida quirúrgica		2 (1,9)	
Piel y partes blandas		1 (0,9)	
CULTIVO DEL FOCO			
Positivo		22 (20,8)	
Negativo		84 (79,2)	
AISLAMIENTO			
<i>Enterococcus faecalis</i>		89 (84)	
<i>Enterococcus faecium</i>		13 (12,3)	
Otros		4 (3,8)	
RESISTENCIA ANTIBIÓTICA			
Ampicilina		13 (12,3)	
Estreptomina alto nivel		63 (59,4)	
Gentamicina alto nivel		64 (60,4)	
Linezolid		0	
Penicilina		13 (12,3)	
Vancomicina		0	

Los datos se han analizado con el programa estadístico SPSS 15.0. Se consideró que la diferencia era significativa cuando $p < 0,05$ y los IC se establecieron en 95%.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 106 episodios de bacteriemia lo que supuso una incidencia estimada de 2,2/1000 pacientes ingresados. La distribución por sexos de la cohorte estudiada fue de 67 (63%) hombres y 39 (37%) mujeres, con una media de edad para todo el grupo de 60 años (rango: 14–89).

Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión (42%) y la diabetes mellitus (23%), presentando alguna patología de base el 83% de los pacientes. El índice de comorbilidad de Charlson fue < 3 en 43% y el índice de McCabe era I en 17%, II en 30% y III en 53%. En cuanto a la adquisición, fue nosocomial o asociada a cuidados sanitarios en el 88% de los casos, siendo lo más frecuente la manipulación vascular (inserción de catéteres) y la urológica. La presentación clínica fue con una gravedad inicial según la escala de Pitt < 3 en el 59% de los casos (tabla 1).

Tabla 3		Tratamiento antibiótico	
CARACTERÍSTICA ESTUDIADA		N=106 (%)	
TRATAMIENTO EMPÍRICO			
Aminoglicósidos		5 (4,7)	
Ampicilina		10 (9,4)	
Carbapenems		15 (14,2)	
Cefalosporinas		11 (10,4)	
Glicopéptidos		23 (21,7)	
Linezolid		4 (3,8)	
Penicilinas		3 (2,8)	
Penicilina + inhibidor de betalactamasas		27 (25,5)	
Quinolonas		16 (15,1)	
Otros		13 (13,2)	
TRATAMIENTO DEFINITIVO			
Aminoglicósidos		4 (3,8)	
Ampicilina		27 (25,5)	
Cefalosporinas		7 (6,6)	
Daptomicina		1 (0,8)	
Glicopéptidos		36 (34)	
Imipenem		3 (2,8)	
Linezolid		14 (13,2)	
Meropenem		9 (8,5)	
Penicilinas		3 (2,8)	
Penicilina + inhibidor de betalactamasas		25 (23,6)	
Quinolonas		14 (13,2)	
Otros		6 (5,7)	
DÍAS DE TRATAMIENTO			
Media (días) \pm DE (rango)		12,07 \pm 7,3 (1-42)	
ANTIBIÓTICO ACTIVO			
Empírico		47 (44,33)	
Definitivo		88 (83)	
ANTIBIÓTICO OPTIMIZADO			
Empírico		22 (20,8)	
Definitivo		47 (44,3)	

La bacteriemia se consideró primaria (foco desconocido) en el 47% de los casos y urinaria en 20% de los pacientes. El aislamiento más frecuente fue *E. faecalis* (84%). El 60% de las cepas presentaba resistencia de alto nivel a gentamicina; no hubo ninguna cepa resistente a vancomicina o linezolid. En 4 pacientes no se pudo recuperar la información del antibiograma por problemas de registro en el Laboratorio de Microbiología y pérdida de las cepas (tabla 2).

El tratamiento empírico más usado fue la asociación de una penicilina con un inhibidor de betalactamasas (25%), se-

Tabla 4		Evolución de los pacientes	
CARACTERÍSTICA		N=106 (%)	
COMPLICACIONES		26(24,5)	
Shock Séptico		23 (21,7)	
Deterioro de la función renal		26 (24,5)	
CID		1 (0,8)	
Distress respiratorio		9 (8,5)	
MORTALIDAD			
Mortalidad global		24 (22,6)	
Mortalidad relacionada con la infección		15 (14,2)	
CAUSAS DE EXITUS			
Sepsis por enterococo		15(14,2)	
Shock cardiogénico		3 (2,8)	
Hemorragia de tronco cerebral		1 (0,9)	
Progresión tumoral		1 (0,9)	
Ictus		1 (0,9)	
Fallo multiorgánico		1 (0,9)	
Hemorragia digestiva		1 (0,9)	
Otros		1 (0,9)	
BACTERIEMIA PERSISTENTE		13 (12,3)	

Tabla 5		Sensibilidad antibiótica comparada <i>E. faecalis</i> vs <i>E. faecium</i>		
CARACTERÍSTICA ESTUDIADA		<i>E. faecalis</i> n=89 (%)	<i>E. faecium</i> n=13 (%)	p
RESISTENCIAS				
Ampicilina		1 (1,1)	10 (76,9)	<0,001
Penicilina		2 (2,2)	10 (76,9)	<0,001
Estreptomina alto nivel		53 (59,6)	9 (69,2)	<0,02
Gentamicina alto nivel		56 (62,9)	7 (53,8)	ns
Vancomicina		0 (0)	0 (0)	ns
Linezolid		0 (0)	0 (0)	ns

guido de los glicopéptidos (22%). En cuanto al tratamiento definitivo el antibiótico más usado fueron los glicopéptidos (34%), con una media de duración del tratamiento de 12 días, considerándose "optimizado" el 21% de los tratamientos empíricos y el 44% de los definitivos (tabla 3).

En cuanto al pronóstico de los enfermos, 24% presentó alguna complicación y en el 12% la bacteriemia fue persistente. La mortalidad global de la cohorte fue del 23% y la relacionada con la infección del 14% (tabla 4).

En el análisis bivariado no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características de la cohorte de pacientes con bacteriemia por *E. faecalis* o *E. faecium*, excepto en el patrón de resistencia antibiótica (77% de las cepas de *E. faecium* eran resistentes a ampicilina) (tabla 5).

La tabla 6 resume el análisis bivalente que compara las características epidemiológicas, clínicas, microbiológicas y de evolución de los pacientes con bacteriemia por *Enterococcus* spp. con y sin resistencia de alto nivel a gentamicina. En el análisis multivariado los factores que se asociaron de forma independiente y estadísticamente significativa con una mayor frecuencia de bacteriemia por *Enterococcus* spp. con resistencia de alto nivel a gentamicina fueron la adquisición nosocomial (OR 6,083; IC95% 1,428-25,915) y el no tener foco abdominal (OR 6,006; IC95% 1,398-25,805).

En relación a los factores pronósticos de mortalidad en los pacientes con bacteriemias por *Enterococcus* spp., los resultados del análisis bivalente se resumen en la tabla 7. En el análisis multivariante los factores que de forma independiente se asociaron a mayor mortalidad fueron la gravedad clínica inicial medida por el índice de Pitt ≥ 3 (OR 14,405; IC95% 2,236-92,808) y el haber recibido un tratamiento empírico activo (OR 8,849; IC95% 1,101-71,429).

Los datos que comparan la cohorte actual con la histórica⁹ quedan reflejados en la tabla 8. La incidencia de la serie histórica (1,9 por mil pacientes) fue menor que la de la serie actual (2,2 por mil pacientes).

DISCUSIÓN

Los pacientes con bacteriemia enterocócica de nuestra cohorte se caracterizan por tener una edad media de 60 años y tener comorbilidad asociada en un 83%. La adquisición fue nosocomial o ligada a cuidados sanitarios en el 88% y la mortalidad del 23%. El 41% tenía una elevada gravedad clínica al diagnóstico (índice de Pitt ≥ 3). La incidencia en nuestra cohorte es de 2,2 por mil pacientes ingresados, algo superior a la publicada hasta ahora, que oscila entre 1 y 2 por mil¹⁴⁻¹⁶. La incidencia más elevada de nuestra serie puede estar relacionada con las características de nuestro hospital, centro de referencia en la Región de Murcia en diferentes especialidades quirúrgicas y médicas, por lo que tiene un alto porcentaje de pacientes con enfermedad de base grave, que se ha descrito como un factor de riesgo para bacteriemia por enterococo (presente en el 83% de nuestros casos). En el aspecto demográfico, la edad media de nuestra cohorte fue de 60 años, dentro del rango de lo publicado en otras series¹⁷, aunque es difícil comparar las cohortes de estos estudios, ya que algunos incluyen población pediátrica¹⁸, pero otros no^{7,16}.

La bacteriemia por enterococo es clásicamente de origen nosocomial, así en nuestra serie el 88% de los pacientes tuvieron una adquisición nosocomial o relacionada con los cuidados

Tabla 6 Factores de riesgo para infección por cepas con resistencias de alto nivel a gentamicina (RANG)

VARIABLE	RANG*	No RANG*	p	VARIABLE	RANG*	No RANG*	p
	n=64 (%)	n=38 (%)			n=64 (%)	n=38 (%)	
EDAD (años; media - rango)	59 (14-89)	62 (28-83)	ns	ADQUISICIÓN			
≥65 años	29 (45,3)	18 (47,4)	ns	Comunitaria	3 (4,7)	10 (26,3)	
<65 años	35 (54,7)	20 (52,6)		Nosocomial-cuidados sanitarios	61 (95,3)	28 (73,4)	<0,005
SEXO				FACTOR PREDISPONENTE			
Hombre	42 (65,6)	23 (60,5)	ns	Estancia en UCI/REA	46 (71,9)	18 (47,4)	<0,01
Mujer	22 (34,4)	15 (39,5)		Manipulación respiratoria	43 (67,2)	14 (36,8)	<0,001
COMORBILIDAD				Manipulación vascular	12 (18,7)	4 (10,5)	ns
Sí (>1)	51 (79,7)	33 (86,8)	ns	Manipulación urológica	54 (84,4)	23 (60,5)	<0,008
Diabetes mellitus	14 (21,9)	8 (21)	ns	Manipulación digestiva	5 (7,8)	4 (10,5)	ns
Hipertensión arterial	29 (45,3)	16 (42,1)	ns	Cirugía previa	34 (53,1)	20 (52,6)	ns
Enolismo	6 (9,4)	2 (5,3)	ns	Antibioticoterapia previa	47 (73,4)	20 (52,6)	<0,05
Dislipemia	8 (12,5)	6 (15,8)	ns	GRAVEDAD (WINSTON)			
EPOC	5 (7,8)	6 (15,8)	ns	"Crítica" o "mala"	48 (75)	18 (47,4)	<0,006
Hepatopatía	4 (6,2)	3 (7,9)	ns	"Regular" o "estable"	16 (25)	20 (52,6)	
Trasplante órgano sólido	5 (7,8)	3 (7,9)	ns	GRAVEDAD (PITT)			
Valvulopatía	14 (21,9)	10 (26,3)	ns	<3	37 (57,8)	21 (55,3)	ns
Insuficiencia renal (Creatina >1,7 mg/dl)	9 (14,1)	8 (21)	ns	≥3	26 (40,6)	15 (39,5)	
Hemodialis	5 (7,8)	7 (18,4)	ns	FOCO			
Inmunosupresión	10 (15,6)	13 (34,2)	ns	Desconocido	35 (54,7)	12 (31,6)	<0,008
Neoplasia de órgano sólido	6 (9,4)	5 (13,1)	ns	Urinario	13 (20,3)	8 (21)	ns
Neoplasia hematológica	5 (7,8)	5 (13,1)	ns	Catéter venoso	7 (10,9)	3 (7,9)	ns
Prótesis valvular	5 (7,8)	3 (7,9)	ns	Abdominal	3 (4,7)	8 (21)	<0,018
Bypass aortocoronario	3 (4,7)	0	ns	Endocarditis	3 (4,7)	4 (10,5)	ns
INDICE DE CHARLSON				Neumonía	2 (3,1)	2 (5,3)	ns
<3	29 (45,3)	15 (39,5)	ns	Herida quirúrgica	1 (15,6)	2 (5,3)	ns
≥3	35 (54,7)	23 (60,5)		Aislamiento			
INDICE Mc CABE				<i>E. faecalis</i>	56 (87,5)	31 (81,6)	ns
I	10 (15,6)	7 (18,4)		<i>E. faecium</i>	7 (10,9)	5 (13,1)	ns
II	17 (26,6)	14 (36,8)	ns	Otros	1 (15,6)	2 (5,3)	ns
III	37 (57,8)	17 (44,7)		MORTALIDAD			
SERVICIO DE INGRESO				Global	17 (26,6)	6 (15,8)	ns
Médico	23 (35,9)	26 (68,4)		Relacionada	10 (15,6)	4 (10,5)	ns
Quirúrgico	16 (25)	5 (13,1)	<0,006				
UCI	25 (39,1)	7 (18,4)					

* No se disponía de información de 4 cepas (n=102)

sanitarios, porcentaje ligeramente superior al descrito en otras series^{17,19}. Mientras que en otras publicaciones alrededor de un tercio de los pacientes con bacteriemia por enterococo habían estado en UCI (32-35,8%)^{16,17}, en nuestra cohorte este porcentaje fue de casi el doble (62%). Queremos destacar que, al

igual que otras series, nuestro estudio presenta un porcentaje alto de pacientes que habían sido tratados con antibióticos de amplio espectro antes de la bacteriemia. En nuestra serie la mayoría de pacientes habían sido sometidos a diversos procedimientos invasivos, como colocación de vía central, cirugía,

Tabla 7 Factores pronósticos en pacientes con bacteriemias por *Enterococcus* spp.

VARIABLE	EXITUS VITAE N=15 (%)	SUPERVIVENCIA N=82 (%)	p	VARIABLE	EXITUS VITAE N=15 (%)	SUPERVIVENCIA N=82 (%)	p
EDAD				SERVICIO DE INGRESO			
<65 años	2 (13,3)	45 (54,9)	<0,003	Médico	9 (60)	39 (47,5)	
≥ 65 años	13 (86,7)	37 (45,1)		Quirúrgico	2 (13,3)	19 (23,2)	ns
SEXO				UCI	4 (26,7)	24 (29,3)	
Hombre	8 (53,3)	51 (62,2)	ns	ADQUISICIÓN			
Mujer	7 (46,7)	31 (37,8)		Comunitaria	1 (6,7)	12 (14,6)	ns
COMORBILIDAD				Nosocomial-cuidados sanitarios	14 (93,3)	70 (85,4)	
Si (>1)	13 (86,7)	67 (81,7)	ns	FOCO			
Diabetes mellitus	7 (46,7)	16 (19,5)	<0,016	Desconocido	8 (53,3)	36 (43,9)	ns
Hipertensión	10 (66,7)	31 (37,8)	<0,037	Urinario	4 (26,7)	16 (19,5)	ns
Enolismo	1 (6,7)	4 (4,9)	ns	Catéter venoso	0	10 (12,2)	ns
Dislipemia	2 (13,3)	11 (13,4)	ns	Abdominal	1 (6,7)	8 (9,7)	ns
EPOC	3 (20)	8 (9,7)	ns	Endocarditis	1 (6,7)	6 (7,3)	ns
Hepatopatía	1 (6,7)	5 (6,1)	ns	Neumonía	1 (6,7)	3 (3,6)	ns
Trasplante	1 (6,7)	7 (8,5)	ns	Herida quirúrgica	0	2 (2,4)	ns
Valvulopatía	3 (20)	16 (19,5)	ns	INDICE DE PITT			
I. renal (Creatina >1,7 mg/dL)	2 (13,3)	12 (14,8)	ns	<3	2 (13,3)	54 (65,9)	<0,0001
Hemodialisis	4 (26,7)	8 (9,7)	ns	≥3	13 (81,7)	28 (34,1)	
Inmunosupresión	2 (13,3)	21 (32,9)	ns	RANG	10 (66,7)	47 (57,3)	ns
Neoplasia de órgano sólido	1 (6,7)	9 (11,1)	ns	ANTIBIÓTICO ACTIVO			
Neoplasia hematológica	2 (13,3)	8 (9,7)	ns	Empírico	12 (80)	34 (41,5)	<0,006
Protésis valvular	1 (6,7)	9 (11,1)	ns	Definitivo*	11 (73,3)	69 (84,1)	ns
Bypass aortocoronario	1 (6,7)	1 (1,2)	ns	ANTIBIÓTICO OPTIMIZADO			
INDICE DE CHARLSON				Empírico	3 (20)	17 (20,7)	ns
<3	2 (13,3)	40 (48,8)	<0,011	Definitivo	4 (26,7)	37 (45,1)	ns
≥3	13 (81,7)	42 (51,2)					
INDICE Mc CABE							
I	4 (26,7)	10 (12,2)					
II	6 (40)	24 (29,3)	ns				
III	5 (33,3)	48 (58,5)					

* un paciente recibió tratamiento empírico con penicilina más inhibidor de betalactamasas y posteriormente se suspendió tratamiento.

sondaje urinario, traqueostomía, etc. Es difícil asegurar la importancia o relevancia de algún factor de riesgo en concreto debido a que la mayoría de pacientes eran sometidos a más de un procedimiento. Además la bacteriemia por enterococo se caracteriza por un alto número de pacientes con foco desconocido¹⁶⁻²⁰ por lo que atribuir a una determinada manipulación el origen de la bacteriemia resulta complicado. La bacteriemia fue primaria en el 48% de los casos de nuestra cohorte, porcentaje ligeramente superior al publicado en otras series^{17,19}, quizás debido a que se han definido como bacteriemias aso-

ciadas a CTVC tan sólo aquellas que tenían cultivo del catéter también positivo. En este sentido representa una limitación el carácter retrospectivo del estudio que pudiera condicionar un mayor número de bacteriemias primarias, pues no en todos los casos se buscó la fuente de la infección ni se realizó ecocardiograma para valorar endocarditis infecciosa. El foco se definió como respiratorio en 4 pacientes; todos habían sufrido manipulación de la vía respiratoria con ventilación mecánica o traqueostomía. En la literatura existen pocos casos publicados de neumonía por enterococo²⁰. Sin embargo, en todas las series

Tabla 8 Patrones de cambio en los pacientes con bacteriemias por *Enterococcus* spp.

VARIABLE	SERIE H N=57 (%)	SERIE A N=106 (%)	p	VARIABLE	SERIE H N=57 (%)	SERIE A N=106 (%)	p
EDAD				FOCO			
<60 años	29 (50,9)	38 (35,8)	<0.05	Urinario	16 (28,1)	16 (15)	<0.05
≥60 años	28 (49,1)	68 (64,2)		Abdominal	8 (14)	9 (8,5)	ns
SEXO				Piel	6 (10,5)	1 (0,9)	<0.01
Mujer	19 (33,3)	39 (36,8)	ns	Hueso	1 (1,7)	0	ns
Hombre	38 (66,7)	67 (63,2)		Pulmonar	9 (15,8)	4 (3,8)	<0.01
COMORBILIDAD				Desconocido	18 (31,6)	51 (48,1)	Ns
Diabetes Mellitus	5 (8,8)	26 (24,5)	<0.025	FACTORES PREDISPONENTES			
Enfermedad renal	8 (14)	35 (49,3)	<0.01	Antibióticos previos	42 (73,7)	65 (61,3)	ns
Enfermedad Cardiorrespiratoria	8 (14)	30 (28,3)	<0.05	Instrumentación	43 (75,4)	83 (78,3)	ns
Neoplasia	7 (12,3)	22 (20,7)	ns	Cirugía	17 (29,8)	60 (56,6)	ns
Quemados	5 (8,8)	0	<0.009	ADQUISICIÓN			
Politrauma	10 (17,5)	10 (9,4)	<0.025	Nosocomial	45 (78,9)	92 (86,8)	ns
Pancreatitis	4 (7)	2 (1,9)	ns	Comunitaria	12 (21,1)	14 (13,2)	ns
SERVICIO DE INGRESO				RESISTENCIA DE ALTO NIVEL A			
Médico	12 (21)	43 (40,6)	<0.025	Gentamicina	15 (26,3)	67 (63,2)	<0.005
Quirúrgico	17 (29,8)	24 (22,6)	ns	Estreptomina	12 (21)	63 (59,4)	<0.005
UCI/REA	28 (49,1)	29 (27,3)	ns	COMPLICACIONES			
PRONÓSTICO WINSTONS				Endocarditis	4 (7)	6 (5,6)	ns
"Crítica" o "Mala"	40 (70,2)	73 (68,9)	ns	Shock	6 (10,5)	8 (7,5)	ns
"Regular" o "Estable"	17 (29,8)	33 (31,1)	ns	Mortalidad global	15 (26,3)	26 (24,5)	ns
INDICE Mc CABE				Mortalidad relacionada	12 (21)	15 (14,1)	ns
I-II	41 (71,9)	53 (50)	<0.01				
III	16 (28,1)	53 (50)					

* un paciente recibió tratamiento empírico con penicilina más inhibidor de betalactamasas y posteriormente se suspendió tratamiento.

publicadas de bacteriemias por enterococo aparecen pacientes a los que se atribuye el foco respiratorio como origen de la bacteriemia^{8,16,17,20-23}. En nuestra cohorte, los 4 casos en los que se estableció la existencia de un foco respiratorio fueron pacientes con bacteriemia por enterococo y criterios clínicos de neumonía, pero sin aislamiento en muestra respiratoria (excepto en un paciente con empiema en el que se aisló enterococo del líquido pleural). Los cuatro casos eran pacientes de UCI, sometidos a diversas manipulaciones (CTVC, sondaje urinario, etc...) y ventilación mecánica. Enterococo es un microorganismo que se caracteriza por su baja afinidad por el parénquima pulmonar, por lo que es probable que sea un diagnóstico sólo posible y que pueda tratarse de enfermos con infecciones mixtas (bacteriemia de otro foco) y neumonía del paciente ventilado ocasionada por otras bacterias. No obstante, en los últimos años se ha atribuido un papel importante en la aparición de estas neumonías por enterococo al uso de pastas antibióti-

cas orofaríngeas profilácticas con actividad frente a bacterias gram negativas pero no frente a gran positivos, favoreciendo así la colonización de la orofaringe por estos microorganismos en los pacientes con ventilación mecánica.

La resistencia de *E. faecalis* a ampicilina en nuestra serie es del 10%, similar a lo publicado en otras series²³. Tal y como describen otros autores españoles^{16,17,23} y a pesar del aumento de resistencias a glicopéptidos descrito en publicaciones internacionales²², en nuestro estudio no se han hallado resistencias a vancomicina. Tampoco se han encontrado resistencias a linezolid, a pesar de que en España ya se han descrito brotes intrahospitalarios de infecciones por enterococo con resistencia a este antibiótico²³.

Respecto al tratamiento empleado, llama la atención que el tratamiento definitivo más usado en nuestros pacientes sean los glicopéptidos (34% de pacientes recibieron un tratamiento

que incluía al menos un antibiótico de este grupo, la mayoría vancomicina). Este dato es muy superior al de otras series¹⁶. El excesivo uso de glicopéptidos en nuestra cohorte explicaría el bajo porcentaje de tratamientos que hemos considerado optimizados (44%), pues aunque la vancomicina presenta actividad frente al enterococo no es el tratamiento de elección en los casos de infecciones por cepas sensibles a ampicilina (excepto en los pacientes alérgicos). Consideramos que el hecho de que el Servicio de microbiología informe un hemocultivo positivo para enterococo como sensible a vancomicina puede hacer pensar al clínico poco experimentado o no experto en este tipo de infecciones que el uso de este antibiótico es correcto. Llama también la atención que aún no habiendo apenas cepas con resistencia a ampicilina el uso de betalactámico es bajo, utilizándose en muchos casos (23%) en asociación a un inhibidor de las betalactamasas; como se indica previamente, todos los casos incluidos en este estudio son monomicrobianos y la razón de esta práctica terapéutica reside probablemente en que son tratamientos no pautados por expertos en patología infecciosa e incluso en muchas ocasiones por especialistas en cirugía. En nuestra cohorte la duración media del tratamiento definitivo fue de 12 días, similar a la publicada por otros autores¹⁶, pero probablemente subóptima para algunos enfermos. No obstante, al igual que otros procesos infecciosos carecemos de datos acerca de cuál debe ser la duración óptima de un tratamiento antibiótico²⁴; en una publicación reciente se proponía seleccionar a aquellos pacientes con bacteriemia enterocócica y bajo riesgo de desarrollar complicaciones (inmunocompetentes, adquisición comunitaria, foco de la bacteriemia conocido, adecuada respuesta antibiótica, etc.) y realizar un tratamiento corto de tan sólo 7 días²⁵.

Nuestro porcentaje de complicaciones (24%) y la mortalidad fueron similares a lo descrito por otros autores^{8,16,17,20-24}.

En los últimos años se ha producido un aumento de las bacteriemias por enterococo con resistencia de alto nivel a aminoglicósidos^{26,27}. En nuestra serie, los factores de riesgo independientemente asociados en el análisis multivariado a infección por una cepa de enterococo con resistencia de alto nivel de gentamicina (RANG) fueron la adquisición nosocomial (ya descrito en la literatura)²⁸⁻³², y el foco de origen no abdominal. Aunque en el análisis bivariado el consumo previo de antibióticos se asoció a RANG, no lo hizo en el multivariado. Este factor ya se ha relacionado en la literatura con la aparición RANG^{18,32,33}. Los pacientes con bacteriemia con RANG de nuestra cohorte tuvieron una mayor gravedad clínica medida por la escala pronóstica Winstons que los pacientes con bacteriemia por una cepa sensible a gentamicina, aunque no fue un factor independiente de infección por cepa con RANG en el multivariado. En nuestra experiencia la resistencia de otros microorganismos como *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido *versus E.coli* sensible, se asocia de forma independiente en el análisis multivariado a una mayor gravedad clínica inicial³⁴. En cuanto a la mortalidad, no hemos encontrado una asociación independiente con la bacteriemia por enterococo con RANG. En la literatura existe controversia en este aspecto. Caballero-Granado et al., al igual que otros au-

tores^{18,33,35}, no encontraron mayor mortalidad en los pacientes con infección por una cepa con RANG. Esta asociación sí fue detectada por Huycke et al. (aunque eran cepas que además de tener RANG eran portadoras del gen de la hemolisina)³⁶. Una limitación en este sentido de nuestro trabajo es el no haber realizado estudios genéticos por lo que no hemos podido determinar la influencia de este factor en la mortalidad. En nuestra experiencia y en nuestro centro debido al alto porcentaje de cepas con RANG (60%), ante un paciente con alta sospecha de endocarditis y con hemocultivos positivos para enterococo, aún sin contar con el antibiograma, y sobre todo si tiene antecedente de adquisición nosocomial, sería recomendable iniciar tratamiento con una combinación de ampicilina y ceftriaxona. No obstante las cepas resistentes no se asociaron a una mayor mortalidad.

En cuanto a la mortalidad relacionada (14%), los factores que se asociaron de forma significativa en el análisis multivariado con una mayor mortalidad fueron la mayor gravedad clínica inicial medida por el índice de Pitt ≥ 3 y el tratamiento antibiótico empírico activo. La gravedad de la enfermedad de base valorada según el índice de Charlson si se asoció en el análisis bivariado a mayor mortalidad, pero no en el multivariado. Este factor ha sido ampliamente valorado en la literatura^{22-24,37} con gran disparidad en los resultados. Es difícil conocer con exactitud cuándo la mortalidad de los pacientes que sufren una bacteriemia por enterococo se debe propiamente a la bacteriemia enterocócica o es producto de la enfermedad de base del paciente. En el estudio casos-control que realizó Caballero Granado et al.¹⁶ y en el que se comparaban pacientes con bacteriemia por enterococo con pacientes que habían tenido fiebre pero sin bacteriemia, concluía que la bacteriemia por enterococo no incrementaba la mortalidad (23% vs 17%) de forma significativa aunque sí la estancia hospitalaria (21 días vs 13 días). La gravedad de la enfermedad de base medida por el índice de McCabe también fue un factor asociado a peor pronóstico en los pacientes de nuestro hospital recogidos en la serie histórica publicada por Gómez et al.⁹ En nuestra cohorte la gravedad clínica medida por el índice de Pitt se encuentra asociada de forma significativa e independiente a una mayor mortalidad, de forma similar a lo descrito por otros autores^{16,22,33,37}. El porcentaje de tratamientos empíricos considerados optimizados fue similar en el grupo de pacientes que fallecían y en los que sobrevivían, aunque el porcentaje de definitivos adecuados era menor en el grupo de fallecidos. Llama la atención el hecho de que el tratamiento empírico activo se asociase a mayor mortalidad; recordemos que se consideró como tal el uso de glicopéptidos, una práctica frecuente en nuestro centro, y este hallazgo de nuestra cohorte preocupa en lo que respecta a la influencia del uso de dicha familia de antibióticos en el tratamiento empírico de los pacientes con fiebre de origen nosocomial.

En cuanto a los cambios producidos en las últimas dos décadas en las características de los pacientes con bacteriemias por *E. faecalis*, a partir de la comparación de la serie actual con una cohorte histórica (2009 vs 1990), los cambios encontrados más significativos han sido: aumento de la edad media de los

pacientes (49% mayor de 60 años en la serie histórica *versus* 64% en la serie actual), mejor pronóstico de la enfermedad de base (medido por el índice de McCabe III) y aumento en la frecuencia de las cepas con resistencias de alto nivel a aminoglicósidos. No ha habido cambios en la frecuencia de complicaciones o en la mortalidad. Coincidiendo con lo publicado, la incidencia de la serie histórica (1,9 por mil pacientes ingresados) fue menor que la de la serie actual (2,2 por mil pacientes ingresados). No obstante, el aumento de incidencia observado en nuestro estudio podría deberse a que los pacientes incluidos en la cohorte histórica debían tener al menos dos hemocultivos positivos, mientras que en nuestra serie se incluyeron a todos los pacientes que tenían al menos un hemocultivo positivo. La población de la serie actual es más anciana, quizás debido a los cambios epidemiológicos de la sociedad moderna (prolongación de la esperanza de vida). Este hecho se refleja en el mayor porcentaje de enfermedades crónicas en la serie actual: enfermedad renal, cardiopatías, diabetes mellitus, etc. Es llamativo que a pesar de esto, el pronóstico de la enfermedad de base medido por el índice McCabe fuese peor y de forma significativa en la serie histórica. También en estos años se ha producido un aumento de los pacientes oncológicos y hematológicos, enfermos con mayor riesgo de bacteriemias enterocócicas³⁸, lo que podría explicar que hubiese un mayor número de pacientes ingresados en Servicios médicos en la serie actual con respecto a la serie histórica (mayor porcentaje de enfermos quirúrgicos). El foco más frecuente en ambas series fue el urinario, aunque fue mayor el porcentaje de pacientes con este foco en la serie histórica que en la actual. Esta diferencia fue estadísticamente significativa y esto puede deberse al mayor número de pacientes que se encontraban en UCI o Servicios quirúrgicos en la cohorte histórica (ya que son pacientes que con frecuencia llevan sonda vesical). La mayor representación de pacientes onco-hematológicos en la cohorte actual hace quizá que el foco urinario disminuya en frecuencia respecto al origen intestinal (translocación intestinal y bacteriemia secundaria)⁴⁴. Destaca el alto porcentaje de pacientes que presentaron foco pulmonar en la serie histórica, encontrando está diferencia estadísticamente significativa. Dado lo excepcional de la neumonía enterocócica, consideramos que probablemente hubiese errores de clasificación en la cohorte histórica. En cuanto a los pacientes con foco cutáneo es llamativo el alto porcentaje de casos en la serie histórica (10%) y que tan sólo se haya encontrado un caso en la serie actual. Se ha demostrado que los pacientes que sufren quemaduras presentan un aumento en el riesgo de colonización por enterococo e infección por este microorganismo^{39,40}. Sería alentador pensar que la disminución en el número de pacientes quemados en la serie actual, podría ser reflejo de las mejoras en asepsia y profilaxis antibiótica en nuestro hospital. No se ha podido comparar el porcentaje de pacientes que tuvieron bacteriemia asociada a catéter porque este dato no se recogió en la serie histórica. Es llamativo el aumento de bacteriemias por cepas con RANG y a estreptomycin, que han pasado de ser del 26% al 63%, y del 21% al 59% respectivamente. Este aumento resultó estadísticamente significativo y es congruente con lo publicado

por otros autores³². Respecto a las complicaciones de la bacteriemia por enterococo no se ha podido demostrar en estos años que el porcentaje haya variado de manera significativa; la mortalidad relacionada ha disminuido aunque sin alcanzar significación estadística.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Thiercelin, E. Sur un diplocoque saprophyte del intestine susceptible de devenir pathogene. CR Soc Boil 1899; 5:269-71.
- 2 MacCallum WG., Hastings TW. A case of acute endocarditis caused by *Micrococcus zymogenes* (nov. spec.), with a description of the microorganism. J Exp Med 1899 4:521-34.
- 3 Fernández Fernández FJ, de la Fuente Aguado J, Rubianes González M., Pérez Fernández S, Alvarez Fernández M, Nodar Germañás A., et al. *Enterococcus faecalis* bacteremia. Rev Clin Esp 2004; 204: 241.
- 4 Peng MY, Young TG, Yang CH, Chou MY. Enterococcal bacteremia in a medical center. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 1994; 54: 306-11.
- 5 Poh CH, Oh HM, Tan AL. Epidemiology and clinical outcome of enterococcal bacteraemia in an acute care hospital. J Infect 2006; 52: 383-6.
- 6 Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, Voorhis J Van, Nathan C et al. The role of colonization pressure in the spread of vancomycin-resistant enterococci. Arch Intern Med 1998; 158:1127-32.
- 7 Zervos MJ, Terpenning MS, Schaberg DR, Therasse PM, Medendorp SV, and Kauffman CA. High-level aminoglycoside resistant enterococci: colonization of nursing home and acute care hospital patients. Arch Intern Med 1987; 147:1591-4.
- 8 Chenoweth CE, Bradley SF, Terpenning MS, Zarins LT, Ramsey MA, Schaberg DR et al. Colonization and transmission of high level gentamicin-resistant enterococci in a long term care facility. Infect Control Hosp Epidemiol 1994; 15:703-9.
- 9 Gómez J, Baños V, Sempere M, Ruiz J, Cano A, Canteras M, et al. Bacteriemia por *Enterococcus faecalis*. Med Clin (Barc) 1991; 9:133-6.
- 10 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40:373-83.
- 11 Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP et al. Health care-associated blood-stream infections in adults: a reason to change the accepted definitions of community-acquired bacteremia. Ann Intern Med 2002; 137:791-7.
- 12 Garnes JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. Am J Infect Control 1988;16:128-40.
- 13 Sanchez Carabaña P, Ramos Martinez A, Asensio-Vegas A, Garcia Navarro MJ, Malinares R. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por bacteriemia en la comunidad. Ann Med Interna 2006; 23:66-72.
- 14 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; 74:191-200.

- 15 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; 29:107-14.
- 16 Caballero-Granado FJ, Baecerril B, Cuberos L, Bernabeu M, Cisneros JM and Pachón J. Attributable mortality rate and duration of hospital stay associated with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 32:587-94.
- 17 Velasco Arribas M, Barrena Puerta R, Asenjo Mota A, Valverde Cánovas JF, Delgado-Irbarren, Losa García JE. Risk factors for extended spectrum betalactamase producer *E. coli* bacteremia from urinary origin. *Med Clin (Barc)* 2010; 134: 392-5.
- 18 Martínez-Odrizola P, Muñoz- Sánchez J, Gutierrez-Macias A, Arriola-Martínez 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; 25:503-7.
- 19 Maki DG, Agger WA. Enterococcal bacteremia: clinical features, the risk of endocarditis and management. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67:248-69.
- 20 Bergman R, Tjan DHT, Schouten MA, Haas LEM, Zanten ARH. Pleural *Enterococcus faecalis* empyema: An Unusual Case. *Infection* 2009; 37:56-9.
- 21 Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M and Jensens JUS. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microb and Infect* 2011; 17:1078-83.
- 22 Fariñas MC, Torres C. Enterococo ¿un patógeno emergente? *Enf Inf Microbiol Clin* 2007; 25:500-7.
- 23 Gómez-Gil R, Romero-Gómea MD, García-Arias A, UbedaMG, Busselo MS, Cisterna R et al. Nosocomial outbreak of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* infection in a tertiary care hospital. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65:175-9.
- 24 Concia E, Azzini A. Treating bacteremia in critical patients: a long course of combined antimicrobial therapy or a short course with a single antibiotic? *Minerva Antestesiol* 2008; 74:153-4.
- 25 Corey GR, Stryjewski ME, Everts RJ. Short course therapy for bloodstream infections in immunocompetent adults. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 47-51.
- 26 Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cisneros JM, Cuberos L, Moeno I, Pachón J. Case-control study of risk factors for the development of enterococcal bacteraemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:83-90.
- 27 Hee-Chang Jang, Shinwon Lee, Kyoung-Ho Song, Jae Hyun Jeon, Wan Beom Park, Sang-Won Park 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; 25:3-8.
- 28 Noskin GA, Till M, Patterson BK, Clarke JT, Warren JR. High level gentamicin resistance in *Enterococcus faecalis* bacteremia. *J Infect Dis* 1991; 164:1212-5.
- 29 Anderson DJ, Olaison L, McDonald JR, Miró Jm, Hoen B, Selton-Suty C, et al. Enterococcal prosthetic valve infective endocarditis: report of 45 episodes from the International Collaboration on Endocarditis-emerged database. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:665-70.
- 30 Caballero Granado FJ, Cisneros JM, Luque R. The Grupo Andaluz para el estudio de las Enfermedades Infecciosas. Bacteremia *Enterococcus* spp. with and without high level resistance to gentamicin. *J Clin Microbiol* 1998; 36:520-5.
- 31 Zarkin BA, Lilemoe KD, Cameron JL, Effron PN, Magnuson TH, Pitt HA. The triad of *Streptococcus bovis* bacteremia, colonic pathology and liver disease. *Ann Surg*; 211: 786-91
- 32 Watanakunakorn, C., and R. Patel. Comparison patients with enterococcal bacteremia due to strains with and without high-level resistance to gentamicin. *Clin Infect Dis* 1993; 17:74-8.
- 33 Wells VD, Wong ES, Murray BE, Coudron PE, Williams DS, Markowitz SM. Infections due to betalactamase producing, high level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Ann Intern Med* 1992 116; 285-92.
- 34 García-Hernández A., García-Vázquez E, Gómez Gómez J, Canteras M, Hernández Torres A, Ruiz Gómez J. Predictive factors of ESBL versus non- ESBL *Escherichia coli* bacteraemia and influence of resistance on the mortality of the patients 2011. *Med Clin (Barc)*; 136:56-60.
- 35 Viganí A.G., Macedo de Oliveira A., Bratfich O. J., Stucchi R.S.B. and Moretti M.L. Clinical, epidemiological, and microbiological characteristics of bacteremia caused by high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Braz J Med Biol Res* 2008; 41:890-5.
- 36 Huycke MM; Spiegel CA, Glimore MS. Bacteremia caused by hemolytic, high-level genamicin resistant *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1001; 35:1626-34.
- 37 Fernandez-Guerrero ML, Herrero L, Bekkver M, Gadea I, Roblas RF, de Górgolas M. Nosocomial enterococcal endocarditis: a serious hazard for hospitalized patients with enterococcal bacteraemia. *J Intern Med* 2002; 252:510-5.
- 38 Mikulska M, Del Bono V, Prinapori R, Boni L Raiola AM and Gualandi F et al. Risk factor for enterococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 505-12.
- 39 Altoparlak U, Koca O, Ozkurt Z, Akcay MN. Incidence and risk factor of vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization in burn unit patients. *Burns* 2011; 37:49-53.
- 40 Law EJ, Blecher K, Still Jm. Enterococcal infections as a cause of mortality and morbidity in patients with burns. *J Burn Care Rehabil* 1994; 15:236-9.