Universidad Nacional Autónoma de México

Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

Tesis para obtener la especialidad en

Infectología

Bacteremia por *Enterococcus spp* en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán: caracterización por especie y sensibilidad

Alumno:

Uri Torruco García
Residente de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Tutor:

Dr. Guillermo Ruiz-Palacios y Santos
Jefe de departamento de Infectología del INCMNSZ

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A mi madre,
quien supo ser la criba a través de la cual
todas las cosas buenas pasan.
A la multitud que ha vertido cosas buenas en mi vida

Índice

I. Marco teórico 4
1. Introducción 4
2. Microbiología del género Enteroccus 4
3. Mecanismos de resistencia a la vancomicina 5
4. Otros mecanismos de virulencia 7
5. Epidemiología global de la resistencia de *Enterococcus* a la vancomicina 8
6. Expansión global de complejos clonales de *Enterococcus faecium* 9
7. Análisis de las bacteremias 10
a. Caracterización de la población con bacteremia por *Enterococcus* resistente a vancomicina 11
b. Mortalidad atribuible de la resistencia a la vancomicina en bacteremias por *Enterococcus* 12
c. Bacteremias por *Enterococcus* resistente a vancomicina, el papel de la especie 14

II. Planteamiento del problema 16

III. Justificación 17

IV. Hipótesis 17

V. Objetivos 18

VI. Material y métodos 18
1. Revisión de datos en expedientes 18
2. Definición de variables 19
3. Métodos estadísticos 19

VII. Resultados 19
1. Descripción demográfica 19
2. Mortalidad 21
3. Uso de antibióticos 26
4. Estancia hospitalaria 27
5. Perfil de resistencia de los aislados 28
6. Exposición a los antibióticos antes de la bacteremia 29
7. Análisis multivariado de riesgo de muerte 29

VIII. Discusión 30

IX. Conclusiones 33

X. Referencias bibliográficas 34

XI. Firmas de aceptación 37

I.-Marco teórico

1.-Introducción

En 1988 se describieron las primeras infecciones causadas por *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina[1] (ERV). Era un grupo heterogéneo de pacientes donde predominaban los que tenían catéter a permanencia para hemodiálisis, que recibían manejo semanal con vancomicina intravenosa para prevenir infección relacionada a catéter. La relación con el uso de vancomicina fue obvia y la restricción del uso del antibiótico fue muy importante para disminuir y abatir finalmente el brote. Desde entonces, a lo largo del mundo se empezaron a describir casos de infecciones causadas por estos microorganismos. En Estados Unidos de América (EUA) la aparición del microorganismo marcó un hito en las infecciones nosocomiales, ya que para aquellas fechas (1989) las opciones terapéuticas eran pocas.

Actualmente en todos los continentes se ha descrito la presencia de ERV. Se tiene una descripción amplia de los factores predisponentes a infecciones por este microorganismo, los mecanismos de resistencia han sido dilucidados y se han normado conductas para prevenir su propagación y facilitar su control. Hay más de una opción terapéutica contra el microorganismo actualmente, sin embargo, los casos siguen ocurriendo y muchas características de la naturaleza de la infección han cambiado.

El microorganismo se encuentra en la lista de los agentes infecciosos que tienen más resistencia a fármacos, el conocimiento del espectro de enfermedades que produce nos permitirá hacerle frente.

A lo largo de esta tesis se describirán las características generales del microorganismo, sus factores de virulencia, los adaptativos, se hace un análisis de su expansión mundial y se describe la utilidad del análisis de las bacteremias, con la intención de delimitar con claridad el motivo de este estudio, para finalmente ir al cuerpo de la investigación que corresponde a la caracterización de las bacteremias en el Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INCMNSZ) y el análisis diferencial de cada especie de *Enterococcus* spp.

2.-Microbiología del género *Enterococcus spp*

Los enterococos son cocos grampositivos que, de manera típica, vistos al microscopio óptico, son lanceolados, con agrupación en diplococos o cadenas cortas; son anaerobios facultativos, cuyo hábitat es el tubo digestivo (representan el 1% de la flora normal) y en algunas ocasiones la boca[2]. Inicialmente fueron caracterizados por Lancefield, basándose en los antígenos de su pared. Una vez que se identificó el espectro clínico de enfermedades que provocaban, se determinó definirlos como un género aparte: *Enterococcus* spp.

El género *Enterococcus* spp comprende muchas especies, varias de ellas se han considerado patógenas en el ser humano, pero las de mayor importancia, que suelen causar más del 90% de los eventos clínicos, son la *E. faecalis* y la *E. faecium* (tabla 1).

Tabla 1: Enterococos patógenos en el hombre

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

De manera genérica, todos los enterococos son incapaces de realizar la reacción de la catalasa, crecen en agar sangre de carnero, toleran crecer en bilis al 40% y en esas circunstancias hidrolizar la esculina; además, pueden crecer en NaCl a 6.5%. Al crecer la colonia en agar sangre de carnero se ve de color blanco grisáceo, con bordes bien definidos, pequeña y lisa; la especie *E. faecium* suele tener hemólisis alfa, aunque no representa una regla.

Para diferenciarlos de los demás microorganismos del grupo D es necesario realizar pruebas bioquímicas[1, 3]. En este grupo de pruebas bioquímicas que se realizan, la pirronidonilarilamidasa (PYR) es la más característica, dado que es poco probable que sea positiva en los demás microorganismos (tabla 2).

Tabla 2: Pruebas bioquímicas de Estreptococos del grupo D clínicamente relevantes

Género	Características fenotípicas									
	VAN	Gas	BE	PYR	LAP	NaCl	10°C	45°C	Hemólisis	Lancefield
Enterococcus spp	R/S	--	++	++	++	++	++	++	γ/α	D
Leuconostoc spp	R	++	++	--	--	+	-	-	γ/α	Ninguno
Grupo Streptococcus bovis	S	--	++	--	++	--	-	++	γ/α	D

VAN: Vancomicina, Gas: producción de gas en Agar MRS, BE: hidrólisis de esculina en presencia de bilis, PYR: producción de pirrolidonilarilamidasa, LAP: producción de leucina aminopeptidasa, NaCl: crecimiento en medio con NACL al 6.5%, 10^0C y 45^0C es crecimiento a esa temperatura, Hemólisis: hemólisis en agar sangre de cordero.

Dado que la resistencia, por ende la patogenicidad, entre otras características, varían según la especie, es necesario lograr la identificación con la mayor precisión posible. Puede conocerse con exactitud la especie con pruebas bioquímicas convencionales, sistemas automatizados (v.gr., VITEK2, API) o bien reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés, *polymerase chain reaction*) para identificación de los genes *ace* y *ddl*. De los métodos mencionados, sin duda la especiación por PCR es más confiable, pero hacerlo de manera rutinaria con aislados clínicos es definitivamente muy poco práctico. Por lo tanto, si las características generales de la colonia y las pruebas bioquímicas orientan, el método automático no deja dudas, la caracterización genómica está por demás. En el plano de investigación sin embargo, el PCR es un método muy utilizado.

3.-Mecanismos de resistencia a vancomicina

En las primeras descripciones de los enterococos, su papel patógeno en la mayoría de los casos era subestimado y se consideraba un microorganismo sin relevancia clínica, con poca virulencia. A lo largo del tiempo, el género enterococo fue cobrando relevancia, sobre todo los aislados hospitalarios por su gran capacidad de acumular factores de resistencia a los antibióticos.

La resistencia a los fármacos antibióticos puede ser definida según su origen en intrínseca y adquirida. La intrínseca se refiere a las características nativas del microorganismo para resistir algún antibiótico en particular. La adquirida generalmente es una que no se encontraba en el microorganismo antes de la exposición al fármaco, es decir, es la que se desarrolla a partir de la exposición continuada al medicamento (no tiene que ser necesariamente en un solo paciente ni en un periodo corto) o bien por asimilación de características propias de otros microorganismos.

Dentro de los mecanismos de resistencia intrínsecos de los enterococos está la ausencia de proteínas fijadoras de penicilinas, lo cual los hace muy poco susceptibles al tratamiento con este tipo de fármacos, al menos como monoterapia[5].

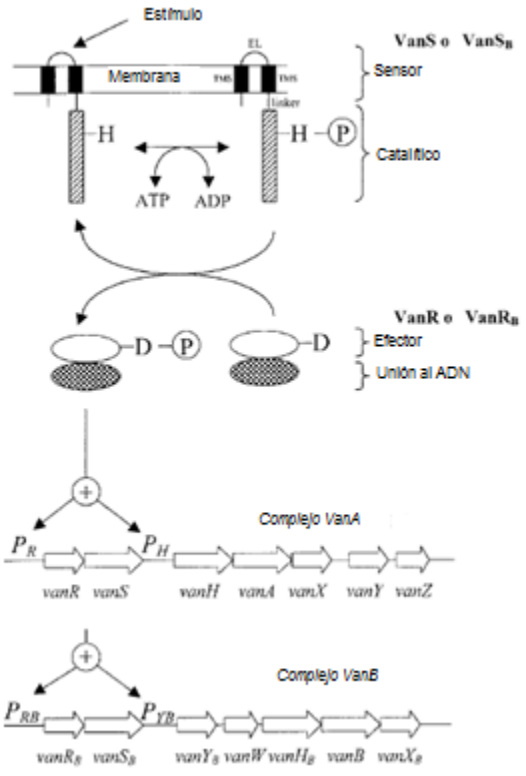
Los mecanismos de resistencia extrínsecos han sido motivo de amplia investigación, no todos ellos sino los que explican la resistencia a la vancomicina. En 1998 se describió por primera vez que la resistencia a la vancomicina era contenida en un plásmido[6], lo cual para fines de patogenia explicaba que era una pequeña porción del genoma la responsable de la resistencia, un área de carácter móvil y transmisible entre cepas, con serias implicaciones para su posterior diseminación.

A lo largo de los siguientes años se dilucidó el mecanismo de la resistencia. El principio fundamental consiste en cambiar la configuración de la pared celular, de una pared constituida por peptidoglicano cuyos residuos se unen por enlaces D-ala-D-ala, a una pared de peptidoglicano constituida por residuos unidos por enlaces D-ala-D-lac[6].

La vancomicina generalmente tiene gran afinidad por los residuos D-ala-D-ala, por lo cual la síntesis de la pared resulta interrumpida una vez que se une a ellos; pero al cambiar la configuración de los enlaces, la vancomicina pierde afinidad casi de manera absoluta, con lo que el microorganismo se vuelve resistente[7]. El primer grupo de genes responsable de esta resistencia se denominó *vanA*. Aparte de los genes *vanA* y *vanB*, otros genes que en los *Enterococcus* dan resistencia a la vancomicina: *vanC*, *vanD*, *vanE*, *vanG* y son privativos de especies mucho menos virulentas.

Cuando en la literatura mundial se describe la resistencia a la vancomicina de manera genérica, se acepta que se habla de genes *VanA* y *VanB*, dejando de lado los demás mecanismos de resistencia.

Figura 1: complejo VanA y VanB



La regulación de la resistencia producida por *VanA* y *VanB* es un proceso muy complejo que involucra varios pasos en el espectro, comprendido desde la sensibilidad hasta la resistencia. Se describen brevemente a continuación (figura 1):

a).-*Recepción y transducción de la señal*: Adosada a la pared celular existen unas proteínas llamadas Van-S o Van-S_B, que son sensores de la destrucción celular (el estímulo puede ser la vancomicina directamente, entre otros aún por dilucidarse). Una vez que detectan la destrucción de los residuos de peptidoglicano, dichas proteínas

se fosforilan y transmiten la señal a un receptor citoplásmico.
b).- *Amplificación de la señal, traducción nuclear*: La proteína citoplásmica Van-R detecta la fosforilación de Van-S, la cual transduce la señal al núcleo, donde estimula la traducción de los demás genes del complejo *vanA*. A su vez, la misma proteína Van-R tiene retroalimentación positiva sobre el receptor fosforilado, de forma que se amplifica la señal inicial.
c).- *Traducción de la ligasa:* El receptor nuclear que se estimula es el Van-H o Van-Y, quienes finalmente promueven la síntesis de una enzima ligasa VanA o Van-B, las cuales catalizarán la reacción de los residuos D-lac para finalmente cambiar la configuración de la pared, hacerla resistente al antibiótico.
La maquinaria de los complejos *vanA* y *vanB* difiere muy poco. El complejo *vanB* confiere resistencia a la vancomicina pero no a la teicoplanina. A nivel del receptor la teicoplanina no resulta estímulo suficiente para desencadenar las reacciones ya descritas, sin embargo, a lo largo del tratamiento con este fármaco la vía resulta inducida por estímulos diferentes, de ahí que a pesar de coexistir la resistencia a la vancomicina y la sensibilidad a la teicoplanina, prescribir teicoplanina para un paciente con enterococo resistente a la vancomicina es una medida inadecuada para erradicar la infección. Se puede decir que los enterococos con el complejo de resistencia *vanB* son sensibles a teicoplanina pero con resistencia inducible a ella.
Los genes del complejo *vanC* son constitutivos de algunas especies; de ellas, las más representativas son *E. casseliflavus* y *E. gallinarum.* Estas especies rara vez causan infecciones; cuando lo hacen, los pacientes son inmunocomprometidos, y cuando ocurren en pacientes inmunocompetentes se consideran de baja virulencia. La resistencia a la vancomicina conferida por *Van-C* sólo aumenta la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI) a la vancomicina; también es inducible por teicoplanina, pero de cualquier forma, si el microorganismo es resistente a ampicilina, la terapéutica recomendada es linezolide.
El género *Enterococcus* presenta, además de la resistencia a la vancomicina, numerosos mecanismos de resistencia a distintos antibióticos, de manera que también puede presentar resistencia a las quinolonas, aminoglucósidos, penicilinas, trimetroprim/sulfametoxazol, etc; mecanismo que han ido adquiriendo de especies bacterianas distintas.
Dado el enorme impacto epidemiológico de la resistencia a la vancomicina, se han dejado de lado los demás factores de resistencia para concentrarnos en particularidades de las especies más patógenas *E. faecium* y *E. faecalis*.

4.-Otros factores de virulencia

La resistencia a los antibióticos es ciertamente el factor que explica gran parte de la morbilidad causada por el género *Enterococcus* spp, pero no es la única. Existen múltiples factores de virulencia que le permiten prevalecer en su competitivo hábitat[8].
El factor más importante es la formación de biopelícula, que es la capacidad de algunos microorganismos de adherirse a las superficies en grandes complejos de bacterias y matriz extracelular, en un estado de replicación bacteriana o metabolismo disminuidos, una suerte de "ciudad" poblada por bacterias en periodo latente de crecimiento. Esto les da varias ventajas, pero en particular resaltan dos muy importantes, la primera es que la penetración de antibióticos en estas áreas inanimadas es muy mala; la segunda es que la mayoría de los antibióticos ejerce su efecto sobre los microorganismos que se reproducen, por lo tanto, los pocos antibióticos que penetran la

biopelícula no tienen actividad en bacterias en estado latente[9]. Esta característica resulta importante para el microorganismo en su hábitat, pero también explica su papel en infecciones relacionadas con catéteres, sondas, material de curación, prótesis y todo dispositivo externo que esté en contacto con zonas estériles del paciente. El gen que se ha implicado como el responsable más probable de la capacidad de *E. faecium* y *E. faecalis* para formar biopelícula es el *esp* aunque existen al menos dos genes más que pudieran estar implicados en esta propiedad (*bop, bee*). Todos los autores coinciden en mencionar que éste es el factor de virulencia más importante del género, después de la resistencia a la vancomicina y actualmente se hacen muchos esfuerzos para dilucidar su funcionamiento.

A su vez, el gen *esp* ha sido implicado en el aumento de la tasa de conjugación con miembros del mismo género y especie, e incluso podría explicar las capacidades crecientes del género para adquirir mecanismos de resistencia originados en especies distintas[10]. En la especie *E. faecium* también se ha visto que la tasa de adquisición de resistencia es una característica que la diferencia de las demás especies; sin embargo la razón de ello no se ha dilucidado aún.

En este punto es importante describir que, de las especies del género, no todas son igualmente virulentas. Tomando solo aquellos microorganismos que tienen resistencia a la vancomicina, aún así existen grandes diferencias de especie en cuanto a tasa de ataque, tipo de pacientes afectados, mortalidad, etc[8]. A lo largo de los últimos años el género se ha posicionado en los primeros lugares como causa de bacteremia hospitalaria, pero dentro del género hubo un cambio en la especie, de ser *E. faecalis* la predominante, hoy día la especie *E. faecium* ha ido tomando su nicho ecológico, de tal forma que casi ha desplazado a *E. faecalis*. Las explicaciones que hasta ahora existen para esa interrogante serán tratadas en subsecuentes secciones.

5.-Epidemiología global de la resistencia de *Enterococcus* spp a la vancomicina

En 1988 se describió por primera vez una serie de pacientes infectados por *Enterococcus* spp totalmente resistentes a la vancomicina. La población afectada eran pacientes que recibían vancomicina de manera profiláctica contra infecciones relacionadas a catéter intravascular. En la descripción de estos casos se puede deducir que estos microorganismos resistentes se expandieron por el ambiente hospitalario, infectando a pacientes de características diferentes a los inicialmente infectados[1]. A lo largo de los meses la literatura fue dando cuenta de la aparición de más casos afectados por *Enterococcus* spp con el mismo espectro de resistencia y, sólo un año después, en EUA se reportaron los primeros casos. En los años siguientes se describieron brotes aislados en diversos hospitales en toda Europa y EUA, donde las medidas de control de infecciones a nivel hospitalario resolvió la mayoría de los brotes, aunque las consecuencias fueron funestas para la población afectada porque para entonces las opciones antibióticas eran ineficaces[4]. Para 1995 los casos de bacteremias por *Enterococcus* spp resistente a la vancomicina seguían aumentando, ocurriendo en brotes en todo EUA, al grado de que desde 1995 se reportó endemia, es decir, estos microorganismos habían encontrado su nicho ecológico a partir del cual gradualmente se habían estado expandiendo. En pocos años muchos países del orbe, en todos los continentes, han hecho patente la endemia de la especie.

Actualmente, en el estudio SENTRY, la tasa reportada de bacteremias con ERV en EUA ha llegado a 17.7% en 2002 y en los aislados de América Latina ha llegado al 5.6%[11.] En un subestudio de esta

misma encuesta, se reporta la resistencia a la vancomicina únicamente en aislados de terapia intensiva, la cual llega al 28%.

Las causas a las que se atribuye la resistencia en aumento del género *Enterococcus* en la mayoría de los países es una combinación de factores que se resumen en: el aumento de los pacientes en riesgo, el aumento del uso de vancomicina, el uso concomitante de antibióticos de amplio espectro y las medidas de control hospitalario nunca instrumentadas o mal ejecutadas, así como el desconocimiento de la epidemiología local, ésto último en los países de tercer mundo.

El caso de Europa es diferente. A principios de la década de 1990 hubo una gran proporción de casos adquiridos en la comunidad, es decir, las bacteremias por ERV eran en su mayoría causadas por cepas que no tenían relación genética con las cepas hospitalarias. La causa de este fenómeno se atribuyó al uso de avoparcina como factor de crecimiento en las aves de corral, cuyas características estructurales son parecidas a la vancomicina[12]. Una vez que la comunidad médica hizo esta observación, se prohibió el uso de avoparcina y los casos del ERV adquirido en la comunidad disminuyeron en la mayoría de los países de la Unión Europea, al grado en que se encuentran ahora, alrededor de un 3% de las bacteremias por *Enterococcus* spp[13].

Actualmente en todo el mundo se han descrito brotes de infecciones hospitalarias por ERV; en algunos países se han podido controlar y en otros se ha establecido endemia. Se han elaborado guías locales e internacionales para controlar la infección en el medio hospitalario.

El análisis de los complejos clonales arroja luz sobre la diseminación mundial del ERV, de lo que se tratará a continuación.

6.-Expansión global de complejos clonales de *Enterococcus faecium*

En los últimos años de la década de 1990 la epidemiología hospitalaria del género *Enterococcus* cambió de tener en la mayoría de los aislados de la especie *E. faecalis* a ser *E. faecium*.

El fenómeno fue inicialmente estudiado tratando de identificar la cepa causante, lo cual se realizó con electroforesis de campos pulsados. Dado que la interpretación de la electroforesis de campos pulsados es complicada de reproducir, ambigua y con escasa concordancia entre centros hospitalarios, no era el estudio ideal para dar seguimiento epidemiológico interhospitalario o entre países. El primer gran avance para ayudar a caracterizar las cepas fue la instrumentación de técnicas de genotipificación. Una de las primeras fue el análisis de Polimorfismos de Longitud de Fragmentos Amplificados (RFLP de las siglas en inglés de *Restriction Fragment Lenght Polymorphism*), con lo que se tuvo una idea de la distribución de los genotipos a través de las especies huésped, incluyendo la humana, encontrando factores en común entre las especies patógenas. El siguiente avance científico para la mejor caracterización de los enterococos, fue la técnica de Tipificación de Secuencia Multilocus (MLST de las siglas en inglés de *Multilocus Secuence Typing*), lo que permitió dilucidar que había no solo características propias de las cepas humanas que las distinguen de las animales, sino que permitió lograr la descripción de un patrón genético especialmente adaptado al ambiente hospitalario.

Recientemente, a través de recombinación y diversificación genética, se ha demostrado la existencia de una meroclona hospitalaria, hoy llamada complejo clonal 17 (CC-17). Esta clona se ha encontrado en EUA, Reino Unido, Australia, Italia, Alemania, Singapur, Corea y Suecia. A la fecha, desde que este complejo fue caracterizado, sólo se han descrito cuatro brotes por clonas diferentes[8].

Habiendo mencionado lo anterior podemos decir que el CC-17 es un complejo altamente adaptado al medio hospitalario. El CC-17 es de manera general resistente a la penicilina, ampicilina y casi siempre es resistente a la vancomicina y aminoglucósidos. Se ha determinado la progresión temporal en cuanto a la adquisición de estos genes de resistencia: la resistencia a la ampicilina fue la primera en presentarse y, al hacer el análisis retrospectivo incluso antes de la emergencia de la resistencia a la vancomicina, se puede inferir que este complejo clonal tiene ya tiempo entre nosotros [14,8]. En la actualidad se ha establecido una forma más sencilla y rápida de tipificación con Análisis de Repeticiones en Tándem de Número Variable Multilocus (MLVA por las siglas en inglés de Multiple-Locus Variable number tandem repeat Analysis), la cual es muy concordante con la MLST pero más barata y técnicamente menos compleja, por lo tanto, más práctica para establecer comparaciones entre centros de investigación[14]

En internet hay una página montada por la universidad de Utretch (Holanda), donde se puede establecer si un ARML dado es correspondiente a la meroclona CC-17, lo que permitirá al usuario tomar las medidas de control correspondientes[14].

Dado que la generación de mecanismos de resistencia a los antibióticos es un proceso evolutivo que tarda muchos años, se infiere que estos mecanismos de resistencia no son generados por el mismo *Enterococcus faecium*, sino adquiridos de manera horizontal a partir de sus pares de otras especies. Se considera que esta característica es una de las que mejor explica la resistencia creciente incluso a nuevas clases de antibióticos[14, 15].

Un estudio llevado a cabo en la universidad de Utrecht, publicado en Enero del 2007 arroja mucha luz para la explicación de las características acumulativas de la resistencia del CC-17. Se escogieron 97 cepas de *E. faecium*, colectadas de aislados ambientales, animales, humanos sanos, humanos enfermos y las propias de brotes, a partir de las cuales se generó una plantilla de genes. Por hibridación genómica comparativa (un método de descripción genética sólo superado por la genotipificación completa de la especie) se construyó un modelo de expresión de genes. Al comparar este modelo con el CC-17, se pudo identificar que alrededor del 13% del genoma altamente específico del CC-17 corresponde a genes de resistencia, es decir, que lo más característico de esta población es la presencia de genes de resistencia a los antibióticos. También, usando la misma tecnología se propone en ese artículo la clasificación del CC-17 como una nueva especie de *Enterococcus faecium* con predilección hospitalaria[16].

En nuestro país no se ha descrito la existencia de este complejo clonal. Ya que el *E. faecium* resistente a vancomicina se ha identificado desde 2005 en nuestro país, resulta necesario determinar si existe el CC-17. Una forma de anticipar su existencia es haciendo una vigilancia de la población resistente a ampicilina y quinolonas, ya que son el fenotipo de resistencia más frecuente. En la encuesta de 2009 de resistencia de aislados de bacteremias hospitalarias del INCMNSZ (resultados no publicados), el 15% de los aislados de *E. faecium* es resistente a ampicilina y el 11% de ellos es sensible a quinolonas, de los cuales 60% son resistentes a vancomicina. Por lo tanto, en nuestro hospital hay una población de *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina (EFRV) que nos hace pensar que es muy probable que exista el CC-17.

7.-Análisis de las bacteremias

Dado que el género *Enterococcus* spp se encuentra en tubo digestivo como comensal, parte de la flora normal, a veces es difícil dilucidar su importancia clínica en infecciones, sobre todo las

polimicrobianas. Existen hasta la fecha muchas escuelas que en el manejo de sepsis abdominal subestiman el papel de este género bacteriano y no dan terapia antibiótica específica contra el microorganismo. En vía biliar, en colangitis primaria, no se le ha podido atribuir papel patógeno. Además de heces, se le puede aislar de boca, zona perineal, axilas, la vía respiratoria de pacientes en ventilación mecánica, entre otros[1-3]. Por lo tanto, analizar únicamente los aislados sin tomar en cuenta el contexto clínico resulta metodológicamente complicado, sobre todo cuando nuestra intención es abarcar grandes poblaciones.

La forma más útil de monitorear las infecciones clínicamente relevantes es con el análisis de las bacteremias, ya que el aislamiento del género *Enterococcus* en hemocultivos nunca deberá ser interpretado como contaminante o colonizante, independientemente del contexto clínico.

El análisis de las bacteremias por ERV comenzó siendo únicamente descriptivo. A lo largo del tiempo, el análisis de los brotes permitió una mejor caracterización de la población afectada y la predispuesta. Podemos decir que la primera fase del estudio de los brotes fue la de investigar quién se enfermaba, con el fin de prevenir que los pacientes en riesgo se enfermaran también[18, 19].

En la segunda fase, se hicieron grandes esfuerzos para determinar si la resistencia a la vancomicina era un factor independiente de mortalidad y el diseño metodológico preferido para estos fines fue el de casos y controles. A la fecha, ésa sigue siendo la pregunta que muchos investigadores tratan de responder[20].

A la luz de los datos vertidos en la sección anterior relacionados con el CC-17, resulta imperativo discernir si *E faecium* y *E. faecalis*, tienen diferencias clínicas de importancia que sustenten su distinta virulencia. Este asunto en particular ha sido investigado muy poco hasta la genotipificación. Actualmente el análisis de las bacteremias se ha centrado en la resistencia a la vancomicina, pero sólo dos estudios [21, 22] han sido diseñados para contestar esta pregunta y ninguno ha llegado a la TSML para establecer las diferencias clínicas entre los distintos genotipos, en especial tomando en cuenta la posibilidad de CC-17.

Se analizan cada uno de los tres puntos señalados en los párrafos anteriores.

a).-Caracterización de la población con bacteremia por *Enterococcus* resistente a vancomicina

El primer artículo que reportó las infecciones causadas por ERV fue a partir de aislamientos en sangre, abscesos abdominales, líquido peritoneal, pleural y bilis. De ellos cerca del 30% eran bacteremias, pero no se hizo mayor descripción de sus características, sólo se hizo énfasis en que todos estos pacientes recibían vancomicina como profilaxis de infección relacionada a catéter de hemodiálisis[1]. Esa vez se hizo la observación de que algunos pacientes infectados tenían el microorganismo en las heces y uno sin infección también.

La primera publicación donde se observó de manera consistente que la colonización predisponía para la infección, bacteremia y muerte, fue de 1994[18]. Un brote hospitalario ocurrido en un hospital de EUA, en una unidad de cuidados oncológicos. En el 13% de los pacientes en la unidad de pacientes oncológicos se detectó colonización por hisopado perianal y 7 de ellos (31%) desarrollaron bacteremia de manera subsecuente. Todos los pacientes tenían una enfermedad neoplásica, la mayor parte de ellas hematológica, recibían o habían recibido recientemente quimioterapia, habían tenido o tenían neutropenia y la mortalidad asociada a la bacteremia fue del 42%. Ya que los pacientes del brote eran sólo 7, el análisis de datos y búsqueda de factores de riesgo no pudo ser realizado.

En 1999 se publicó un estudio cuya intención era describir la ocurrencia de neumonías nosocomiales, pero arrojó mucha luz al respecto de la colonización por ERV[18]. El estudio consistía en la toma de hisopados perirrectales a todos los pacientes hospitalizados en terapia intensiva y la comparación de maniobras de profilaxis de sangrado de tubo digestivo para correlacionarlas con las neumonías relacionadas a ventilador. Ahí se detectó un 16% de pacientes colonizados por ERV, de los cuales la mitad lo tenía desde el inicio del estudio, la otra mitad lo adquirió en días subsecuentes. Como factores de riesgo asociados a la colonización se describieron como estadísticamente significativos la neutropenia, estancia prolongada en terapia intensiva, inmunosupresión de cualquier tipo y gastos médicos globales elevados. En ese estudio no hubo bacteremias.

A lo largo de los años se volvió rutinario en estudios prospectivos el agregar un apartado donde se hablara de colonización, incluyendo tomas no sólo de zona perirrectal sino alrededor de catéteres, zonas discontinuas de la piel, mucosas, estomas, etc. De manera general el riesgo para desarrollo de bacteremia en un paciente colonizado se logró calcular en el rango del 4-25%[18-23].

Vale la pena describir un estudio retrospectivo[23], de casos y controles, relativamente reciente (publicado en 2008) que condensa casi todos los factores mencionados, donde se intenta establecer una correlación no sólo entre colonización y bacteremia, sino entre colonización y mortalidad. Ya que en el hospital del mencionado estudio se hace vigilancia activa con cultivos para determinar colonización por ERV desde 2001, se revisaron de manera retrospectiva los pacientes con colonización y bacteremia, se determinó la mortalidad asociada con ambas condiciones y se comparó con un grupo control de pacientes colonizados que nunca desarrollaron bacteremia. El 4% de los pacientes con colonización tuvo bacteremia y los factores predisponentes que resultaron significativos para la colonización fueron: hospitalización previa en una estancia de cuidados prolongados, uso de vancomicina e infección en un sitio diferente al cultivo por protocolo. Los factores que predispusieron para la muerte en pacientes colonizados fueron únicamente la bacteremia y el uso previo de inmunosupresores.

Existen muchos otros factores descritos en varios artículos de manera no tan consistente. De ellos la ventilación mecánica invasiva y la enfermedad hepatobiliar son mencionados varias ocasiones, tanto como para ser considerados en la mayoría de las revisiones.

A manera de resumen, para que los pacientes se colonicen y su riesgo de morir aumente con ERV es necesario estar en un ambiente donde el microorganismo sea endémico o haya un brote, que el paciente esté en inmunosupresión y el uso de antibióticos permita el predominio del género.

La colonización per se acarrea el riesgo de morir, aunque sólo un estudio fue diseñado en esa dirección como para hacer conclusiones firmes. Ese punto en particular será abordado en la siguiente sección.

b).-Mortalidad atribuible de la resistencia a la vancomicina en bacteremias por *Enterococcus*

Muchos estudios se han hecho para determinar si la resistencia de los enterococos a la vancomicina conlleva mayor mortalidad, comparándola con los enterococos que no la tienen.

El primer artículo publicado en el que, de manera firme se valora la mortalidad atribuible a la resistencia a la vancomicina aparece publicado en 1996, donde la mortalidad de los pacientes infectados con ERV es del 57%, comparada con 35% de los que tenían enterococos sensible a vancomicina (ESV)[24].

De inmediato entró en el debate si la mortalidad atribuible a la infección era propia de la enfermedad de base de quien se infecta por ERV, o era el ERV el causante de la muerte, es decir, la mortalidad atribuible a la infección[25]. Para probar este último punto se han hecho grandes esfuerzos durante los últimos 15 años, de tal modo que se pudo compilar una gran cantidad de información de muchas partes del mundo[26].

El diseño de casi todos los estudios que tratan de establecer la morbimortalidad por ERV comparado con el ESV, ha sido de casos y controles. La descripción de los casos siempre se refiere a pacientes inmunosuprimidos, con uso amplio de antibióticos, neutropenia, enfermedades hematológicas, transplante de médula ósea o bien de órganos sólidos, hospitalizados en terapia intensiva, gravemente enfermos, en hospitales con endemia.

En 2003 el equipo de la Dra. Salgado, de EUA, realizó un metaanálisis de estudios que reportaban la comparación de bacteremias por ERV contra ESV, su morbilidad, mortalidad y costos. Trece estudios cumplieron los criterios para análisis completo. En los resultados se concluyó que los costos y el tiempo de hospitalización (aún corrigiendo para la gravedad del paciente) fueron mayores. La mortalidad atribuible a la bacteremia del ERV comparada con la de ESV fue de 48% vs 19%, de los trece estudios solamente tres corrigieron la mortalidad de los pacientes tomando en cuenta la gravedad y aún así la comparativa fue de una mortalidad de 46% de ERV vs 17% de ESV. Al reportar el análisis multivariado para valorar si la resistencia a la vancomicina resultaba un factor independiente de mortalidad, de los estudios en los que se podía calcular, en cuatro se reportó que no lo era y en cuatro que sí, sin embargo en los estudios donde no se detectó, el poder estadístico de la muestra no fue suficiente, aspecto que sí lo era en los cuatro estudios cuyos resultados señalaron la resistencia como un factor de riesgo independiente de mortalidad. En un metaanálisis subsecuente, publicado en el 2005, las conclusiones fueron las mismas, con un número de estudios elegibles muy parecido[27]. También se hizo el señalamiento de que los estudios con mayor poder estadístico, mejor diseño metodológico y mayores tamaños de muestra fueron los que mostraron mayor morbimortalidad relacionada con el ERV en relación a la señalada para el ESV.

Vale comentar al respecto de estos hallazgos que la forma de definir mortalidad atribuible en todos estos estudios fue subjetiva, comparando el punto de vista de dos o más clínicos con acceso a los datos de los pacientes que murieron. Otro aspecto que es pertinente comentar es que en ninguno de los estudios el manejo antibiótico que recibieron los pacientes con ERV era el adecuado para abatir el microorganismo, lo cual podría explicar en gran parte su letalidad.

En 2008 y en 2009 se publicaron dos estudios [28, 29] donde se valoró el impacto de la terapia específica (con antibióticos activos) y adecuada (antes de 72 hrs) contra ERV, entre pacientes que la recibieron y los que no. En suma, en ambos estudios reportaron que la terapia específica ni la adecuada tenían impacto en la sobrevida y que sólo resultaron significativos el índice de APACHE y la presencia de choque séptico al diagnóstico. Es probable que estos dos estudios, con resultados en el mismo sentido, no den la suficiente evidencia (entre otras razones, porque los tamaños de muestra son pequeños, no se usaron casos con bacteremia mixta, etc.) que se requiere para concluir que la resistencia a la vancomicina ni al tratamiento son tan importantes como las características del paciente, pero despiertan mucho interés al considerar otros factores relevantes como la comorbilidad, especie de microorganismo y otros factores relevantes.

En conclusión podemos decir que la resistencia a la vancomicina en el género *Enterococcus* incide en la mortalidad y pierde relevancia si el paciente recibe terapia activa, pero existen otros factores a considerar aparte de la resistencia a la vancomicina, tales como las comorbilidades de los pacientes

o su estado general al momento del episodio. También debe tomarse en cuenta que en lo publicado hay una gran heterogeneidad metodológica que nos alerta a la hora de juzgar los resultados como un solo cuerpo de conocimiento.

c).-Bacteremias por *Enterococcus* resistente a vancomicina, el papel de la especie

En cuanto a este capítulo en particular, hay muy poco escrito. Al parecer no ha sido tan relevante en la literatura como la preocupante incidencia de resistencia a la vancomicina, sin embargo, en el momento histórico en que la mayoría de la literatura se produjo, era muy justificada la atención. Ahora que tenemos alternativas terapéuticas confiables contra los ERV podemos dirigir nuestra atención a fenómenos biológicos que también son relevantes, como el valor que tiene la especie en la morbimortalidad.

A esta discusión se agregan los hallazgos ya comentados, de un complejo clonal de *Enterococcus faecium* (el 17) que tiene una virulencia muy característica, la cual sólo con los métodos actuales se ha podido determinar. Por lo tanto, vale la pena analizar los hallazgos históricos publicados a la luz de la posibilidad de que la resistencia a la vancomicina sea incluso tan relevante como la especie o incluso su complejo clonal. A ese respecto no se ha establecido aún la correlación de este complejo clonal o alguno en particular, con marcadores de morbimortalidad tan investigados y finos como los que se han establecido para la resistencia a la vancomicina.

En la literatura el primer estudio que plantea los cuestionamientos vertidos en este apartado fue publicado en 1997[30], donde se comparan 54 pacientes con bacteremia por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina (EFRV) con 48 pacientes con *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina (EFSV). Las diferencias de mortalidad fueron claras, de 57% vs 35% comparando EFRV con EFSV respectivamente. Es importante hacer notar que en ese estudio casi todos los pacientes tenían como factor comórbido el transplante hepático, con la inmunosupresión habitual y no había buenas alternativas terapéuticas a la vancomicina, es decir, existía un grupo de pacientes muy susceptible, con terapéutica inadecuada. De cualquier modo en términos generales la mortalidad, aún en el grupo de EFSV, era muy alta, propia de un grupo de esas características.

Muchos años tuvieron que pasar para que alguien más se hiciera las mismas preguntas planteadas al principio de este capítulo, hasta que en 2007[31] se publicó un estudio de casos y controles donde se compararon 16 pacientes con bacteremia por *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina (EFaecaRV) con 32 pacientes con EFRV. El estudio fue llevado a cabo en un hospital que atiende pacientes hematológicos, por lo tanto la gran mayoría de los casos y controles tenían neutropenia grave y fiebre. En estos pacientes había además varias diferencias basales donde los afectados por bacteremia por EFRV tenían mayor tiempo de estancia hospitalaria, uso de antibióticos, mortalidad, comparados con los afectados por EFaecaRV. En el análisis multivariado sólo la bacteremia por EFRV y la insuficiencia renal aguda resultaron significativos, es decir, dentro de los pacientes afectados por *Enterococcus* resistente a vancomicina, la infección por la especie *faecium* tiene mayor mortalidad; en cuanto a la insuficiencia renal, son innumerables los reportes de su efecto sobre la mortalidad de los pacientes hospitalizados.

Ya en la época de la endemia por ERV, no hay estudios metodológicamente diseñados para responder las preguntas que estudios como los dos previamente descritos intentan responder. Baste decir que en las cohortes históricas hay alguna pista más que podría explicar el efecto de la especie sobre la virulencia y la morbimortalidad.

En 1995[32] se publicó un estudio del análisis de la adquisición de bacteremias por *Enterococcus*, su desenlace clínico, tomando en cuenta la especie; preocupación que surgió a raíz del aumento de la prevalencia de *Enterococcus faecium* como patógeno hospitalario en relación a la especie *faecalis*. Sorprende que, desde la descripción clínica de los pacientes con bacteremias por *Enterococcus faecium* el grupo de pacientes es el mismo que en los pacientes descritos por EFRV (pacientes con neoplasias, neutropenia, larga estancia hospitalaria, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, uso amplio de antibióticos), lo cual no se replica en los afectados por *Enterococcus faecalis*. La mortalidad de los afectados por *Enterococcus faecium* fue del 50%, aunque para entonces la vancomicina había probado su valía terapéutica en esos casos. La presencia de choque séptico, el índice de severidad clínica arriba de cinco, predecían la muerte en pacientes infectados por *faecium*.
Estudios que hacen la distinción clínica entre *faecalis* y *faecium* sensibles son varios, pero éste es de los más relevantes porque resalta las grandes similitudes de los grupos afectados antes y después de la resistencia a la vancomicina. De manera más reciente, el grupo holandés que ha estudiado a profundidad el EFRV complejo clonal 17, se ha atrevido a sugerir que, dado el fenotipo de resistencia (resistente a quinolonas y ampicilina) del *Enterococcus faecium* que desplazó al *faecalis* en EUA en la década de 1990, es en realidad el CC-17 que aún no adquiría la resistencia a la vancomicina (es menester recordar que no todos los miembros del CC-17 son resistentes a vancomicina).
Para resumir los hallazgos en la literatura del rol de la especie de *Enterococcus* con su patogenia, se anexa una tabla (tabla 1). En la primera fila se asienta lo primero que se comprobó, que la infección por la especie *faecium* es más virulenta que la *faecalis*, sin existir resistencia a la vancomicina. En la segunda fila se asienta que la resistencia a la vancomicina sin tomar en cuenta la especie, conlleva mayor virulencia, lo cual, en términos metodológicos puede estar sesgado ante el hallazgo previamente descrito. En la tercera se comparan las especies, ambas resistentes a vancomicina y las mismas diferencias de virulencia quedan evidenciadas que cuando no había resistencia a vancomicina, aunque obviamente, los grupos no son equivalentes porque se hicieron en diferentes hospitales, individuos en riesgo diferentes, metodología de recopilación de la información distinta, etc. En la siguiente fila se describe el estudio que compara *faecium* con resistencia a vancomicina con el *faecium* que no la tiene y la mayor virulencia del resistente a la vancomicina es evidente, pero no sabemos el papel que en esta circunstancia jugó el que ninguno de los pacientes del grupo resistente a vancomicina recibió terapéutica específica. En circunstancias ideales deberíamos tener un estudio que involucrara la comparación de los cuatro grupos, es decir, *Enterococcus faecalis* sensible y resistente a vancomicina, *Enterococcus faecium* sensible y resistente a vancomicina; además que los pacientes afectados con las especies resistentes deberían recibir manejo específico, activo. Sólo en esas circunstancias, con el mismo rigor metodológico, se establecería con mayor claridad el verdadero papel de la especie y su peso, comparándolo con la resistencia a vancomicina, estado de gravedad, choque al momento de la bacteremia y otros factores previamente comprobados.
En nuestro hospital se puede llevar a cabo un estudio con la mayoría de esas características; el único aspecto negativo a considerar es la ausencia de bacteremias por *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina en la historia de nuestro Instituto.

Tabla 1: Diagrama del tipo de análisis de bacteremias en relación a la especie

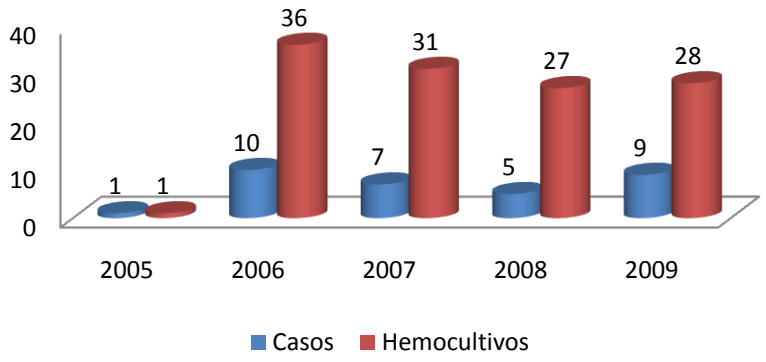
Enterococcus faecium		*Enterococcus faecalis*		Evidencia
Sensible a vancomicina	Resistente a vancomicina	Sensible a vancomicina	Resistente a vancomicina	
+		+		Varios estudios
+	+	+	+	Varios estudios
	+		+	Un estudio
+	+			Un estudio
+	+	+	+	Estudio Ideal
+	+	+		Propuesta

II.-Planteamiento del problema

En el INCMNSZ, el género *Enterococcus*, de ser la séptima causa de bacteremia hospitalaria en 2007, en 2009 es la quinta, lo cual pone en relevancia su papel como patógeno hospitalario creciente.

En 2005 apareció el primer caso de bacteremia por *E. faecium* resistente a vancomicina (EFRV) en el INCMNSZ[33], desde entonces el microorganismo aparentemente ha establecido endemia en nuestro hospital (tabla 2). Desde que apareció la resistencia a la vancomicina en nuestro hospital el 55% de los *Enterococcus faecium* aislados en hemocultivos, es sensible.

Tabla 2: Bacteremias por EFRV en el INCMNSZ



Las implicaciones que tiene la presencia de este agente son muchas, pero sobre todo, la escalada de antibióticos que debe iniciarse ante la sospecha de esta infección. El uso de nuevos fármacos contra el EFVR selecciona microorganismos cada vez más resistentes, en la literatura. Ya se han descrito casos de EFRV con resistencia a vancomicina y linezolide [34, 35], lo cual deja claro que la sola escalada antibiótica no resuelve el problema de fondo.

Desde la aparición del EFRV en el hospital se han hecho grandes esfuerzos para disminuir su presencia (aislamiento de contacto de pacientes infectados, regulación del uso de vancomicina,

estrechamiento temprano del espectro antibiótico), pero como se ve en la Tabla 2, los casos no han desaparecido.

III.-Justificación

Para combatir la expansión de la resistencia de *Enterococcus* es importante definir las características de las personas afectadas, sus factores de riesgo, evolución clínica, respuesta al tratamiento, probabilidad de que los pacientes sobrevivan, así como la eficacia de las medidas de control que se han instaurado y reflexionar sobre cuáles medidas deben ser reforzadas, desechadas o rediseñadas desde un principio. Dicho de manera clara, es muy importante realizar la caracterización de los casos con resistencia a vancomicina para poder combatirlos mejor y, de ser posible, abatirlos[36].

Controlar los casos de *Enterococcus* resistente a vancomicina tiene implicaciones de alto peso en el control de infecciones hospitalarias. Podría disminuir la mortalidad relacionada con estas bacteremias, el gasto en antibióticos y los días de estancia hospitalaria, así como disminución de la selección de cepas resistentes a antibióticos de amplio espectro usados contra los ERV, entre otros.

IV.-Hipótesis

La probabilidad de muerte asociada a bacteremia por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina es la misma que la que ocurre por *Enterococcus* faecium sensible a vancomicina, corregida para la gravedad del caso y habiendo prescrito antibiótico activo contra el microorganismo. Asimismo, la probabilidad de morir por bacteremia causada por *Enterococcus faecalis* es 30% menor a la causada por *Enterococcus faecium,* incluso el sensible a vancomicina, según lo reportado en la literatura.

V.-Objetivos

Objetivo general:

Caracterizar clínicamente las bacteremias por microorganismos del género *Enterococcus* en pacientes hospitalizados en el INCMNSZ.

Objetivos específicos:

Describir los factores de riesgo relacionados a bacteremia por *Enterococcus* spp: enfermedades concomitantes, neutropenia, uso de dispositivos intravasculares, tiempo de hospitalización, área de hospitalización, bacteremias previas, uso de quimioterapia, uso previo de antibióticos, uso de esteroides.

Describir las características clínicas de los pacientes al momento de la bacteremia: Choque séptico, neutropenia, escala de APACHE, escala de Charlson.

Describir los desenlaces: Mortalidad, fin de la estancia hospitalaria.

Comparar diferencias: de los factores arriba descritos tomando en cuenta la especie y su sensibilidad a los antibióticos.

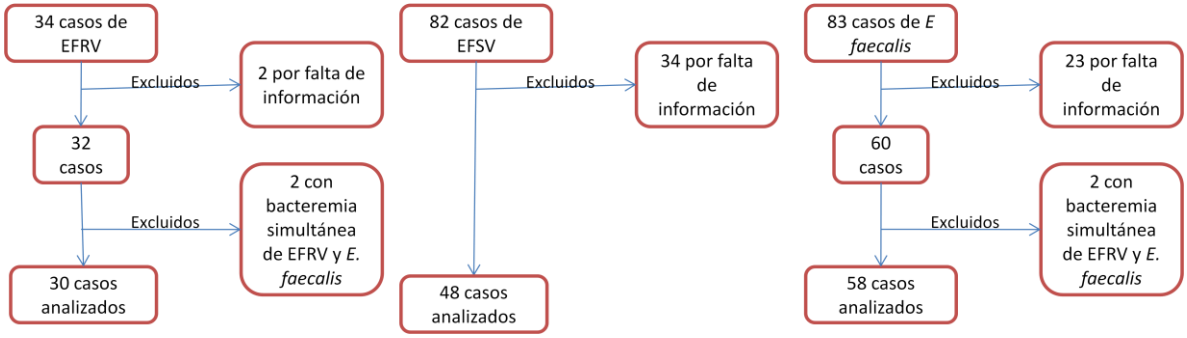
VI.-Material y métodos

1.-Revisión de datos en expedientes

Se llevó a cabo una revisión de los casos de bacteremia por *Enterococccus* spp, registrados en la base de datos microbiológicos del Instituto (microCLIN) desde enero del 2005 hasta diciembre del 2009. No se incluyeron en la búsqueda los casos de bacteremia causados por especies diferentes a *E. faecalis* y *E. faecium*.
Se encontraron 34 casos elegibles de EFRV, 82 de EFSV, 83 de *Enterococcus faecalis*, de los cuales se descartaron por falta de información 2 de EFRV, 29 de EFSV y 19 de *Enterococcus faecalis*. En 4 pacientes la bacteremia fue mixta por *E. faecalis* y E. *faecium* sensible a vancomicina, por lo tanto no fueron incluidos en el análisis.
En total se incluyeron en el análisis 30 casos de EFRV, 48 de EFSV y 58 de *E. faecalis*, todos ellos sensibles a vancomicina (figura 2).

De cada paciente con bacteremia se registraron datos tales como fecha de ingreso, egreso, comorbilidades, uso de fármacos antes del episodio, dispositivos invasivos como catéteres y sondas vesicales; presencia de ventilación mecánica invasiva, nutrición enteral, parenteral; uso previo de antibióticos, antibióticos activos en el esquema, tiempo de estancia hospitalaria, estancia en otras áreas antes del episodio, hospitalizaciones previas en nuestro instituto y en otros hospitales. Además, se calcularon escalas de gravedad como APACHE, SOFA y un puntaje de enfermedades crónicas (índice de Charlson). Se consignaron datos correspondientes al episodio, tales como choque al diagnóstico, duración del uso de aminas.
Se documentaron, además, episodios infecciosos presentes al momento del diagnóstico, causados y no causados por enterococos, así como bacteremias previas por agentes de otro género.

Figura 2: Esquema de la distribución de casos



2.-Definición de variables

Bacteremia aquél paciente que presentó inflamatoria sistémica, con aislamiento de *Enterococcus* en uno o más hemocultivos. **Choque** es un episodio de hipotensión refractaria a manejo con soluciones intravenosas que requirió uso de aminas vasopresoras. **Choque significativo** se definió como tener choque en las 48 hrs alrededor de la bacteremia. Como **fecha inicial de bacteremia** se estableció la fecha en que fue tomado el primer hemocultivo que resultó positivo para *Enterococcus* spp. **Antibiótico activo** se definió como todo aquel antibiótico al que fuera sensible el microorganismo según lo reportado en la base de datos, independientemente del método.
Infecciones asociadas a la bacteremia son aquellas infecciones que estaban presentes al momento del diagnóstico de la bacteremia, eran causadas por un microorganismo distinto al *Enterococcus* spp

o bien no se había encontrado relación inequívoca con el *Enterococcus* spp, según lo encontrado en el expediente. **Muerte hospitalaria** fue definida como aquel fallecimiento por cualquier causa, durante la hospitalización.

3.-Métodos estadísticos

Las variables fueron compiladas en una hoja de cálculo de Excel 2007® y analizadas con el programa estadístico SPSS versión 16.0®.

Las variables cuantitativas están expresadas en rangos y medianas ya que ninguna distribución fue normal. La comparación de estas variables se realizó con la prueba *U* de Mann Whitney, se consideraron significativas las que alcanzaron una $p < 0.05$ con intervalos de confianza del 95%.

Las variables cualitativas están expresadas en porcentajes. La comparación de estas variables se realizó con la prueba de la x^2 o prueba exacta de Fisher según fuera requerido. Las diferencias se consideraron significativas estadísticamente si tenían una $p < 0.05$ con intervalos de confianza del 95%.

Para analizar la mortalidad a través del tiempo se utilizaron curvas de Kaplan y Meier, los grupos se compararon por prueba generalizada de Wilcoxon o de log rank según fuera requerido.

El análisis de regresión logística para determinar los factores de riesgo de mortalidad fue realizado a partir de las variables que resultaron significativas en el análisis univariado. El método utilizado fue el de likelihood ratio. Se consideró como una variable de significancia estadística aquella que tuviera una $p < 0.05$ con intervalos de confianza del 95%.

VII.-Resultados

1.-Descripción demográfica

En la Tabla 3 se describen los datos demográficos de los pacientes, haciendo la comparación entre las especies causantes. En las cuatro columnas de la derecha se describen las comparaciones entre los siguientes grupos:

1.-E *faecium*: Compara los datos de *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina con los de *Enterococcus faecium* resistente a ella.
2.-R vanco: Compara los datos de *Enterococcus* resistentes a vancomicina con los de *Enterococcus* sensible a vancomicina.
3.-Especies: Compara los datos de *Enterococcus faecalis* con los de *faecium* (independientemente de la susceptibilidad a vancomicina).
4.-Sensibles: Compara los datos de *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina con los de *Enterococcus faecalis* sin considerar el EFRV.

no hay diferencias entre todos los grupos con respecto a la edad ni puntuación de APACHE. Las comorbilidades del grupo de EFRV son de predominio hematológico (36.6% neoplasia hematológica, 23% leucemias), lo cual no se repite en los demás grupos.

Tabla 3: Variables demográficas de los pacientes con bacteremia

Tabla demográfica general							
	N (%) de pacientes con bacteremia						
	E faecium Vanco R (N=30)	*E faecium* Vanco S (N= 48)	*E faecalis* (N= 58)	*p E faecium*	p R Vanco	p especies	p sensibles
Edad (mediana)	46(17-83)	55.5 (87-17)	51 (91-17)	0.118	0.174	0.981	0.519
Sexo							
Hombre (%)	18 (60.0)	18 (37)	31 (53.4)				
Mujer (%)	12 (40.0)	31 (63)	27 (46.6))				
APACHE (mediana)	17.5 (6-31)	12.5 (3-38)	16 (1-38)	0.115	0.187	0.963	0.493
Comorbilidades							
Neoplasia hematológica	11 (36.6)	3 (6)	0				
Leucemia	7 (23)	3 (6)	0				
DM2	6 (20)	7 (14)	17 (28.7)				
Neoplasia no hematológica	6 (20)	14 (28)	8 (13.5)				
IRC	1 (3.3)	4 (8)	14 (23.6)				
				OR *E faecium*	OR R Vanco	OR Especies	OR Sensibles
Mortalidad	21 (70)	22 (44.8)	16 (27.6)	1.89 (1.0-3.6)	4.1 (1.7-10.0)	3.2 (1.5-6.6)	2.21 (0.9-4.9)
Infecciones asociadas a la bacteremia	26 (86.7)	44 (91.7)	35 (60.3)	0.59 (0.1-2.5)	2.2 (0.7-6.9)	5.7 (2.3-14)	7.2 (2.2-22.8)
Neutropenia grave y fiebre	13 (42.9)	4 (8)	4 (6.7)				
Colangitis	2 (6.6)	23 (46)	11 (18.5)				
Sepsis abdominal	5 (16.5)	7 (14)	7 (21.9)				
NIH	7 (23.1)	8 (16)	6 (10.1)				
Bacteremia primaria	18 (60)	37 (77.1)	39 (67.2)	0.4 (0.1-1.2)	0.2 (0.2-1.3)	1.1 (0.5-2.4)	1.6 (0.6-3.9)
Uso de esteroides	4 (13.3)	4 (8.3)	6 (10.1)	1.6 (0.3-7.3)	1.4 (0.4-5.0)	0.9 (0.3-3)	0.7 (0.2-2.9)
Uso previo de antibióticos	27 (90)	35 (72)	25 (43.1)	3.3 (0.8-12.9)	6.9 (1.9-24.1)	5.1 (2.3-10.8)	3.5 (1.5-8.0)
Hospitalizaciones previas	24 (85.7)	36 (75.0)	49 (84.5)	2.0 (0.5-6.9)	1.4 (0.4-4.7)	0.6 (0.2-1.6)	0.5 (0.2-1.4)
Bacteremia mixta	8 (26.7)	15 (31.2)	20 (33)	0.8 (0.2-2.2)	0.7 (0.3-1.9)	0.8 (0.4-1.7)	0.9 (0.4-2.1)

E faecium Vanco R: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *E faecium* Vanco S: *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina

p *E faecium*: Compara los datos de *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina con los de *Enterococcus faecium* resistente a ella.

p R vanco: Compara los datos de *Enterococcus* resistentes a vancomicina con los de *Enterococcus* sensible a vancomicina.

p Especies: Compara los datos de *Enterococcus faecalis* con los de *faecium* (independientemente de la susceptibilidad a vancomicina).

p Sensibles: Compara los datos de *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina con los de *Enterococcus faecalis* sin considerar el EFRV.

La mortalidad a 90 días es muy diferente al hacer la comparación entre todos los grupos. Los pacientes con bacteremia por EFRV son los que mayor mortalidad tienen (70%), a continuación el grupo de EFSV (44.8%) y al final el grupo con *E. faecalis* es el que menor mortalidad presentó (27.6%). En todas las comparaciones las diferencias son estadísticamente significativas, alcanzando la mayor razón de momios la comparación entre EFRV y las especies sensibles.

Los pacientes con bacteremia por EFSV fueron principalmente afectados por neoplasias no hematológicas (28% de ellos), en especial de vía biliar; los pacientes con bacteremia por *E. faecalis* eran en su mayoría diabéticos (28.7%) y padecían insuficiencia renal crónica (23.6%).

En el área de infecciones asociadas a la bacteremia, *E faecalis* tiene una menor proporción, comparando los resultados con EFSV y comparando entre especies. En los pacientes infectados por EFRV la proporción de pacientes con neutropenia grave y fiebre (42%) y neumonía intrahospitalaria (23%) es muy alta comparada con la encontrada en los demás grupos. De la misma forma, la proporción de pacientes con colangitis (46%) en el grupo infectado por EFSV fue mayor que en los demás grupos.

En cuanto al aislamiento de *Enterococcus* spp en muestras clínicas diferentes al hemocultivo, el grupo de EFRV fue el que tuvo mayor prevalencia (40%), pero en ninguna de las comparaciones alcanzó relevancia estadística. El grupo de *E. faecalis* fue el que presentó más bacteremia sin foco aparente (20.6%), pero tampoco alcanzó una diferencia estadísticamente significativa al hacer las comparaciones.

El uso previo de antibióticos fue mayor en el grupo EFRV (90%), casi el doble de lo documentado en el grupo de *E. faecalis*. Al hacer el comparativo de todos los grupos, entre los aislados de *E. faecium* no hay diferencias, pero al hacer la comparación basados en la sensibilidad a la vancomicina, entre especies tomando en cuenta la resistencia a la vancomicina y aún sin considerarla, hay una razón de momios que favorece el mayor uso previo de antibióticos de *E. faecium*, independientemente de su sensibilidad (6.9, 5.1 y 3.5, respectivamente).
En cuanto a las hospitalizaciones previas y la bacteremia mixta, no hay diferencias significativas al comparar los cuatro grupos.

2.-Mortalidad

El análisis de la mortalidad se resume en la Tabla 4, donde se enlistan variables de importancia y se comparan entre los pacientes que murieron y los sobrevivientes.

Tabla 4: Comparación de muertos y sobrevivientes de bacteremia por *Enterococcus*

N (%) de pacientes con bacteremia									
	E. faecium Vanco R (n=30)			*E. faecium* Vanco S (n= 48)			*E. faecalis* (n= 58)		
	Muertos (n=21)	Vivos (n=9)	p	Muertos (n=22)	Vivos (n=26)	p	Muertos (n=16)	Vivos (n=42)	p
Edad (mediana)	46 (17-83)	55 (18-77)	0.62	62.5 (19-87)	52.5 (17-80)	0.10	51 (28-77)	50.5 (22-91)	0.88
APACHE (mediana)	19 (6-31)	16 (6-21)	0.22	13.5 (3-38)	11.5 (3-35)	0.35	16.5 (1-30)	16.5 (2-38)	0.99
SOFA (mediana)	7 (0-15)	7 (0-10)	0.44	9 (0-16)	8.5 (2-18)	0.41	8.5 (1-13)	6 (1-14)	0.15
Índice de Charlson (mediana)	3 (0-15)	3 (3-7)	0.72	5 (0-11)	3.0 (0-10)	0.09	2 (0-11)	3 (0-12)	0.53
Comorbilidades									
Neoplasia hematológica	6 (28.5)	2 (22.2)		0 (0.0)	3 (11.5)		3 (17.6)	0 (0.0)	
Leucemia	5 (23.8)	2 (22.2)		0 (0.0)	3 (11.5)		0 (0.0)	0 (0.0)	
DM2	2 (9.5)	4 (44.4)		2 (9.0)	5 (19.2)		3 (18.7)	14 (33.3)	
Neoplasia no hematológica	6 (28.5)	0 (0.0)		5 (22.7)	9 (34.6)		4 (25)	2 (4.7)	
IRC	0	1 (11.1)		1 (4.5)	3 (11.5)		2 (12.5)	12 (28.5)	
			RM			RM			
Bacteremia mixta	5 (23.8)	3 (33)	0.6 (0.1-3.4)	10 (45.5)	5 (19.2)	3.5 (0.9-12.6)	8 (50.0)	11 (26.2)	2.8 (0.8-9.3)
Bacteremia única	16 (76.1)	6 (66)	1.6 (0.2-8.8)	12 (54.5)	21 (80.8)	0.2 (0.07-1.0)	8 (50)	31 (73.8)	0.3 (0.1-1.17)
Infecciones asociadas a la bacteremia	18 (85.7)	8 (88)	0.7(0.06-8.3)	20 (90.9)	24 (92.3)	0.8 (0.1-6.4)	14 (87.5)	22 (52.4)	3.9 (0.9-15.8)
Neutropenia grave y fiebre	9 (42.8)	4 (44.4)		1 (4.5)	3 (11.5)		3 (18.7)	1 (2.3)	
Colangitis	1 (4.7)	3 (33.3)		8 (36.3)	15 (57.6)		4 (25)	8 (19.0)	
Sepsis abdominal	4 (19)	1 (10.1)		4 (18.1)	3 (11.5)		2 (12.5)	5 (11.9)	
NIH	7 (33.3)	0 (0.0)		7 (31.8)	1 (3.8)		4 (25)	2 (4.7)	
Foco probado	7 (33.3)	5 (55)	0.4 (0.08-1.9)	4 (18.2)	7 (26.9)	0.6 (0.1-2.4)	5 (31.2)	14 (33.3)	0.9 (0.2-3.1)
Máximo beneficio	4 (20)	0 (0.0)		4 (18.1)	0 (0.0)		3 (18.75)	0 (0.0)	
Ventilación mecánica invasiva	10 (47.6)	1 (11.1)	7.2 (0.7-68.8)	10 (45.5)	4 (15.4)	4.5 (1.1-17.7)	8 (50)	9 (21.4)	3.6 (1.0-12.4)
Tiempo a bacteremia	13.5 (7-32)	17 (1-45)		8.5 (1-95)	9.5 (0-435)		2.5 (0-134)	1.0 (0-103)	
Choque durante el episodio	6 (28.6)	3 (33.3)	0.8 (0.1-4.2)	7 (31.8)	3 (11.5)	3.5 (0.7-16.0)	7 (43.8)	3 (7.1)	10.1 (2.1-46.9)
Sonda vesical (N pacientes)	18 (85.7)	4 (44.4)	7.5 (1.2-45.1)	14 (63.6)	13 (50.0)	1.7 (0.5-5.5)	7 (43.8)	16 (38.1)	1.2 (0.3-4.0)
Días de uso	1 (0-87)	18 (11-45)		6 (0-435)	10 (0-435)		1 (0-254)	1 (0-61)	
Catéter (N pacientes)	19 (90.5)	8 (88.9)	1.1 (0.94-15.0)	17 (77)	21 (80.8)	0.8 (0.2-3.2)	12 (75)	28 (66.7)	1.5 (0.4-5.5)

E faecium Vanco R: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *E faecium* Vanco S: *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina

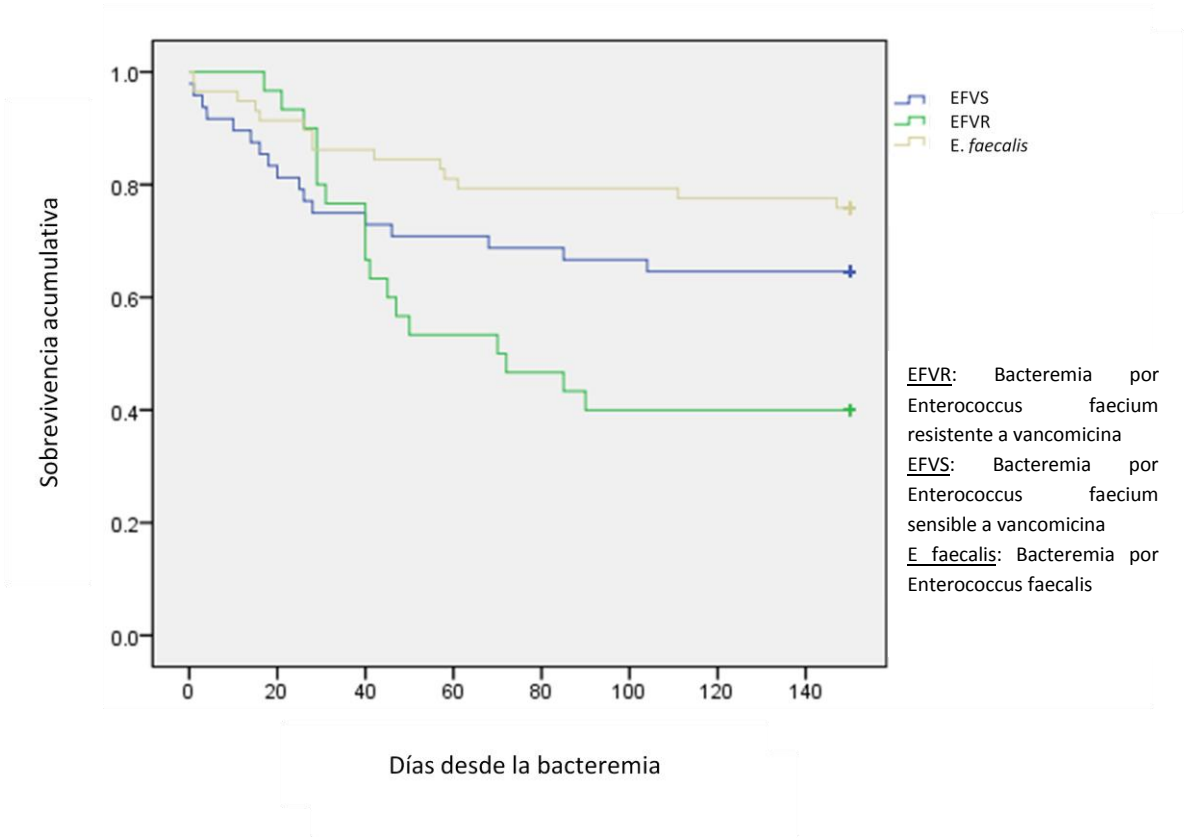
En el grupo de EFRV la edad, puntuación de APACHE y de SOFA no hubo diferencias significativas entre vivos y muertos. Los sobrevivientes de este grupo fueron en su mayoría diabéticos (44.4% de los vivos vs 9.5% de los muertos) y los que murieron fueron en su mayoría pacientes con leucemia (23.8%). La presencia de infecciones asociadas a la bacteremia, ventilación mecánica invasiva, choque durante el episodio, uso de catéter venoso central, nutrición enteral y parenteral, no tuvieron diferencias estadísticamente significativas. La única diferencia estadísticamente significativa entre vivos y muertos fue con el uso de sonda vesical, donde la Razón de Momios (RM) fue de 7.5 (1.2-45.1) a favor de la presencia de sonda vesical en pacientes que murieron, en relación a los sobrevivientes.

En el grupo de EFSV la edad, puntuación de APACHE y de SOFA, no mostraron diferencias significativas entre vivos y muertos. Los sobrevivientes de este grupo fueron en su mayoría pacientes con neoplasias no hematológicas (34%), la mayor parte de ellas de origen en vía biliar o que ocasionaban obstrucción de ella. En vivos y muertos, la infección asociada a la bacteremia más frecuente fue la colangitis (36.6% en el grupo de muertos, 57.3% en el grupo de sobrevivientes). En los pacientes que murieron, la neumonía de origen intrahospitalario fue la segunda causa infecciosa no directamente atribuible al enterococo (31.8%). La bacteremia mixta, el uso de nutrición enteral y la ventilación mecánica invasiva, resultaron con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de muertos y vivos, a favor de su presencia en el grupo de muertos (RM de 3.5, 1.6 y 4.5 respectivamente). El resto de variables no tuvieron diferencias de relevancia para esta especie.

En el grupo de *E. faecalis*, la edad, puntuación de APACHE y de SOFA, no mostraron diferencias significativas entre vivos y muertos. Los sobrevivientes de este grupo fueron en su mayoría pacientes diabéticos y con insuficiencia renal crónica (33.3% y 28.5%, respectivamente); los que murieron padecían una neoplasia no hematológica (25%) que obstruía la vía biliar. De los pacientes que murieron el 25% tenía como infección no atribuida al enterococo la neumonía intrahospitalaria. Las variables que alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre los vivos y muertos fueron la presencia de infecciones no comprobadas por *Enterococcus* spp, el uso de ventilación mecánica invasiva y la presencia de choque durante el episodio, todas ellas con mayor probabilidad de estar presentes en los pacientes que murieron (RM de 3.9, 3.6 y 10.1 respectivamente).

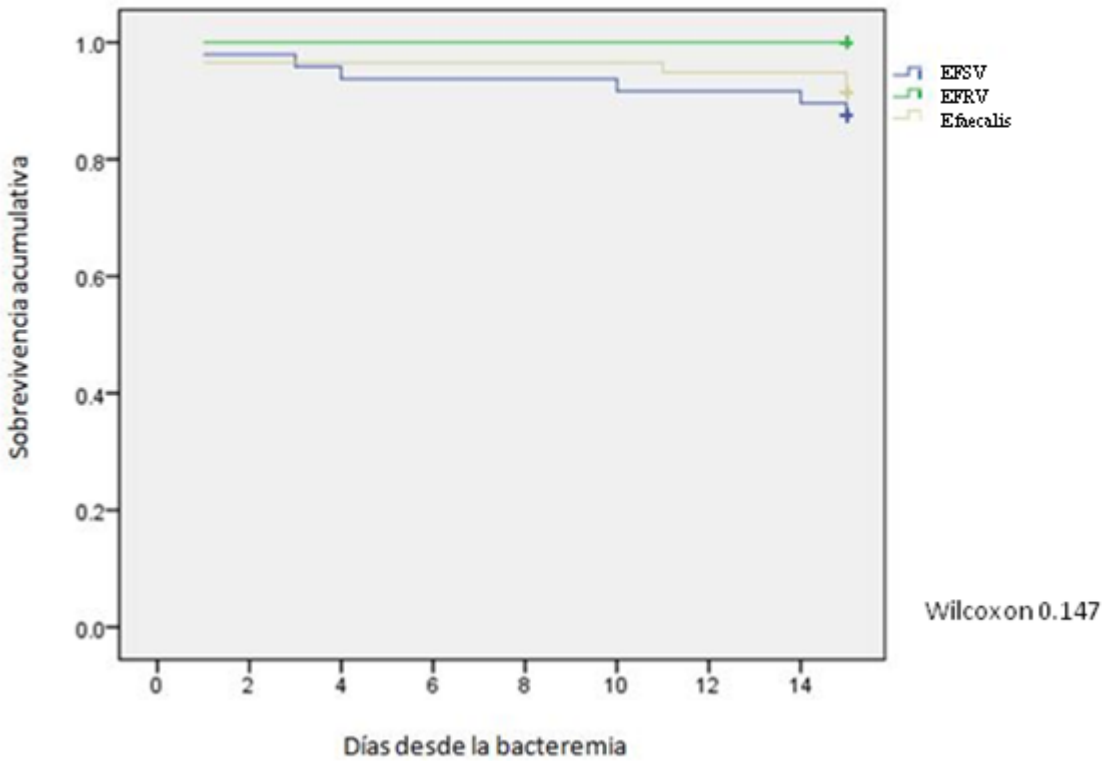
Si bien no está consignado en una tabla, se realizaron las comparaciones entre las características de los pacientes contemplados en los cuatro grupos de la tabla demográfica, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas más que en la edad de los pacientes con EFRV (con mediana de 46, comparada con la mediana de 62 y 51 de los otros dos grupos), uso de sonda vesical (85% contra 63% y 43% de los otros dos grupos) y uso de NPT (28% contra 4.5% y 12.5% de los otros grupos). Es importante resaltar que de manera consistente, la bacteremia mixta es más frecuente en los microorganismos sensibles a vancomicina, casi al grado de resultar estadísticamente significativa, con RM = 2.8 (0.8-9.4).

El realizar curvas de Kaplan Meier de supervivencia (Figura 2), tomando en cuenta los tres grupos, podemos ver las tendencias de la mortalidad. En el grupo con EFRV la proporción de los muertos es mayor al analizar todos los casos; sin embargo, la primera muerte aparece a los 17 días, momento en que en el grupo de EFSV ya se habían producido 6 y en el *E. faecalis* 3. La prueba generalizada de Wilcoxon fue de 0.021.



Se modelaron curvas de Kaplan Meier para comparar la mortalidad de los tres grupos a los 15 días de la bacteremia (Figura 3); la prueba generalizada de Wilcoxon fue de 0.147. En ella la mortalidad se comporta de manera inversa que en la curva de días totales de seguimiento. El EFRV tiene menor mortalidad que EFSV y *E. faecalis*, aunque las diferencias no alcanzan significancia estadística.

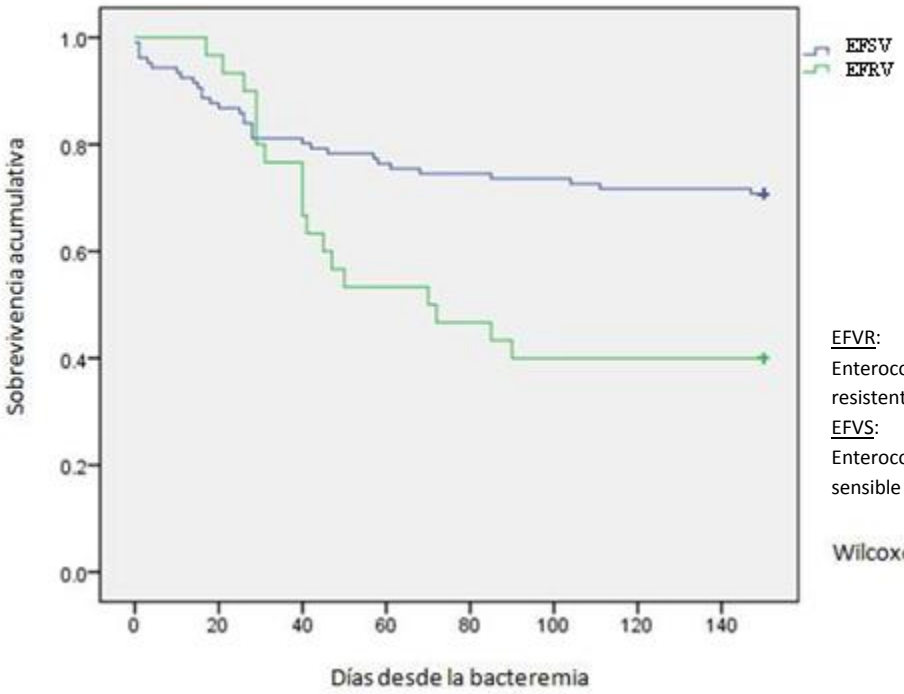
Figura 3: Curvas de sobrevida a 15 días



EFVR: Bacteremia por Enterococcus faecium resistente a vancomicina
EFVS: Bacteremia por Enterococcus faecium sensible a vancomicina
E faecalis: Bacteremia por Enterococcus faecalis

También se modelaron curvas de Kaplan-Meier para comparar la sobrevida del grupo de EFRV con el grupo de *Enterococcus* sensibles a vancomicina, total y a los 15 días (figura 4 y 5). En la curva donde se compara la mortalidad total, los pacientes con bacteremia por EFRV mueren más y la comparación de ambas curvas con la prueba de Wilcoxon generalizada fue 0.017, con lo cual esta diferencia alcanza significancia estadística. En la curva donde se compara la mortalidad de ambos grupos a los 15 días de la bacteremia, la mortalidad se invierte, los pacientes con bacteremia por EFSV tienen mayor mortalidad que los del grupo de EFRV, la comparación de ambas curvas con la prueba generalizada de Wilcoxon es de 0.070.

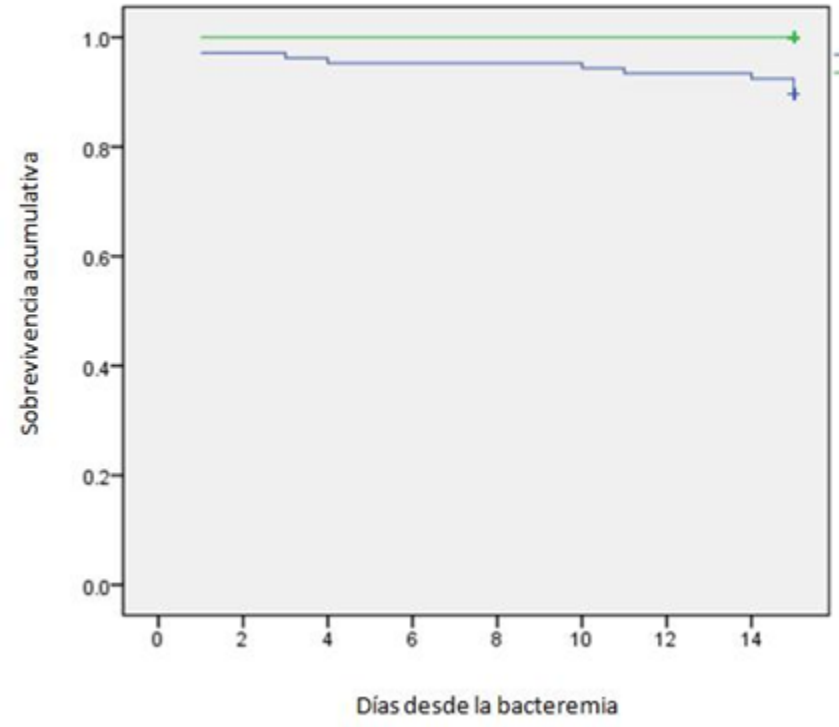
Figura 4: Curvas de sobrevida EFRV y *Enterococcus* sensibles a vancomicina



EFVR: Bacteremia por Enterococcus faecium resistente a vancomicina
EFVS: Bacteremia por Enterococcus faecium sensible a vancomicina

Wilcoxon 0.017

Figura 5: Curvas de sobrevida a los 15 días de EFRV y *Enterococcus* sensibles a vancomicina



EFVR: Bacteremia por Enterococcus faecium resistente a vancomicina
ESV: Bacteremia por Enterococcus sp sensible a vancomicina

Wilcoxon 0.070

3.-Uso de antibióticos

El uso de antibióticos se resume en la Tabla 5.
En el grupo de EFRV sólo 6 pacientes no recibieron antibiótico activo. Cuatro de ellos fueron dados de alta por máximo beneficio, de los dos que sobrevivieron, uno de ellos no recibió antibiótico porque se consideró una bacteremia transitoria y en el otro la bacteremia fue considerada como contaminante, según se detalla en las notas del expediente.

Tabla 5: Uso de antibióticos previo a la bacteremia

Uso de antibióticos						
	E faecium Vanco R (N=30)		*E faecium* Vanco S (N=48)		*E faecalis* (N=58)	
	N (%) pacientes con bacteremia	n muertos (%)	N (%) pacientes con bacteremia	n muertos (%)	N (%) pacientes con bacteremia	n muertos (%)
Sin antibiótico activo	6 (20)	4 (66)	0		0	
Antibiótico Activo	24 (80)	17 (70.8)	48 (100)	22 (45)	58 (100)	16(27.5)
En menos de 48 hrs	5 (20.8)	5 (100)	45 (93.7)	21 (46)	57 (98.2)	16(28.0)
De 48-72 hrs	5 (20.8)	4 (80)	1 (2)	0	0	0
Después de 72 hrs	14 (58.3)	8 (57.1)	2 (4.1)	1 (50)	1 (1.8%)	0
Antibióticos activos						
Linezolide	21 (87.5)	16 (76.1)	0	0	0	
Tigeciclina	1 (4.1)	0	0	0	0	
Tigeciclina + linezolide	2 (8.3)	1 (50)	0	0	0	0
Vancomicina	0		26 (53)	11 (42.3)	16 (27.1)	6 (37.5)
Aminoglucósido	0		0		2 (3.3)	1 (50)
Otra clase	0		2 (4)	0	6 (10.1)	0
Vancomicina + aminoglucósido	0		11 (22.4)	7 (63)	25 (42.3)	8 (32)
Otra clase + aminoglucósido	0		2 (4)	1 (50)	4 (6.7)	0
Aminoglucósido + Vancomicina + otra clase	0		2 (4)	0	3 (5)	0
Vancomicina + otra clase	0		5 (10.4)	3 (60)	3 (5)	1 (33)
Tiempo total de uso de antibiótico (mediana)	13 (0-164)		14 (1-32)		13 (1-42)	
Tiempo total de uso de antibiótico sólo sobrevivientes (mediana)	11 (2-31)		15.5 (3-32)		14 (1-42)	

E faecium Vanco R: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *E faecium* Vanco S: *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina

De los 5 pacientes con EFRV que recibieron antibiótico en las primeras 48 hrs de la toma del hemocultivo, ninguno sobrevivió; de los 5 pacientes que lo recibieron de las 48-72 hrs sólo 1 sobrevivió y, de los 14 pacientes que lo tuvieron más allá de las 72 hrs, sólo 8 sobrevivieron (57.1%). Casi todos los pacientes con EFRV recibieron monoterapia con linezolide (21 pacientes), 1 monoterapia con tigeciclina y 2 biterapia con tigeciclina y linezolide. A pesar de que la mayoría de los pacientes con EFRV recibieron aminoglucósidos como parte del esquema antibiótico, ninguno de ellos fue sensible al aminoglucósido. La mediana del tiempo total de uso de antibióticos fue 13 días; tomando en cuenta sólo los pacientes que sobrevivieron fue de 11 días.
En el grupo con EFSV todos los pacientes recibieron antibiótico activo. El 93.7% de ellos lo recibió en las primeras 48 hrs de su hospitalización y de ellos el 46% murió. Casi todos los pacientes recibieron vancomicina como antibiótico activo, 26 en monoterapia (53%), 11 (22.4%) en combinación con aminoglucósido, 2 (4%) combinada con dos fármacos activos y 5 (10.4%) con otro fármaco activo que no era aminoglucósido. La mediana del tiempo total de uso de antibióticos activos fue de 14 días; al considerar sólo los pacientes que sobrevivieron la mediana fue de 15.5 días.

En el grupo con *E. faecalis* todos los pacientes recibieron antibiótico activo. El 98.2% de ellos lo recibió en las primeras 48 hrs de su hospitalización y de ellos el 27.5% murió. Casi todos los pacientes recibieron vancomicina como antibiótico activo, 16 en monoterapia (27.1%), 25 (42.3%) en combinación con aminoglucósido, 3 (5%) combinada con dos fármacos activos y 3 (5%) con otro fármaco activo que no era aminoglucósido. El resto de los antibióticos activos fueron casi todos ellos en pacientes que recibieron manejo con amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, piperacilina/tazobactam, carbapenémicos. La mediana del tiempo total de uso de antibióticos activos fue de 13 días; al considerar sólo los pacientes que sobrevivieron la mediana fue de 14 días.

4.-Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria se resume en la Tabla 6.
La mediana de días de estancia hospitalaria en el grupo de EFRV fue de 46, mucho mayor que la del EFSV (30.5 días) y todavía mayor que la del grupo de *E. faecalis* (22 días), lo cual alcanza diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones menos al comparar entre especies sensibles.
Al considerar los días de estancia hospitalaria sólo de los sobrevivientes, la mediana del grupo de EFRV se alarga un poco (a 46.4 días), en el grupo de *E. faecalis* permanece igual, pero en el grupo de EFVS los días de estancia hospitalaria pasan de 30.5 días a 40.5 días de mediana. Al hacer las comparaciones en este rubro, las diferencias estadísticamente significativas sólo se ponen de manifiesto en las comparaciones entre especies y entre microorganismos sensibles a vancomicina.

Tabla 6

Días de estancia hospitalaria							
	E. faecium Vanco R (n=30)	*E. faecium* Vanco S (n= 48)	*E. faecalis* (n= 58)	p *E faecium*	p R Vanco	p Especies	p Sensibles
Días de estancia hospitalaria con muertos (mediana)	46 (11-108)	30.5 (0-485)	22 (1-224)	0.013	0.001	0.010	0.214
Días de estancia sobrevivientes (mediana)	46.4 (11-72)	40.5 (16-485)	22 (4-224)	0.424	0.155	0.005	0.009
Días de estancia al momento de bacteremia (mediana)	22 (0-88)	10 (-1-435)	1 (-2-148)	0.006	0.000	0.000	0.018

E faecium Vanco R: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *E faecium* Vanco S: *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina
p *E faecium*: Compara los datos de *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina con los de *Enterococcus faecium* resistente a ella.
p R vanco: Compara los datos de *Enterococcus* resistentes a vancomicina con los de *Enterococcus* sensible a vancomicina.
p Especies: Compara los datos de *Enterococcus faecalis* con los de *faecium* (independientemente de la susceptibilidad a vancomicina).
p Sensibles: Compara los datos de *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina con los de *Enterococcus faecalis* sin considerar el EFRV.

La mediana de los días de estancia al momento de la bacteremia es muy diferente entre los tres grupos: para EFRV es de 22 días, para EFSV es de 10 días y para *E. faecalis* es de 1 día. Todas las comparaciones resultaron estadísticamente significativas.

Área de hospitalización en la que se presentó la bacteremia

En la Tabla 7 se resumen los resultados del área en la que se presentó el episodio de bacteremia.

Tabla 7

Área en la que se presentó la bacteremia			
	E. faecium Vanco R (n=30)	*E. faecium* Vanco S (n= 48)	*E. faecalis* (n= 58)
UTI	10 (33.3)	15 (30.6)	11 (18.9)
Piso	17 (56.6)	19 (39.5)	23 (39.6)
Hosp Urgencias	3 (10)	8 (16.3)	6 (10.3)
Urgencias	0 (0)	6 (12.2)	18 (31)

E faecium Vanco R: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *E faecium* Vanco S: *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina

Del grupo de EFRV, 10 pacientes (33.3%) presentaron la bacteremia estando en el área de cuidados intensivos, 17 (56.6%) en piso de hospitalización y 3 (10%) en el área de hospitalización de urgencias. Ningún paciente de este grupo estuvo hospitalizado en el área de urgencias. Sólo 3 pacientes no habían estado hospitalizados en otra área del Instituto ni en otro hospital antes de la bacteremia. Un paciente había estado en otro hospital y fue el caso índice en nuestro Instituto. De los pacientes que presentaron la bacteremia estando en piso de hospitalización, 4 no habían estado en otra área de hospital ni en otro hospital antes del episodio. De los pacientes que presentaron la bacteremia estando en el área de hospitalización de urgencias, todos habían estado en otra área de hospital previamente.
Del grupo de EFSV, 15 pacientes (30.6%) la presentaron estando en el área de cuidados intensivos, 19 (39.5%) en piso de hospitalización, 8 (16.3%) en el área de hospitalización de urgencias y 6 (12.2%) en el área de urgencias.
Del grupo de *E. faecalis* 11 pacientes (18.9%) la presentaron estando en el área de cuidados intensivos, 23 (39.6%) en piso de hospitalización, 6 (10.3%) en hospitalización de urgencias y 18 (31%) en el área de urgencias.

5.-Perfil de resistencia de los aislados

El perfil de resistencia de los aislados está resumido en la Tabla 8.
En el grupo de EFRV todos los aislados tienen, por definición, algún tipo de resistencia. La resistencia a la ampicilina, vancomicina y ciprofloxacino, fue del 100%. La resistencia a la gentamicina estuvo presente en 24 aislados (80%) y a la estreptomicina en 22 (73.3%).

Tabla 8

Perfil de resistencia de los aislados			
	N de pacientes con bacteremia=136		
	E faecium Vanco R (n=30)	*E faecium* Vanco S (n= 48)	*E faecalis* (n= 58)
Cualquier resistencia	30 (100)	40 (83.3)	32 (54.2)
Ampicilina	30 (100)	35 (72.9)	3 (5)
Vancomicina	30 (100)	0	0
Ciprofloxacino	30 (100)	36 (75)	24 (40.6)
Gentamicina	24 (80)	17 (35.4)	21 (35.5)
Estreptomicina	22 (73.3)	17 (35.4)	24 (40.6)

E faecium Vanco R: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *E faecium* Vanco S: *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina

En el grupo de EFSV, 40 (83.3%) aislados fueron resistentes a algún antibiótico. En 35 (72.9%) hubo resistencia a la ampicilina, por definición ninguno fue resistente a la vancomicina, 36 (75%) fueron resistentes al ciprofloxacino, 17 (35.4%) fueron resistentes a la gentamicina y la estreptomicina y 33 (68.7%) presentaron la combinación de resistencia al ciprofloxacino y ampicilina.
En el grupo de *E. faecalis*, 32 aislados (54.2%) fueron resistentes a algún tipo de antibiótico. En 3 aislados (5%) hubo resistencia a la ampicilina, 24 (40.6%) fueron resistentes al ciprofloxacino, 21 (35.5%) fueron resistentes a la gentamicina, 24 (40.6%) fueron resistentes a la estreptomicina y sólo 2 (3.3%) presentaron la combinación de resistencia al ciprofloxacino y ampicilina.

6.-Exposición a los antibióticos antes de la bacteremia

En la Tabla 9 se resume la exposición a los antibióticos antes de la bacteremia.

Tabla 9

Exposición previa de antibióticos por día/paciente

	E faecium Vanco R (n=30)		*E faecium* Vanco S (n= 48)		*E faecalis* (n= 58)	
Antibiótico	N Pacientes con ab previo (%)	Mediana de días ab/pac	N Pacientes con ab previo (%)	Mediana de días ab/pac	N Pacientes con ab previo (%)	Mediana de días ab/pac
Vancomicina	25 (83.3)	12 (2-53)	12 (24.4)	6 (1-56)	10 (16.9)	6.5 (1-50)
Metronidazol	8 (26.6)	21 (2-42)	21 (42.8)	7 (2-25)	8 (13.5)	7 (1-24)
Meropenem	17 (56.6)	9 (1-30)	12 (24.4)	6 (1-30)	9 (15.2)	7 (1-43)
Imipenem	7 (23.3)	10 (1-20)	3 (6.1)	14 (3-50)	2 (3.3)	6 (2-10)
Cefal 3a G	22 (73.3)	5.5 (1-24)	24 (48.9)	5 (1-18)	14 (23.7)	7 (1-19)
Amikacina	23 (76.6)	8 (2-43)	26 (53)	5 (1-29)	11 (18.6)	6 (1-21)
Quinolona	5 (16.6)	8(1-14)	5 (10.2)	3 (2-36)	7 (11.8)	11 (2-36)
Cefal 4aG	6 (20)	13 (3-26)	13 (26.5)	4 (1-14)	6 (10.1)	4 (1-10)
Claritro	5 (16.6)	4 (1-27)	4 (8.1)	1 (1-5)	6 (10.1)	7.5 (1-16)
Clindamicina	6 (20)	3.5 (1-14)	7 (14.2)	4 (1-8)	3 (5)	3 (1-5)
Pip/tazo	11 (36.6)	9 (1-16)	13 (26.5)	7 (1-16)	8 (13.5)	6.5 (1-30)
Anfo B	12 (40)	2.5 (1-15)	5 (10.2)	31 (2-31)	2 (6.6)	12.5 (6-19)
Amoxi/clav	2 (6.6)	6.5 (3-10)	8 (16.3)	1.5 (1-11)	5 (16.6)	1 (1-7)

E faecium Vanco R: *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, *E faecium* Vanco S: *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina
Cefal 3ª Gen: Cefalosporinas de 3ª generación, Cefal 4ªG: Cefalosporinas de cuarta generación, Pip/tazo: Piperacilina/tazobactam, Anfo B: Anfotericina B, Amoxi/clav: Amoxicilina/clavulanato

En el grupo de EFRV, el uso de vancomicina, metronidazol, meropenem e imipenem, claramente tuvo mayor uso previo (en proporción y en días de uso) a la bacteremia al compararlo con los demás grupos. En el grupo de EFSV el uso de antibióticos previo a la bacteremia, es mayor en vancomicina, metronidazol, meropenem, imipenem, cefalosporinas de 3ª y 4ª generación, amikacina, clindamicina, piperacilina/tazobactam, anfotericina B y amoxicilina clavulanato comparado con el usado en el grupo de *E. faecalis*.
Dada la heterogeneidad de los números y los grupos, no se realizaron comparaciones para determinar la diferencia estadística entre los grupos.

7.-Análisis multivariado de riesgo de muerte

Se realizaron varios modelos de análisis multivariado para determinar las variables que confieren riesgo de muerte. El cálculo se realizó para la mortalidad total de la hospitalización ya que cualquier otro modelo (a 30 o 15 días) tenía tan pocas muertes que ninguna variable resultaba significativa.
Las variables incluidas en el modelo se consignan en la tabla 10.

Tabla 10: Análisis multivariado de factores de riesgo de muerte

Análisis multivariado			
Variable	p	RM	Intervalos de confianza
Bacteremia por EFRV	0.005	3.75	1.49-9.52
Choque significativo	0.021	3.00	1.18-7.69
Uso de NET	<0.001	6.00	2.4-15.3

VIII.-Discusión

Para nuestro conocimiento éste es el primer trabajo que estudia por separado la morbilidad y mortalidad de la bacteremia por el género *Enterococcus* spp, analizando no sólo por sensibilidad sino por especie. Ya antes se habían comparado pacientes con bacteremia por *E. faecalis* resistente a vancomicina con EFRV[22], pero no se hizo la comparación con *Enterococcus* sensibles. De la misma forma ya se habían comparado pacientes con bacteremia por EFRV con pacientes con bacteremia por EFSV[21], pero no se hizo la comparación con *E. faecalis*. Además ninguno de los pacientes con resistencia a vancomicina recibió la terapéutica adecuada, con la correspondiente mortalidad asociada a ello.
El panorama ideal en nuestro caso hubiera sido la comparación de los cuatro grupos, *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina y resistente a ella, y *E. faecalis* sensible y resistente a ella, pero en nuestro hospital hasta 2009 no había bacteremias por *E. faecalis* resistente a vancomicina.
El valor de este trabajo radica sobre todo en que, con los datos encontrados, se puede asegurar que, comparar los datos de las bacteremias por enterococos sensibles a vancomicina, sin tomar en cuenta la especia, como si la virulencia fuera la misma, puede introducir un error analítico ya que, incluso entre especies sensibles, factores como la mortalidad, el tipo de paciente afectado, estancia hospitalaria, uso previo de antibióticos, etcétera, son diferentes.
Lo descrito en este estudio respecto a la población afectada por EFRV es lo habitualmente reportado en la literatura[25-27]: pacientes con largas estancias hospitalarias, con neutropenia grave (42.9%), con neoplasias hematológicas (36.6%), una gran proporción de ellos con hospitalización previa y la mayor mortalidad (70%) a lo largo del tiempo de estudio. Los pacientes con bacteremia por *E. faecalis* fueron un grupo representado mayormente por pacientes diabéticos y con insuficiencia renal crónica, con estancias hospitalarias más cortas, menor uso de antibióticos como antecedente y globalmente fue el grupo con menor mortalidad. El grupo de EFSV fue representado en su mayoría por pacientes con colangitis (46%) y, una buena parte de ellos, con causas irreversibles de obstrucción de la vía biliar (cirugías biliodigestivas, neoplasias) lo cual sin duda contribuyó a la morbimortalidad del grupo. Al analizar la mortalidad de los pacientes con EFSV resulta mayor que la del grupo de *E. faecalis* (44.8 vs 27.6), pero menor que la del grupo de EFRV, patrón que se repite en el rubro de uso previo de antibióticos, dando en ambos casos una diferencia estadísticamente significativa.

Al comparar los pacientes que murieron con los vivos, las pocas diferencias estadísticamente significativas que tienen plausibilidad biológica son las relacionadas con estados críticos de enfermedad. Así, en el grupo de EFRV es el uso de sonda vesical, en el de EFSV el uso de nutrición enteral total y la ventilación mecánica invasiva y en el de *E. faecalis* las infecciones asociadas a la bacteremia, la ventilación mecánica invasiva y el choque durante el episodio. La comparación inicialmente se hizo entre grupos, como en la descripción de los datos demográficos, lo cual sólo mostró diferencias significativas en la edad, uso de sonda vesical y uso previo de NPT. La diferencia en la edad (mediana de 46, comparada con 56 del grupo de EFSV y *E. faecalis* con mediana de 62) se puede explicar porque la mayoría de los pacientes con leucemia que tuvieron bacteremia por EFRV, eran pacientes jóvenes.

El análisis de la mortalidad atribuible en las bacteremias por *Enterococcus* spp en los estudios publicados, suele ser conflictiva[25-30]. En la mayoría de ellos la define el experto que tiene acceso a los datos y lo realiza a partir de su juicio clínico; en otros casos se compara la opinión de más de un experto. En este estudio la estrategia inicial para determinar la mortalidad atribuible a la bacteremia fue la del análisis de la información por el juicio clínico por el experto, sin embargo, mostró pobre concordancia con los hallazgos de las curvas de sobrevida, que es a partir de las cuales optamos por explicar la mortalidad atribuible. Utilizar las curvas de sobrevida para dar apoyo al análisis de la mortalidad atribuible nos da un marco menos subjetivo.

De manera global la mortalidad en el grupo de la bacteremia por EFRV es mayor que la de los demás grupos, pero podemos ver cómo antes de los 17 días no había muerto el primer paciente de este grupo, de hecho, todos los pacientes con bacteremia que permanecieron hospitalizados tienen criterios microbiológicos de curación de la bacteremia y todos ellos murieron después de cumplir este criterio. Al comparar la mortalidad a los 15 días de la bacteremia entre EFRV y los ESV, la diferencia entre las curvas es estadísticamente significativa, lo cual nos habla de que la causa de muerte de los pacientes con ESV probablemente sí estaba relacionada con la bacteremia. Este comportamiento no se ha documentado en otras series, pero la mayoría de ellas son descritas en la etapa previa al uso de linezolide y además, no tienen la comparación diferencial con los enterococos sensibles. La supervivencia de los pacientes del grupo de EFRV las primeras dos semanas no se explica por su menor gravedad, ya que la puntuación de la escala de APACHE, el uso de NPT, ventilación mecánica invasiva, estancia en UTI, eran mayores (aunque no estadísticamente significativas); quizá la razón radica en que la mayoría de las bacteremias fueron por un sólo microorganismo o bien que el tratamiento fue a base de linezolide; ambas variables se introdujeron en el modelo multivariado y ninguna resultó significativa, pero son hipótesis que pueden explorarse en estudios subsecuentes con diferente diseño o con mayor número de pacientes. La razón por la cual los pacientes con bacteremia por EFRV tienen mayor mortalidad global, es muy probablemente el diagnóstico de base, que en la mayoría de los casos era una neoplasia hematológica.

Respecto al uso de antibiótico prescrito para el episodio de bacteremia, en el grupo de EFRV los pacientes que recibieron manejo antibiótico activo las primeras 48 hrs murieron. Este hallazgo se podría interpretar de manera errada como que el uso de antibiótico temprano es un factor de riesgo para morir, sin embargo vale la pena tomar en cuenta que estos pacientes en su mayoría estaban bajo manejo antibiótico de amplio espectro, por lo tanto la posibilidad de escalar el esquema antibiótico de manera empírica era poco factible. Dicho lo anterior resulta muy probable que el paciente haya recibido linezolide porque la presunción diagnóstica ocurrió dentro de esas 48 hrs, al grado de sugerir una etiología enterocóccica, lo cual se interpreta como una alta carga bacteriana temprana, con la consiguiente mortalidad que esto conlleva. Desafortunadamente, en ninguno de esos casos tenemos información suficiente del expediente ni de la base de datos que sustente esta explicación.

La estancia hospitalaria es concordante con lo descrito en la literatura para EFRV, ya que tiene mayor estancia hospitalaria que los demás (mediana de 46 días), el de *E. faecalis* la menor (22 días) y el de EFSV en un punto intermedio entre los grupos previos (30.5 días), tanto como de los días de estancia hospitalaria totales, como los días de estancia al momento de la bacteremia. Resalta en este

rubro que la mediana del tiempo hospitalizado en el grupo de *E. faecalis* es de un día, lo que nos corrobora que la mayoría de los pacientes afectados por este microorganismo tienen el episodio de bacteremia adquirida en la comunidad y las ocurridas por la especie *E. faecium* son en su mayoría hospitalarias, incluso la especie sensible, lo cual sugiere un sustrato biológico diferente a la sola resistencia.

El área donde se presentó la bacteremia también nos refrenda la naturaleza hospitalaria de las bacteremias causadas por la especie *E. faecium*, ya que tanto en los resistentes a vancomicina como en los sensibles, la mayoría de las bacteremias ocurrieron en áreas de hospitalización o terapia intensiva. La proporción de bacteremias causadas por *E. faecalis* documentadas en el servicio de urgencias es claramente mayor (41.3%, comparado con 28.5 y 10% de EFSV y EFRV respectivamente).

En cuanto a la resistencia de los aislados, lo reportado en la literatura para el EFRV es la habitual[25-30], con una proporción pequeña de los aislados sensibles a algún aminoglucósido. Los aislados de *E. faecium* sensible a vancomicina tienen una proporción alta de resistencia a ampicilina (72.9%), ciprofloxacino (75%) y un 68.7% de los aislados acarrean la combinación de ambos, que no sólo tiene implicaciones terapéuticas sino epidemiológicas, ya que es la huella fenotípica del Complejo Clonal 17 (CC-17). Tomando en cuenta pues, que la mayoría de las cepas de EFRV que se han aislado en el mundo pertenecen al CC-17 y que el 68.7% de los aislados de EFSV comparten la resistencia a la ampicilina y ciprofloxacino, resulta lógico proponer la búsqueda intencionada del CC-17 no sólo en las cepas de EFRV sino en las de EFSV que, como se dijo antes, suelen anteceder al predominio de la variante resistente a vancomicina. En cuanto a la resistencia de las cepas de *E. faecalis*, muestra una baja proporción de resistencia a la ampicilina (5%) y en ningún otro antibiótico excede del 50%, lo cual también es concordante con lo publicado, pero al agruparlo con el EFSV, suele mostrar mayores tasas de resistencia que las propias de la especie. Dicho lo anterior, agrupar la resistencia de EFSV con la de *E. faecalis* puede resultar en subestimación de la resistencia del EFSV y sobreestimación de la resistencia de *E. faecalis*.

En cuanto al uso de antibióticos, lo correspondiente al grupo de EFRV es concordante con la literatura[25-30]: todos ellos tenían uso previo de antibióticos en la hospitalización, casi todos los pacientes recibieron vancomicina antes del episodio de bacteremia (83.3%), la mayoría usaron antibióticos de amplio espectro antes de la bacteremia, tales como carbapanémicos (79.9%), cefalosporinas de tercera generación (73.3%) o piperacilina/tazobactam (36.6%). El uso previo de antibióticos en los pacientes con bacteremia por *E. faecalis* es mucho menor que el del grupo de EFRV. El uso previo de antibióticos de los pacientes con bacteremia por EFSV se encuentra en un punto intermedio entre el usado por el grupo de EFRV y el grupo de *E. faecalis*. Tomando en cuenta lo dicho en este párrafo, agrupar el uso previo de antibióticos de los pacientes con bacteremia por *E. faecalis* con el grupo de EFSV, resultaría en una sobreestimación del primero y una subestimación del segundo.

En el análisis multivariado de riesgo de muerte, vale la pena hacer notar que sólo se pudo calcular para el tiempo total de hospitalización, lo cual no nos acercará a la explicación del fenómeno que hace sobrevivir más tiempo a los afectados por EFRV por encima de los demás grupos. Modelar el análisis multivariado para periodos menores disminuía la cantidad de muertos, por lo tanto, las diferencias no resultaban significativas. De manera recurrente, incluir en el modelo alguna variable tradicionalmente relacionada a gravedad (ventilación mecánica invasiva, choque séptico, uso de NPT, etc) tomaba tal peso que ninguna otra variable resultaba estadísticamente significativa, por lo tanto, se incluyeron en el modelo solamente las mostradas en la tabla (choque séptico, bacteremia por EFRV y uso de Nutrición Enteral Total), que fue el modelo que más variables significativas conservó a la vez. La causa más probable que explique el peso de las tres variables en el modelo multivariado es su relación con hospitalización prolongada, estancia en terapia intensiva y gravedad en general, que ya han sido documentadas en otros estudios de bacteremia por EFRV. En el modelo también se intentó incluir el uso de antibióticos específicos (vancomicina, linezolide, metronidazol, carbapanémicos), sin obtener diferencias estadísticamente significativas. A su vez, en varios

modelos se incluyeron las variables de especie, sin obtener riesgo o protección contra la muerte, a menos que se incluyera el EFRV.
En conclusión, la hipótesis de que la mortalidad no tiene diferencias significativas entre aislados de la misma especie con y sin sensibilidad a la vancomicina de *E. faecium* no pudo ser comprobada cabalmente debido a dos razones, la primera es que los grupos no son comparables, es decir, la enfermedad de base de los pacientes con EFRV les confiere una mayor probabilidad de morir durante la hospitalización que la de los pacientes con EFSV. La segunda es que muy probablemente la mortalidad atribuible a la bacteremia en el grupo de EFRV es muy poca, dado que todos los pacientes que murieron presentaban criterios de resolución del episodio de bacteremia al momento de la muerte, exceptuando sólo a los que fueron dados de alta por máximo beneficio.
Pudo comprobarse la hipótesis de que la mortalidad por bacteremia por *E. faecalis* es menor que la del *E. faecium*, incluso la especie sensible, aunque una vez más debe señalarse que los grupos no son del todo comparables. Valga decir en este punto que, el solo hallazgo de que los grupos no sean comparables es un dato que fortalece el argumento que ha permeado a través de toda esta discusión: agrupar enterococos sensibles a vancomicina como si fueran la misma especie introduce un error si no se considera al momento del análisis.
Algunas debilidades de la tesis son:
El análisis fue retrospectivo, con todas las desventajas que tiene este tipo de investigación.
Los datos microbiológicos fueron enteramente obtenidos de la base de datos microbiológicos, sin comprobar los datos. Por lo tanto, es probable que no todas las cepas fueran sometidas a los mismos protocolos, a la mayoría se les realizaron estudios de sensibilidad por medios automáticos, que no son el estándar de oro.
En cuanto a la calidad de los datos, es notoria la gran proporción de expedientes que fueron desechados por falta de información. Es claro que el grupo con EFRV tuvo mayor proporción de expedientes completos, lo cual se explica porque los pacientes tuvieron largas hospitalizaciones, con seguimiento cercano por los equipos de las especialidades involucradas, representaron una novedad y un desafío terapéutico, lo cual permitió una mejor integración del expediente. Por el contrario los expedientes en los que más frecuentemente faltaron datos tendían a ser pacientes sin predictores de gravedad, con estancias hospitalarias cortas, una gran proporción de hojas de enfermería extraviadas y con escaso seguimiento en la consulta externa, lo cual sin duda pudo haber introducido un sesgo a los datos recabados.
Otra desventaja del estudio es que, ya que nuestro instituto es un centro nacional de referencia en enfermedades de la vía biliar, la prevalencia de colangitis secundaria a una lesión neoplásica maligna está muy representada, lo cual sin duda impactó en la mortalidad del grupo de los afectados por bacteremia por EFSV.

IX.-Conclusiones

Con este documento se logra el objetivo general de la tesis: caracterizar clínicamente las bacteremias del género *Enterococcus* spp, lo cual nos permitirá tomar nuevas direcciones en el control.
Pudimos documentar además que agrupar enterococos sensibles a vancomicina, sin considerar la especie, puede introducir un sesgo al analizar los datos, principalmente por la diferencia en la virulencia de cada especie de microorganismo y el tipo de pacientes afectados.
En cuanto a la mortalidad atribuible a la bacteremia nuestros hallazgos sugieren que, al menos en nuestra cohorte, la mortalidad atribuible a la bacteremia por EFRV es menor que la mortalidad atribuible a la bacteremia causada en las especies sensibles, aunque el limitado tamaño de la muestra no permitió explorar los factores que explicaran este fenómeno.
Finalmente, a partir de lo ya planteado resulta natural proponer una caracterización genética de las cepas de todas las bacteremias, para determinar si en realidad hay endemia de EFRV o hay brotes

recurrentes, lo cual cambiaría las medidas a tomar para su control. Asimismo resulta necesario determinar si existe en nuestro país el CC-17, no sólo en las cepas de EFRV sino en las de EFSV, a fin de tomar las medidas pertinentes para su control.

X.-Referencias bibliográficas

1. Uttley AHC, Collins CH, Naidoo J, George RC. Vancomycin resistant enterococci. *Lancet* 1988; i: 57–8.
2. Mandell, Douglas, and Bennett's, 7a ed, 2009. Principles and Practice of Infectious Diseases, 7a ed. Churchill Livingstone. *Vol 2, parte III, cap 201*
3. Palavecino E. Puesta al día en enterococos, año 2001, identificación de especies y estudio de susceptibilidad antimicrobiana. *Rev Chil Infect* 2001; 18 (2): 95-100
4. Bonten MJM, Willems R, Weinstein RA. Vancomycin-resistant enterococci, why are them here, and where do they come from? *Lanc Inf Dis* 2001; 1: 314–25
5. Zirakzadeh A, Patel R. Epidemiology and mechanism of glycopeptides resistance in enterococci. *Curr Opin Infect Dis* 2007*; 20:384–390*
6. Leclercq R, Derlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in Enterococcus faecium. *N Engl J Med* 1988;319:157–161
7. Arthur Michel, Quintiliani Richard. Regulation of Van-A and Van-B type glycopeptides resistance in Enterococci. *Antimicrobial Ag and Chem* 2001; 45: 375-381
8. Leavis H, Bonten MJM, Willems RJL. Identification of high-risk enterococcal clonal complexes: global dispersion and antibiotic resistance. *Curr Opin Microbiol* 2006 (9): 454-460
9. Xiao JG, Hook M, Weinstock GM, Murray BE. Conditional adherence of *Enterococcus faecalis* to extracellular matrix proteins. *FEMS Immunol Medical Microbiol* 1998; 21:287–295.
10. Shankar N, Baghdayan AS, Gilmore MS. Modulation of virulence within a pathogenicity island in vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis*. *Nature* 2002; 417:746–750.
11. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN: Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004, 50:59-69.
12. Klare I, Badstübner D, Konstabel C, Böhme G, Claus H, Witte W. Decreased incidence of vanA-type vancomycin-resistant *enterococci* isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb Drug Resis* 1999; 5: 45–52.
13. Van den Bogaard AE, Bruinsma N, Stobberingh EE. The effect of banning avoparcin on VRE carriage in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 146–147.
14. Top J, Willems RLJ, Bonten MJM. Emergence of CC17 *Enterococcus faecium*: from commensal to hospital-adapted pathogen. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008: 52: 297–308.
15. Leavis HL, Willems RJ, Top J, Bonten MJ. High-level ciprofloxacin resistance from point mutations in gyrA and parC confined to global hospital-adapted clonal lineage CC17 of *Enterococcus faecium*. *J Clin Microbiol* 2006; 44(3):1059-64.

16. Leavis H, Willems RLJ, van Hamel JWB, al. Insertion sequence driven diversification creates a globally disperser emerging multiresistant subspecies of *E.faecium*. *PLoS Pathog* 2007, 3(1): e7. doi:10.1371
17. Mermel LA, Allon M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the infectious diseases society of America". *Clin Infect Dis* 2009 (49): 1-45.
18. Montecalvo M, Horowitz H, et al Outbreak of vancomycin-, ampicilin-, an aminoglucosyde-resistant *Enterococcus* faecium bacteremia in an adult oncology unit. *Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1363-7*
19. Bhorade SM, Christenson J, Pohlman AS, et al. The incidence of and clinical variables associated with vancomycin-resistant enterococcal colonization in mechanically ventilated patients. *CHEST 1999; 115:1085–1091*
20. Salgado C D, Farr BM: Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis" *Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:690-698*
21. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1997; 24(3):530-1
22. Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, et al. 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; 28:1054-1059*
23. Olivier Ch, Blake RK, Steed LL, et al. Risk of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol 2008; 29:404-409*
24. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, et al. Differences in outcomes for patients with bacteremia due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* or vancomycin-susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1996;22:663-670.
25. Stosor V, Peterson LR, Postelnick M, Noskin GA. *Enterococcus faecium* bacteremia: does vancomycin resistance make a difference? *Arch Intern Med* 1998; 158:522-527.
26. Salgado CD, Farr BM. Outcomes associated with vancomycin-resistant enterococci: a meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24:690–8.
27. DíazGranados C.A et al. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin-Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:327–33
28. Erlandson KM, Sun J, Iwen PC et al. Impact of the more potent antibiotics quinupristine/dalfopristin and linezolid on outcome measure of patients with vancomycin-resistant *Enterococcus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008; 46:30-36.
29. Han SH, Chin BS, Lee HS, et al. Vancomycin-resistant enterococci bacteremia: Risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome" *J Infect* 2009; 58: 182-190
30. Linden PK, Pasculle AW, Manez R, et al. Differences in Outcomes for Patients with Bacteremia Due to Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* or Vancomycin-Susceptible *E. faecium*. *Clin Infect Dis* 1996; 22:663-70

31. Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, et al. 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; 28:1054-1059
32. Noskin G.A, Peterson L.R, Warren J. R et al. *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* bacteremia: acquisition and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 2: 296-301.
33. Cuellar-Rodríguez J, Galindo-Fraga A, Guevara V, al. Vancomycin resistant enterococci, Mexico city. Emerg Infect Dis 2007; 5: 798-799
34. Dobbs TE, Patel M, Waites K et al. Nosocomial spread of *Enterococcus faecium* resistant to vancomycin and linezolid in a tertiary care medical center. *J Clin Microbiol* 2006: 3368-3370.
35. Long JK, Choueiri TK, Hall GS, et al. Daptomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in a Patient With Acute Myeloid Leukemia. *Mayo Clin Proc* 2005; 80 (9): 1215-1216.
36. Mascini EM, Troelstra A, Beitsma M, et al. Genotyping and Preemptive Isolation to Control an Outbreak of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium. Clin Inf Dis* 2006; 42:739–46.

XI.-Firmas de aceptación

_____

Guillermo Ruiz-Palacios y Santos
Tutor de tesis

_____

Guillermo Ruiz-Palacios y Santos
Profesor titular del curso