



Infecciones por enterococos

J. Calderón-Parra*, A. Díaz de Santiago y A. Callejas Díaz

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid. España. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro Segovia de Arana (IDIPHISA). Majadahonda. Madrid. España.

Palabras Clave:

- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- Enterococos resistentes a vancomicina

Keywords:

- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*
- Vancomycin-resistant enterococci

Resumen

Los enterococos son bacterias grampositivas anaerobias facultativas que se disponen en cadenas o parejas. Las especies más relevantes son *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Son colonizadores normales del aparato digestivo. Pueden sobrevivir en superficies y entornos hospitalarios durante tiempo prolongado. Los contactos frecuentes con hospitales, comorbilidades, antibióticos previos y presencia de dispositivos se asocian con un mayor riesgo de infección. Pueden dar lugar a múltiples síndromes clínicos, siendo más frecuentes en infecciones asociadas a cuidados sanitarios que en comunitarias. Destacan infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales, bacteriemias asociadas a catéter venoso, endocarditis, meningitis e infecciones de herida quirúrgica. En toda bacteriemia enterocócica se debe valorar la presencia de endocarditis, siendo útiles para ello los *scores* NOVA y DENOVA. *Enterococcus faecalis* suele ser sensible a ampicilina y este es su tratamiento de elección. En casos de endocarditis o bacteriemia complicada, se recomienda la combinación con ceftriaxona o gentamicina. *Enterococcus faecium* suele ser resistente a ampicilina y su tratamiento de elección es vancomicina. El tratamiento de los enterococos resistentes a vancomicina no está bien definido y supone un reto, siendo las principales opciones daptomicina en dosis altas o linezolid. En el manejo de las infecciones enterocócicas, es fundamental el control adecuado del foco.

Abstract

Enterococcal infections

Enterococci are facultative anaerobic gram-positive bacteria that are arranged in chains or pairs. The most relevant species are *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium*. They are normal colonizers of the digestive system. They can survive on surfaces and in hospital settings for an extended period of time. Frequent contact with hospitals, comorbidities, prior antibiotic use, and presence of medical devices are associated with a greater risk of infection. They can give rise to multiple clinical syndromes and are more common in healthcare-associated infections than community infections. Of note are urinary tract infections, intra-abdominal infections, venous catheter-related bacteremias, endocarditis, meningitis, and surgical wound infections. The presence of endocarditis must be evaluated in all enterococci bacteremias; the NOVA and DENOVA scores are useful for doing so. *Enterococcus faecalis* tend to be sensitive to ampicillin, which is the treatment of choice. In cases of endocarditis or complicated bacteremia, it is recommended to combine them with ceftriaxone or gentamicin. *Enterococcus faecium* tend to be resistant to ampicillin and the treatment of choice is vancomycin. Treatment of vancomycin-resistant enterococci is not well-defined and represents a challenge; the main options are daptomycin at high doses or linezolid. Adequate control of the source of the infection is fundamental in the management of enterococcal infections.

Introducción

Los enterococos se han identificado como patógenos humanos, por primera vez, en 1899, en una publicación del grupo del Dr. Osler. El primer caso comunicado correspondió a un cuadro de endocarditis infecciosa, confirmándose que el mi-

*Correspondencia

Correo electrónico: jorge050390@gmail.com

croorganismo era el responsable mediante la reproducción del cuadro clínico al inocular el mismo en modelos animales¹.

Durante las siguientes décadas, se consideró a los enterococos únicamente como «estreptococos del intestino», estando incluidos dentro del género *Streptococcus*. No fue hasta 1984, un siglo después de su identificación, cuando finalmente se aceptó la inclusión de los enterococos en el género *Enterococcus*, separado del género *Streptococcus*².

Hoy en día, se sabe que los primeros *Enterococcus* aparecieron hace más de 400 millones de años, coincidiendo con la llegada de los primeros animales terrestres, lo que habla de su capacidad de adaptación a distintos medios³. Durante este tiempo, estos microorganismos han ido adquiriendo mecanismos de supervivencia que hacen posible que puedan perdurar durante semanas, incluso meses, en distintas superficies. Igualmente han desarrollado mecanismos de virulencia que les convierten en patógenos importantes en personas con factores inmunosupresores o con dispositivos (catéteres, prótesis, valvulopatías, etc.).

Microbiología y mecanismos de virulencia

Los enterococos son bacterias grampositivas anaerobias facultativas y que suelen aparecer en parejas o cadenas cortas, pudiéndose observar ocasionalmente cadenas largas (fig. 1). Se han aislado 18 especies de enterococos capaces de causar infección en seres humanos, siendo las dos especies más significativas *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. A diferencia de la mayoría de los estreptococos, los enterococos pueden hidrolizar la esculina en presencia de sales biliares y pueden crecer en medios de altas concentraciones de cloruro

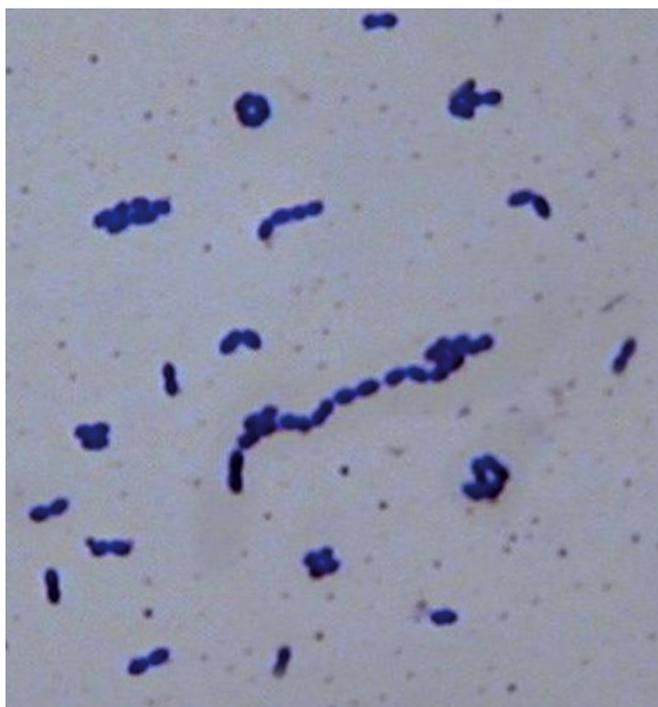


Fig. 1. Tinción de Gram que muestra cocos grampositivos agrupados en parejas, cadenas cortas y cadenas largas.

sódico (incluso 6,5%) y a altas temperaturas (hasta 45°C). En medios convencionales no suelen producir hemólisis, siendo la mayoría alfa o gamma-hemolíticos en medios específicos (agar sangre de cordero al 5%). La mayoría reaccionan a antisueros del grupo D de Lancefield. Algunas especies (*Enterococcus casseliflavus* y *Enterococcus gallinarum*) pueden mostrar movilidad^{1,2}. Hoy en día, la identificación de la especie de enterococo suele basarse en técnicas moleculares, como el MALDI-TOF comúnmente empleado en los laboratorios de microbiología actuales, o la secuenciación del gen ARN ribosómico 16S.

Los enterococos son habitantes naturales del intestino grueso humano, aunque representan menos del 1% de la microbiota habitual. En el huésped sano forman parte del simbiote del microbioma y puede tener importancia en el equilibrio homeostático intestinal, sistema inmunitario, etc.

Las principales bacterias del género *Enterococcus*, *E. faecalis* y *E. faecium* han adquirido a lo largo de su evolución, durante millones de años, múltiples factores de virulencia que influyen tanto en su capacidad de supervivencia en distintos medios como en su capacidad de producir infección invasiva^{4,5}. Entre los diversos factores de virulencia encontramos varios grupos^{1,2}:

Factores secretados

Son sustancias que los enterococos liberan hacia el exterior. La más conocida es la citolisina/hemolisina enterocócica, una toxina producida por *Enterococcus faecalis*, codificada en plásmidos (es decir, con capacidad de transmisión horizontal) y que es capaz de producir lisis en eritrocitos y polimorfonucleares humanos, siendo un importante factor de virulencia en este microorganismo. *Enterococcus faecalis* también puede producir otras enzimas, como la proteasa de serina o la gelatinasa que pueden alterar el funcionamiento de varias proteínas inmunológicas (complemento e inmunoglobulinas), además de degradar los tejidos del huésped, facilitando de esta forma la invasión y destrucción tisular. Además, estas enzimas son un componente clave en la formación de la biopelícula enterocócica (tanto en materiales protésicos como en superficies fuera del huésped). Se ha comprobado que aquellos *E. faecalis* que carecen de estos mecanismos se presentan con infecciones muy atenuadas y de menor gravedad.

Componentes de la pared celular

Se incluyen varias proteínas con función de adhesinas como la proteína de superficie de *E. faecalis* (y su equivalente en *E. faecium*) que contribuyen a la unión bacteriana con moléculas de la matriz extracelular y superficies inanimadas y, por lo tanto, a la formación de la biopelícula. Varias adhesinas, como *Ace* y *Esp* en *E. faecalis*, o *Acm* y *Espfm* en *E. faecium* median en la adhesión a matriz extracelular del huésped mediante unión al colágeno y parecen formar parte importante de la patogenia de las endocarditis causadas por estos microorganismos. Otras proteínas, como la sustancia de agregación, influyen en la adhesión de varias colonias enterocócicas.

cicas y facilitan el intercambio de plásmidos con genes de virulencia y resistencia. En los últimos años se ha identificado la formación de «pelos» o *pili* en los enterococos, que parecen tener un papel fundamental en la adhesión a superficies y la formación de biopelículas. Por último, mencionar la proteína *Ehr* y los polisacáridos de la pared bacteriana, que interfieren en la fagocitosis.

Factores reguladores

Varios son los factores que regulan la expresión de genes y proteínas de virulencia. Los factores secretados mencionados son regulados mediante el gen *fsr*, de tal forma que cuando se dan condiciones óptimas para el crecimiento bacteriano este gen aumenta la expresión de factores secretores. Otros genes reguladores identificados son el gen *AsrR* que, además de influir en la virulencia y la formación de biopelículas, puede influir en la expresión de PBP5 y aumentar la resistencia bacteriana. En *E. faecium*, la identificación de un plásmido grande, conocido como *hyEfm*, con transmisión horizontal, se asocia a cepas clínicas y no saprofitas.

En los últimos años, gracias a la secuenciación de genomas bacterianos, se han podido tener más detalles de cómo los enterococos pasaron de ser microorganismos saprofitos a patógenos. Se sabe que más de una cuarta parte del genoma está representado por ADN móvil. Entre el ADN móvil se han identificado varios islotes genéticos («islas de patogenicidad») que portan genes de resistencia, virulencia y supervivencia, en gran parte, adquiridos evolutivamente mediante plásmidos. La más reconocida hoy en día en la isla de patogenicidad que porta la cepa V583 de *E. faecalis*, la principal cepa de esta especie de enterococo resistente a vancomicina (ERV) a nivel mundial, muy extendida en Estados Unidos. También mediante secuenciación genética se sabe que la mayoría de las cepas de *E. faecium* que causan infección asociada a cuidados sanitarios en hospitales de todo el mundo surgieron de una única cepa animal (y no de cepas humanas), hace solo 75 años, portadora de genes de producción de PBP-5 (CC17), lo que explica que la mayoría de las cepas clínicas de este microorganismo sean resistentes a ampicilina⁶, en contra de lo que ocurre con *E. faecalis*.

Mecanismos de resistencia

Resistencia a betalactámicos

Los enterococos son intrínsecamente resistentes a varios betalactámicos, incluyendo aztreonam, cefalosporinas y penicilinas antiestafilocócicas (oxacilina). Esta resistencia se media mediante la producción de PBP (*penicillin-binding proteins*) con baja afinidad a betalactámicos, como la PBP-4. De hecho, debido al efecto de estas PBP, aun cuando el enterococo es sensible a ampicilina, la concentración mínima inhibitoria (CMI) necesaria para los enterococos es 10-1000 veces superior a la CMI para estreptococos. Sin embargo, a pesar de ser resistentes a cefalosporinas, se ha observado un efecto sinérgico entre

cefalosporinas y ampicilina, probablemente mediado por la saturación de la PBP-2 y PBP-3 mediante cefalosporina una vez que la PBP-4 ha sido saturada con ampicilina⁷. Este mecanismo ha inducido que el tratamiento combinado con cefalosporina haya sustituido al tratamiento combinado con aminoglicósidos en infecciones graves enterocócicas (ver más abajo).

La resistencia a penicilinas (que conlleva resistencia a carbapenémicos) se media fundamentalmente por la producción variante de PBP-5, bien sea mediante hiperproducción o mediante producción de una PBP-5 alterada, denominada PBP-5R⁸. Este mecanismo es universal en la mayoría de las cepas clínicas de *E. faecium*, al tener un origen único como hemos mencionado. La resistencia a ampicilina en *E. faecalis* es muy infrecuente y puede tener dos mecanismos²: cambios en la PBP-4 o la producción de betalactamasas similares a las producidas por *Staphylococcus aureus*. El primer mecanismo puede originar un fenotipo de sensibilidad a ampicilina, pero resistencia a penicilina e imipenem, mientras que el segundo mecanismo puede ser difícil de detectar en pruebas microbiológicas rutinarias y debe ser sospechado y evaluado específicamente en casos de mala evolución.

Resistencia a glucopeptidos

El ERV es un patógeno muy problemático en ciertos medios, y especialmente frecuente en *E. faecium*. Esta resistencia comenzó a observarse en la década de 1980, coincidiendo con el uso de vancomicina frente a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Se piensa que los mecanismos de resistencia surgieron simultáneamente en diferentes áreas geográficas hace varios siglos, en respuesta a glucopeptidos naturalmente presentes en el ambiente y que, debido al uso clínico de vancomicina, han sido evolutivamente seleccionados recientemente.

Esta resistencia se produce a través de diferentes clústeres genéticos, siendo los más prevalentes los clústeres *vanA* y *vanB*⁹, ambos transmisibles horizontalmente mediante plásmidos. El resultado común de la presencia de estos genes es la alteración de la porción D-alanil-D-alanina terminal del peptidoglicano de la pared bacteriana, ofreciendo una resistencia de alto grado a vancomicina con dos fenotipos distintos. El fenotipo *vanA* es el más común y media una resistencia de alto grado cruzada a vancomicina y teicoplanina. Por otro lado, el fenotipo *vanB* es el segundo más frecuente y tiene como característica que en el antibiograma la teicoplanina suele presentar CMI dentro del rango de sensibilidad (aunque no es aconsejable su uso clínico)¹⁰. Otro fenotipo menos frecuente y que se puede encontrar en *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus* es el fenotipo *vanC*, que confiere una resistencia de bajo grado a vancomicina (con CMI entre 4-16 mcg/ml, y con inhibición completa con una concentración de 32 mcg/ml).

Resistencia a otros antibióticos

La resistencia a otros antibióticos es compleja y, hoy en día, tienen menos relevancia clínica. Mencionaremos, entre ellas las siguientes:

Resistencia a aminoglucósidos

Los enterococos presentan resistencia intrínseca de bajo/moderado grado a aminoglucósidos, por lo que estos no son activos en monoterapia. Sin embargo, se ha observado la presencia de sinergismo cuando se emplean tratamientos combinados con penicilinas o vancomicina. Este sinergismo es eliminado mediante la resistencia de alto grado a aminoglucósidos¹¹, que puede darse a estreptomina (mediante mutaciones ribosomales) o a estreptomina y gentamicina (mediante producción enzimática). Esta resistencia de alto grado ha perdido significación clínica, al haberse extendido el uso del tratamiento combinado de ampicilina y ceftriaxona en sustitución de aminoglucósidos.

Resistencia a linezolid

La resistencia a linezolid sigue siendo rara actualmente, aunque se han comunicado cepas resistentes por cambios en el ARNr 23S y por el gen *cfr*, ambos transmitidos desde estafilococos¹².

Resistencia a daptomicina

La resistencia a daptomicina es compleja y variada, pudiendo incluir mecanismos presentes en enterococos antes del empleo de este antibiótico¹². Esta resistencia puede surgir intratratamiento, pudiendo ser el riesgo menor si se emplean dosis altas de este antibiótico (incluso superiores a 10 mg/kg/día).

La tabla 1 resume los principales mecanismos de resistencia de enterococo a las distintas familias de antibióticos.

Epidemiología

Las dos principales especies causantes de infección, como hemos mencionado, son *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Del resto de especies mencionadas, solo *Enterococcus gallinarum* presenta capacidad para causar brotes y diseminación nosocomial¹³. El resto causa infecciones únicamente de forma esporádica.

En conjunto, los enterococos son uno de los principales responsables de infecciones nosocomiales. En varios estudios de Estados Unidos, se han identificado como el segundo o tercer microorganismo más frecuente en infecciones hospitalarias. Además, en dicho medio es frecuente la infección por ERV (especialmente *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente, que se corresponde con el 30% de las infecciones enterocócicas en Estados Unidos)¹.

En nuestro medio, los últimos datos disponibles del estudio de prevalencia EPINE, que son de 2019, muestran que las infecciones enterocócicas suponen más de un 8% del total

TABLA 1

Principales mecanismos de resistencia antibiótica en distintas especies de enterococos

	Mecanismo	Especie(s)	Observaciones
Aminopenicilinas	Producción de PBP5r	<i>E. faecium</i> y otras	Presente en la práctica totalidad de cepas clínicas de <i>E. faecium</i>
	Alteraciones en PBP4	<i>E. faecalis</i> y otras	<i>In vitro</i> puede ser resistente a penicilina, pero sensible a ampicilina
	Producción betalactamasa	<i>E. faecalis</i>	Puede testar sensible <i>in vitro</i> , sospechar si fracaso terapéutico
Glucopéptidos	Clúster <i>VanA</i>	<i>E. faecium</i> y <i>E. faecalis</i>	Resistencia de alto grado cruzada a vancomicina y teicoplanina
	Clúster <i>VanB</i>	<i>E. faecium</i> y <i>E. faecalis</i>	Resistencia de alto grado a vancomicina, no a teicoplanina
	Clúster <i>VanC</i>	<i>E. gallinarum</i> y <i>E. casseliflavus</i>	Resistencia de bajo grado a vancomicina
Aminoglucósidos	Varios mecanismos	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> y otras	Resistencia de alto grado a estreptomina y gentamicina variable
Linezolid	Genes <i>crf</i> y <i>optrA</i> . Cambios en ARN23s ribosomal	<i>E. faecium</i> y <i>E. faecalis</i>	Puede ser transmitida horizontalmente por plásmidos Resistencia rara en la práctica clínica actual
Daptomicina	Múltiples mutaciones genéticas	<i>E. faecalis</i> y <i>E. faecium</i>	Puede aparecer intratratamiento e incluso sin exposición previa Por cambios en membrana celular o producción de bombas de eflujo

de infecciones asociadas a cuidados sanitarios¹⁴. Así, son el tercer genero de microorganismos infecciosos en frecuencia, solo por detrás de las enterobacterias y estafilococos, y por delante de los bacilos gramnegativos no fermentadores. Suponen la tercera causa más frecuente de bacteriemia nosocomial. Además, en el último año, han surgido comunicaciones que hablan de un aumento de la incidencia de bacteriemia nosocomial por enterococos, especialmente *Enterococcus faecalis*, en relación con la pandemia por SARS-CoV2¹⁵. Aunque su prevalencia es mayor en infecciones asociadas a cuidados sanitarios, también son patógenos frecuentes en infecciones comunitarias. Tanto en infecciones comunitarias como nosocomiales, es el doble de frecuente *Enterococcus faecalis* que *Enterococcus faecium* en ambas.

Por ahora, en nuestro medio, el ERV no supone un problema importante, habiéndose comunicado infecciones de forma esporádica. Sin embargo, en varios países de Europa, incluyendo Portugal, Italia o Grecia, la infección por ERV supone un reto clínico, llegando a representar el 10%-30% de las infecciones enterocócicas. En este sentido, es necesario que mantengamos una actitud de vigilancia ante el eventual aumento de las infecciones por ERV que se puede producir en nuestro medio.

Las infecciones por enterococo tienen su primer origen en la colonización del tubo digestivo de los pacientes, tanto por cepas hospitalarias como comunitarias. Estas bacterias pueden persistir meses o años tanto en el intestino como en superficies inanimadas del hospital, incluyendo termómetros, sistemas de administración intravenosa, estetoscopios, camas, manivelas, cuñas para orinar, etc. En este contexto, la diseminación de cepas de ERV entre pacientes y personal sanitario puede ser extremadamente rápida, y favorecida por el uso de antibióticos o la limpieza incompleta de las superficies.

A partir de la colonización, en pacientes con factores de riesgo, incluyendo antibioterapia, procedimientos invasivos, inmunosupresión, mucositis, diabetes mellitus, insuficiencia

renal aguda, etc., se puede producir la infección¹⁶. Igualmente, estudios recientes han resaltado que los procesos neoplásicos de colon (tanto carcinomas como pólipos) aumentan la incidencia de infecciones enterocócicas¹⁷, aunque esta asociación está aún pendiente de demostrar.

Síndromes clínicos

Los enterococos pueden dar lugar a infecciones invasivas de múltiples focos^{1,2}. Cabe reseñar que cualquier infección enterocócica, independientemente del foco primario, puede complicarse con bacteriemia¹⁸, endocarditis e infecciones de prótesis o dispositivos (tanto intravasculares como extravasculares).

Infecciones genitourinarias

Los enterococos son microorganismos frecuentes en infecciones urinarias asociadas a los cuidados sanitarios. El síndrome clínico genitourinario más frecuente es la infección del tracto urinario (ITU) bajo, aunque puede cursar con otras formas de infecciones, tales como prostatitis, cólico renal complicado, pielonefritis, abscesos renales, etc.

Las ITU bajo suelen estar precedidas por sondas vesicales¹⁹, intervenciones urológicas o anomalías anatómicas. Igual que en otras infecciones del tracto urinario bajo, será importante diferenciar la colonización (bacteriuria asintomática) de la infección. Ni la presencia de bacterias y de leucocitos (hay que recordar que los enterococos no pueden cursar con presencia de nitritos en orina al carecer de ureasa) en un sedimento de orina, ni la positividad del cultivo de orina son elementos diferenciadores. Solamente la presencia de síntomas francos, incluyendo disuria, dolor suprapúbico o fiebre nos puede permitir distinguir una bacteriuria asintomática de una verdadera infección. En pacientes ancianos puede cursar con *delirium* o hipotensión, aunque, en ausencia de otros datos de infección, no se deben justificar otros síntomas inespecíficos como somnolencia, astenia o inapetencia, por una ITU solo por el análisis o el cultivo de orina.

El resto de las infecciones genitourinarias por enterococo son más infrecuentes. En hombres, puede dar lugar a prostatitis crónica en pacientes con manipulaciones prostáticas²⁰, siendo infecciones difíciles de erradicar, ya que los antibióticos antienterocócicos no suelen tener buena penetrancia en la próstata. Las prostatitis crónicas se pueden manifestar como bacteriemias por enterococo de repetición sin foco claro.

Infecciones intraabdominales y pélvicas

Las infecciones intraabdominales son una de las manifestaciones más frecuentes de los enterococos y pueden presentarse en un amplio abanico de afectaciones, incluyendo infecciones biliares (colecistitis, colangitis, etc.), peritonitis bacteriana espontánea en pacientes cirróticos, peritonitis secundaria (por

ejemplo, por perforación de víscera hueca), peritonitis postquirúrgica, peritonitis asociada a diálisis peritoneal, etc. Son más frecuentes en pacientes con intervenciones quirúrgicas previas, contactos hospitalarios frecuentes o ciclos recientes de antibióticos (especialmente antibióticos con excreción biliar).

Las infecciones abdominales y pélvicas enterocócicas frecuentemente se acompañan de otros organismos como bacilos gramnegativos (especialmente enterobacterias), anaerobios u hongos (cándida). En personas previamente sanas, sin contactos hospitalario previos y con buen control del foco (generalmente cirugía), su presencia tiene poca repercusión. En estas circunstancias, no es necesaria una cobertura antibiótica específica²¹, aunque exista un aislamiento microbiológico de enterococo. Sin embargo, en pacientes con contactos hospitalarios, hay varios estudios que asocian la presencia de enterococo en estas infecciones con una mayor tasa de fracaso terapéutico²². Así, en pacientes con infección abdominal grave que hayan estado hospitalizados recientemente, pacientes inmunodeprimidos que hayan tenido intervenciones previas o a los que se les hayan administrado antibióticos recientemente hay que considerar la cobertura precoz de enterococo²³ resistente a ampicilina, debiendo considerar además la cobertura de ERV según la epidemiología local.

Infecciones de piel, partes blandas y osteoarticular

Los enterococos se pueden encontrar implicados en varias infecciones de partes blandas, siendo especialmente frecuente en infecciones de heridas quirúrgicas. En estos casos, *Enterococcus faecalis* supone el tercer patógeno en frecuencia. Otras infecciones en las que pueden estar implicados son las infecciones de úlceras por decúbito o pie diabético. Al igual que en infecciones abdominales, el aislamiento de enterococo en este tipo de infecciones de partes blandas suele ir acompañado de otros microorganismos. También puede darse afectación más profunda, incluyendo artritis séptica y osteomielitis por extensión local de las infecciones previamente mencionadas, así como en pacientes con prótesis articulares o material de osteosíntesis, donde dan lugar a la formación de biofilms. Las infecciones osteoarticulares por enterococo, al contrario que las anteriores, suelen ser monomicrobianas.

Infecciones de sistema nervioso central

Las meningitis por enterococo son una infección infrecuente, suponiendo menos del 5% de todos los casos de meningitis. En la gran mayoría de los casos, son infecciones que ocurren después de intervenciones neuroquirúrgicas o en presencia de fugas de líquido cefalorraquídeo (como derivaciones ventriculares, fístulas o fracturas óseas). Los raros casos de meningitis comunitaria suelen asociarse a comorbilidades previas (especialmente insuficiencia renal, neoplasias, virus de la inmunodeficiencia humana o tratamientos inmunosupresores), y suelen asociarse a la presen-

cia concomitante de bacteriemia. Se ha asociado la meningitis enterocócica comunitaria con la infección con *Strongyloides* (especialmente con cuadros de hiperinfestación), de forma similar a la meningitis comunitaria por bacilos gramnegativos²⁴.

La meningitis enterocócica suele cursar con cuadros agudos y subagudos de fiebre y cambios psíquicos-conductuales, sin presencia de signos meníngeos. Las alteraciones en el análisis del líquido cefalorraquídeo pueden ser menos marcadas que en otras meningitis y frecuentemente no se observan microorganismos en la tinción de Gram. En raras ocasiones, estas meningitis pueden complicarse con hidrocefalia o abscesos cerebrales²⁵.

Bacteriemia, infecciones endovasculares y endocarditis

La bacteriemia es una manifestación clínica frecuente de la enfermedad enterocócica. Puede producirse como consecuencia de cualquiera de las infecciones previamente referidas, siendo los focos identificados más frecuentes el genitourinario y el abdominal (especialmente infecciones hepato biliares). En estos casos, la bacteriemia enterocócica puede acompañarse de otros microorganismos, como bacterias gramnegativas o infecciones por *Candida* spp. También puede verse con un foco endovascular primario (por ejemplo, catéteres venosos periféricos, centrales u otros dispositivos intravasculares), constituyendo los enterococos el segundo género bacteriano en frecuencia de las infecciones de catéteres venosos. Por último, es frecuente la bacteriemia enterocócica sin un claro foco identificado, donde se piensa que tiene un papel importante la traslocación bacteriana desde la flora intestinal por procesos que afectan al intestino grueso, como pólipos, divertículos o neoplasias.

La bacteriemia enterocócica se asocia con pacientes de mayor edad, mayor comorbilidad, contacto hospitalario y ciclos de antibióticos previos. Así, no es de extrañar que su incidencia esté en aumento, junto con el aumento de la edad y patologías de la población general. Igualmente, se ha visto que la bacteriemia por *Enterococcus faecium* asocia una mayor mortalidad que la bacteriemia por *Enterococcus faecalis*, lo que puede ser debido a varias causas: mayor resistencia antibiótica, peor situación general del paciente en el momento de la bacteriemia, etc.

Los enterococos son la tercera causa más frecuente de las endocarditis comunitarias y la segunda en frecuencia de las endocarditis asociadas a cuidados sanitarios²⁶. La mayoría de las endocarditis enterocócicas son causadas por *Enterococcus faecalis*. Potencialmente, cualquier episodio de bacteriemia por enterococo, independientemente de su origen, puede invadir e infectar el tejido endomiocárdico, dando lugar a la endocarditis infecciosa. Frecuentemente,

TABLA 2

Escalas de puntuación de NOVA y DENOVA para valorar el riesgo de endocarditis en una bacteriemia por enterococo

Variable	Definición	Score NOVA	Score DENOVA
Duración de síntomas (D)	Síntomas más de 7 días	-	1
Embolismos (E)	Presencia de embolismo	-	1
Nº de hemocultivos (N)	3 o más frascos positivos	5	1
Origen de la infección (O)	Foco desconocido	4	1
Valvulopatía previa (V)	Valvulopatía conocida	2	1
Auscultación de soplo (A)	Presencia de nuevo soplo	1	1
Punto de corte con el que no sería necesario ETE		< 4	< 3
Sensibilidad (S) y especificidad (E) del score		S 100%, E 29%-65%	S 100%, E 83%-85%

Una puntuación superior al punto de corte indicaría la necesidad de realizar ecocardiograma transesofágico (ETE), mientras que una puntuación igual o menor al punto de corte indicaría la no necesidad del mismo.

bacteriemias transitorias e inadvertidas clínicamente, producidas en el contexto de enfermedades del tubo digestivo o su manipulación son la causa. De forma similar a la bacteriemia enterocócica, la endocarditis enterocócica tiende a afectar a pacientes con mayor edad y comorbilidades que las endocarditis por otros microorganismos. Suelen afectar a pacientes con valvulopatías previas, ya sean portadores de válvulas protésicas o pacientes con valvulopatías significativas no protésicas, siendo rara la endocarditis enterocócica sobre válvula sana. Este cuadro puede seguir una evolución subaguda-crónica, pudiendo aparecer como un cuadro constitucional sin fiebre ni tiritona. No suelen presentar estigmas típicos de endocarditis. Sus complicaciones más frecuentes son la insuficiencia cardíaca por destrucción valvular y los embolismos periféricos, específicamente los embolismos del sistema nervioso central, en forma de ictus isquémico y/o hemorrágico²⁶.

Sabiendo que cualquier episodio de bacteriemia enterocócica puede, potencialmente, derivar en una endocarditis, la utilidad de la ecocardiografía de forma sistemática en estos pacientes es controvertida. En los últimos años, se han propuesto dos escalas clínicas (scores NOVA²⁷ y DENOVA²⁸, tabla 2) que pueden ser de ayuda para identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de endocarditis. Estos scores se basan en la presencia o ausencia de factores de riesgo o predictores de endocarditis y, por lo tanto, aquellos que se pueden beneficiar de la valoración ecocardiográfica. El score NOVA incluye el número (N) de frascos de hemocultivos positivos, el origen (O) de la bacteriemia (mayor riesgo en foco desconocido y comunitaria), la presencia de valvulopatías significativas (V) y la auscultación (A) de soplo cardíaco. El score DENOVA añade a los previos la duración (D) de los síntomas y la presencia de embolismos (E).

Otras infecciones

Los enterococos son capaces de cursar con infecciones respiratorias, incluyendo neumonías, abscesos pulmonares y empiemas, aunque estas infecciones son altamente infrecuentes. Los enterococos pueden causar infección en los recién nacidos y prematuros, dando lugar a múltiples cuadros como bacteriemia, meningitis, neumonía, infecciones urinarias, etc.

Manejo de las infecciones enterocócicas

Como hemos mencionado, los enterococos son intrínsecamente resistentes a varios de los antibióticos más frecuentemente empleados en la práctica clínica. Además, pueden tener fenómenos de tolerancia antibiótica y se pueden seleccionar resistencias intratratamiento como se observó hace medio siglo con el tratamiento en monoterapia con penicilina/ampicilina en la endocarditis infecciosa. Esto ocurre con más frecuencia en infecciones de alto inóculo o en aquellas infecciones donde no se consigue un control apropiado del foco. Por otro lado, el tratamiento de las distintas especies de enterococos puede ser muy distinto. Específicamente, el tratamiento de las dos especies más comunes, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* difiere enormemente por su distinta tasa de resistencia a ampicilina y, en algunos medios, vancomicina. Por todo ello, el manejo de las infecciones enterocócicas supone un reto para el médico.

De forma general, el tratamiento antibiótico ha de basarse en el uso de un antibiótico rápidamente bactericida, incluyendo un segundo antibiótico en combinación en aquellos casos de alto inóculo o donde haya presencia de materiales protésicos (y, por lo tanto, presencia de biofilms)¹⁸. En paralelo, será necesario tomar las medidas adecuadas de control del foco en cada caso, lo que puede incluir retirar catéteres, cambio de sonda vesical, drenajes percutáneos y cirugías (tanto cirugía abdominal para, por ejemplo, abscesos intraabdominales o perforaciones de víscera hueca como cirugía cardíaca para endocarditis).

A continuación, expondremos las distintas opciones antibióticas disponibles, incluyendo antibióticos clásicos y nuevos antibióticos, para después hablar de la elección de la opción más apropiada al foco y su duración.

Opciones terapéuticas disponibles

Aminopenicilinas en monoterapia

Los betalactámicos más activos frente a enterococos son las aminopenicilinas, incluyendo ampicilina, amoxicilina y piperacilina. Como hemos mencionado, casi todas las cepas clínicas de *Enterococcus faecium* son resistentes a estos antibióticos (ver más arriba); sin embargo, siguen siendo la base del tratamiento frente a la mayoría de las cepas de *Enterococcus faecalis*, siendo suficiente en infecciones de bajo inóculo sin presencia de biofilms y con buen control del foco¹⁸. Amoxicilina es una buena opción para las infecciones sin gravedad relevante como las del tracto urinario.

Aminopenicilinas en combinación con aminoglucósidos

Aunque, como hemos mencionado, los enterococos son intrínsecamente resistentes a los aminoglucósidos en monoterapia, en ausencia de resistencia de alto grado, estos antibióticos tienen un marcado efecto sinérgico *in vitro* con aminopenicilinas y otros antibióticos, como los glucopéptidos. Se ha postulado que este efecto se puede mantener aun cuando la cepa de enterococo sea resistente a ampicilina, pero tenga una CMI igual o menor de 64 mcg/ml.

Dentro de los aminoglucósidos, estreptomina y gentamicina son los dos únicos que han demostrado fehacientemente este efecto sinérgico. Gracias a este efecto, se consigue una acción rápidamente bactericida y la eliminación del 99,9% del inóculo bacteriano en las primeras 24 horas. Esto es importante, como hemos comentado, en aquellos casos de alto inóculo, presencia de biofilms o cuando el foco no pueda ser controlado. En el caso paradigmático de la endocarditis, se ha visto que emplear esta combinación aumenta sustancialmente la tasa de éxito terapéutico frente a monoterapia con ampicilina².

Aminopenicilinas en combinación con cefalosporinas

Las infecciones enterocócicas frecuentemente afectan a pacientes añosos y con múltiples comorbilidades. En estos pacientes, la administración de la combinación de aminoglucósidos con ampicilina puede ser problemática debido a su alta toxicidad, sobre todo por insuficiencia renal aguda. Debido a ello, hace algo más de una década se comenzó a buscar alternativas terapéuticas igualmente eficaces. En este contexto, se encontró que la combinación de ampicilina con cefalosporinas (específicamente, ceftriaxona y cefotaxima) conseguía un efecto sinérgico similar a la combinación de ampicilina con gentamicina. Este efecto se basa en la saturación simultánea de la PBP4 por parte de ampicilina y las PBP2 y 3 por parte de ceftriaxona.

Tras haberse comprobado en varios estudios prospectivos que la combinación de ampicilina con ceftriaxona es igual de eficaz que la combinación con aminoglucósidos y menos tóxica en endocarditis²⁹⁻³¹, la pauta combinada con cefalosporinas se está imponiendo para infecciones de alto inóculo enterocócicas, siendo actualmente el tratamiento de primera línea, dejando atrás la combinación con aminoglucósidos³².

Glucopéptidos

Los glucopéptidos, principalmente vancomicina y teicoplanina, siguen siendo el tratamiento de elección de aquellas infecciones graves enterocócicas causadas por cepas resistentes a ampicilina, pero sensibles a vancomicina, fundamentalmente *Enterococcus faecium* sensible a vancomicina. Su utilidad ha disminuido en aquellos medios con alta prevalencia de resistencia a vancomicina (como Estados Unidos), pero sigue siendo un buen tratamiento en aquellos lugares sin presencia importante de dicha resistencia, como muchos hospitales de España. De forma similar a las aminopenicilinas, en casos de alto inóculo se deben buscar combinaciones sinérgicas. Así, aunque se ha visto que la combinación de vancomicina y gentamicina resulta sinérgica, no se ha comprobado este efecto con cefalosporinas u otros betalactámicos, con la posible salvedad de ampicilina si la CMI a esta última es inferior a 64 mcg/ml.

Linezolid

Linezolid es el único fármaco aprobado para el tratamiento de infecciones por ERV². Sin embargo, es un antibiótico bacteriostático y su empleo como primera línea en infecciones con bacteriemias o endovasculares es controvertido. Tiene frecuentes efectos adversos con pautas prolongadas.

Daptomicina

Daptomicina es un antibiótico rápidamente bactericida y con actividad enterocócica *in vitro*. Aunque no ha recibido aprobación para el tratamiento de estas infecciones, hay varios estudios que avalan su uso, ya sea en monoterapia o en terapia combinada. Para evitar la aparición de resistencias, ha de emplearse en dosis elevadas (mayores de 10 mg/kg/día)¹⁸. En infecciones endovasculares, daptomicina puede ser superior a linezolid para ERV. Se ha observado sinergismo cuando se administra daptomicina con un betalactámico (por ejemplo, ampicilina) en infecciones enterocócicas.

Otras alternativas antibióticas clásicas

Los antibióticos mencionados previamente son los que suelen constituir la primera línea del tratamiento de infecciones por enterococo graves. Sin embargo, en otras ocasiones, podremos hacer uso de otras alternativas. Entre ellas, encontramos:

Tigeciclina. Presenta una alta tasa de actividad *in vitro* frente a enterococos³³, aunque no es recomendable administrarlo en monoterapia para infecciones endovasculares, pudiendo tener aplicación en tratamientos combinados de bacteriemia por ERV. Constituye una alternativa válida en el tratamiento de infecciones enterocócicas de origen abdominal o en piel y partes blandas.

Quinupristina/dalfopristina. Es una combinación de antibióticos sintéticos de la familia de estreptograminas. Tiene actividad frente a *Enterococcus faecium* (incluyendo ERV), y puede ser una alternativa para el tratamiento de estas infecciones cuando no hay otro fármaco disponible, especialmente en pautas de tratamiento combinado³⁴. No tiene actividad frente a *Enterococcus faecalis*.

Fluoroquinolonas. Levofloxacino y ciprofloxacino pueden presentar actividad contra enterococos y, aunque no se aconseja su uso en bacteriemias, puede ser una alternativa en infecciones urinarias, donde alcanzan altas concentraciones.

Fosfomicina. Igual que en el caso anterior, alcanza elevadas concentraciones en orina y supone una alternativa para el tratamiento de infecciones urinarias enterocócicas³⁵.

Nuevos antibióticos con actividad antienterocócica

En los últimos 10 años hemos visto cómo se han aprobado varios nuevos antibióticos para el tratamiento de distintos microorganismos. Algunos de estos antibióticos pueden tener utilidad en algunos casos de infecciones por enterococo como, por ejemplo:

Nuevos lipogluco péptidos. Aunque dalbavancina puede tener actividad frente a algunos enterococos resistentes a vancomicina (fenotipo vanB), es oritavancina el nuevo fármaco más interesante para estas infecciones³⁶. Ambos permiten administraciones semanales o quincenales, por lo que son útiles para tratamientos a nivel ambulatorio.

Tedizolid. Se trata de un fármaco con actividad enterocócica similar a linezolid³⁷ pero que presenta una menor toxicidad,

especialmente en pautas prolongadas, por lo que puede suponer una alternativa al mismo en este tipo de tratamientos.

Esquemas de tratamiento de infecciones enterocócicas

El antibiótico de elección dependerá tanto de la especie de enterococo y su sensibilidad como del foco clínico. En la tabla 3 se esquematizan las principales pautas de tratamiento de infecciones por enterococo.

En casos de infecciones por enterococos sensibles a ampicilina (generalmente *Enterococcus faecalis*), el tratamiento de elección sería, en general, las aminopenicilinas, ampicilina intravenosa o amoxicilina oral según el foco y gravedad clínica. Como hemos dicho, en infecciones de alto inóculo y en endocarditis es recomendable el tratamiento combinado, ya sea con ceftriaxona o con gentamicina¹⁸.

En el caso de enterococos resistentes a ampicilina, pero sensibles a vancomicina (generalmente *Enterococcus faecium*), el tratamiento de elección es vancomicina o teicoplanina¹⁸. Para enterococos resistentes a ampicilina y vancomicina (la mayoría *Enterococcus faecium*), o bien en aquellos casos sensibles a vancomicina, pero en donde no pueda usarse este fármaco, el tratamiento de elección no está bien definido, y pueden ser fármacos válidos linezolid, daptomicina, frecuentemente en pautas de tratamiento combinado^{1,2,18}.

Con independencia de la sensibilidad a ampicilina y vancomicina, en infecciones abdominales o de piel y partes blandas, tigeciclina puede ser una alternativa³³, mientras que en infecciones urinarias tanto las fluoroquinolonas como fosfomicina pueden ser tratamientos válidos³⁵. En infecciones del sistema nervioso central por cepas resistentes a ampicilina, el tratamiento de elección es linezolid²⁵.

La duración del tratamiento dependerá del foco¹⁸. Así, en infecciones urinarias, piel y partes blandas y abdominales, un tratamiento de 5-7 días tras el control del foco suele ser suficiente. En bacteriemias no complicadas, el tratamiento durante 10-14 días puede ser recomendado. Igualmente, en la meningitis se recomienda completar 2 semanas de tratamiento. Para endovasculares, bacteriemias complicadas e infecciones osteoarticulares el tratamiento suele ser de 4-6 semanas, al menos, pudiendo optarse por pautas más prolongadas en caso de presencia de prótesis que no se hayan podido retirar, incluso en algunos casos con tratamientos supresores crónicos.

Responsabilidades éticas

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

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

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

TABLA 3

Tratamientos antibióticos de elección en el manejo de las distintas infecciones enterocócicas

Infección	Tratamiento(s) de elección	Alternativa	Duración
Enterococos sensibles a ampicilina^a			
Bacteriemia endovascular	Ampicilina 12 g/día + ceftriaxona 2 g/12 h Ampicilina 12 g/día + gentamicina ^b 1 mg/kg/8 h	Penicilina G 30 MUI/día + ceftriaxona o gentamicina ^b	4-6 semanas ^e
Meningitis con o sin bacteriemia	Ampicilina 12 g/día + ceftriaxona 2 g/12 h + gentamicina ^b 5 mg/kg/día	Penicilina G 30 MUI/día + ceftriaxona y gentamicina ^b	14 días ^f
Bacteriemia no endovascular	Ampicilina 9-12 g/día ± ceftriaxona o gentamicina ^b	Penicilina 18-30 MUI/día ± ceftriaxona o gentamicina ^b	14 días ^g h
Infección urinaria no complicada	Nitrofurantoina 100 mg cada 6 horas oral Fosfomicina 3 g vía oral monodosis oral	Amoxicilina 500 mg/8 horas oral Ciprofloxacino 500 mg/12 h oral	5 días
Otras infecciones sin bacteriemia	Ampicilina 8-12 g/día	Penicilina 18-30 MUI/día	5-7 días ^h
Enterococos resistentes a ampicilina y sensibles a vancomicina			
Bacteriemia endovascular	Vancomicina 30 mg/kg/día + gentamicina ^b 1 mg/kg/8 h	Ampicilina ^c 4 g/4 h o daptomicina + ceftriaxona o gentamicina	4-6 semanas ^e
Meningitis con o sin bacteriemia	Vancomicina 30 mg/kg/día + gentamicina ^b 5 mg/kg/día ± rifampicina	Linezolid 600 mg/12 h	14 días ^f
Bacteriemia no endovascular	Vancomicina 20-30 mg/kg/día ± gentamicina ^b	Ampicilina 4 g/4 h ± ceftriaxona o gentamicina	14 días ^g h
Infección urinaria sin bacteriemia	Nitrofurantoina 100 mg/6 h oral o fosfomicina 3 g monodosis oral	Ciprofloxacino 500 mg/12 h oral	5 días
Otras infecciones sin bacteriemia	Vancomicina 20-30 mg/kg/día	Ampicilina ^c 4 g/4 h, daptomicina, linezolid o tigeciclina	5-7 días ^h
Enterococos resistentes a ampicilina y vancomicina			
Bacteriemia endovascular	Daptomicina 12 mg/kg/día + gentamicina ^b 1 mg/kg/día + otro antibiótico (ver alternativas)	Ampicilina ^c 4 g/4 h, ceftarolina 600 mg/8 h, tigeciclina, Q/D ^d	4-6 semanas ^e
Meningitis con o sin bacteriemia	Linezolid 600 mg/12 h + otro antibiótico (ver alternativas) ± gentamicina 5 mg/kg/día	Ciprofloxacino 500 mg/8 h, rifampicina 600 mg/12 h, Q/D ^d	14 días ^f
Bacteriemia no endovascular	Daptomicina 12 mg/kg/día	Linezolid 600 mg/12 h, ampicilina ^c 4 g/4 h, Q/D ^d	14 días ^g h
Infección urinaria sin bacteriemia	Nitrofurantoina 100 mg/6 h oral o fosfomicina 3 g monodosis oral	Ciprofloxacino 500 mg/12 h oral	5 días

Q/D: quinoprustina/dalfopristina. ^aEn caso de infecciones por cepas de enterococo sensible a ampicilina en pacientes alérgicos a betalactámicos, tratar como si la cepa fuera resistente a ampicilina. ^bNo emplear si se demuestra resistencia de alto grado *in vitro*. ^cAlternativa válida si la concentración mínima a ampicilina es inferior a 64 mcg/ml. ^dLa dosis de Q/D recomendada es 22,5 mg/kg/día, divididos en 3 dosis. Recientemente se ha retirado la aprobación de la FDA para el empleo de Q/D en las infecciones por enterococo. ^eDuración mayor si hay presencia de prótesis vascular no retirada. ^fValorar mayor duración y antibioterapia intratecal en caso de mala evolución. ^gEn casos de bacteriemias por catéteres retirados, 5-7 días de tratamiento son suficientes. ^hSi no se ha realizado control de foco primario puede ser necesaria una mayor duración.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. ● Arias CA, Murray BE. Infecciones enterocócicas. En: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, et al, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20^o ed. Madrid: McGraw Hill; 2018. p. 12.
2. ● Miller WR, Arias CA, Murray BE. 200 - Género *Enterococcus*, grupo *Streptococcus gallolyticus* y género *Leuconostoc*. En: Bennett JE, Dolin R, Blaser M, eds. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. Barcelona: Elsevier; 2021. p. 2492-506.
3. Arias CA, Murray BE. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. Nat Rev Microbiol. 2012;10(4):266-78.
4. Gao W, Howden BP, Stinear TP. Evolution of virulence in *Enterococcus faecium*, a hospital-adapted opportunistic pathogen. Curr Opin Microbiol. 2018;41:76-82.
5. Kayaoglu G, Ørstavik D. Virulence factors of *Enterococcus faecalis*: relationship to endodontic disease. Crit Rev Oral Biol Med Off Publ Am Assoc Oral Biol. 2004;15(5):308-20.
6. Lee T, Pang S, Abraham S, Coombs GW. Antimicrobial-resistant CC17 *Enterococcus faecium*: The past, the present and the future. J Glob Antimicrob Resist. 2019;16:36-47.
7. ● Thieme L, Klinger-Strobel M, Hartung A, Stein C, Makarewicz O, Pletz MW. In vitro synergism and anti-biofilm activity of ampicillin, gentamicin, ceftaroline and ceftriaxone against *Enterococcus faecalis*. J Antimicrob Chemother. 2018;73(6):1553-61.
8. Galloway-Peña JR, Rice LB, Murray BE. Analysis of PBSP5 of early U.S. isolates of *Enterococcus faecium*: sequence variation alone does not explain increasing ampicillin resistance over time. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(7):3272-7.

9. Leclercq R, Courvalin P. Resistance to glycopeptides in enterococci. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1997;24(4):545-54; quiz 555-6.
10. ● Hayden MK, Trenholme GM, Schultz JE, Sahn DF. In vivo development of teicoplanin resistance in a VanB *Enterococcus faecium* isolate. J Infect Dis. mayo de 1993;167(5):1224-7.
11. Chow JW. Aminoglycoside resistance in enterococci. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2000;31(2):586-9.
12. Bender JK, Cattoir V, Hegstad K, Sadowy E, Coque TM, Westh H, et al. Update on prevalence and mechanisms of resistance to linezolid, tigecycline and daptomycin in enterococci in Europe: Towards a common nomenclature. Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother. 2018;40:25-39.
13. Cooper MP, Lessa F, Brems B, Shoulson R, York S, Peterson A, et al. Outbreak of *Enterococcus gallinarum* infections after total knee arthroplasty. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29(4):361-3.
14. SEMPSPH. Estudio EPINE-EPPS n° 30. Informe España. Prevalencia de infecciones (relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias) en hospitales de agudos [Internet]. 2019. Disponible en: <https://epine.es/api/documento-publico/2019%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%20202112019.pdf>reports-esp
15. Baker MA, Sands KE, Huang SS, Kleinman K, Septimus EJ, Varma N, et al. The Impact of COVID-19 on Healthcare-Associated Infections. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2021;ciab688.
16. Kaya A, Kaya SY, Balkan II, Bayramlar OF, Mete B, Saltoglu N, et al. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia among VRE colonizers: A retrospective case control study. Wien Klin Wochenschr. 2021;133(9-10):478-83.
17. ● Pericàs JM, Ambrosioni J, Muñoz P, de Alarcón A, Kestler M, Mari-Hualde A, et al. Prevalence of colorectal neoplasms among patients with enterococcus faecalis endocarditis in the GAMES Cohort (2008-2017). Mayo Clin Proc. 2021;96(1):132-46.
18. Rosselli del Turco E, Bartoletti M, Dahl A, Cervera C, Pericàs JM. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2021;27(3):364-71.
19. Oh WS, Hur J-A, Kim ES, Park K-H, Choi HK, Moon C, et al. Factors associated with specific uropathogens in catheter-associated urinary tract infection: developing a clinical prediction model. J Int Med Res. 2014;42(6):1335-47.
20. Magri V, Marras E, Perletti G. Chronic bacterial prostatitis: enterococcal disease? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011;53(12):1306-7; author reply 1307-8.
21. Harbarth S, Uckay I. Are there patients with peritonitis who require empiric therapy for enterococcus? Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2004;23(2):73-7.
22. ● Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen

- JM, Rotstein OD, et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery*. 1995;118(4):716-21; discussion 721-3.
23. Morvan A-C, Hengy B, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Forel J-M, Argaud L, et al. Impact of species and antibiotic therapy of enterococcal peritonitis on 30-day mortality in critical care-an analysis of the OUTCOMEREA database. *Crit Care Lond Engl*. 2019;23(1):307.
 24. Wee LE, Hnin SWK, Xu Z, Lee LS-U. Strongyloides hyperinfection associated with *Enterococcus faecalis* bacteremia, meningitis, ventriculitis and gas-forming spondylodiscitis: A case report. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(1):E44.
 25. Khanum I, Anwar S, Farooque A. Enterococcal meningitis/ventriculitis: A tertiary care experience. *Asian J Neurosurg*. 2019;14(1):102-5.
 26. ● Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, Gálvez-Acebal J, Kestler M, Valerio M, et al. A contemporary picture of enterococcal endocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(5):482-94.
 27. ●● Bouza E, Kestler M, Beca T, Mariscal G, Rodríguez-Créixems M, Bermejo J, et al. The NOVA score: a proposal to reduce the need for transesophageal echocardiography in patients with enterococcal bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;60(4):528-35.
 28. ●● Berge A, Krantz A, Östlund H, Naclér P, Rasmussen M. The DENOVA score efficiently identifies patients with monomicrobial *Enterococcus faecalis* bacteremia where echocardiography is not necessary. *Infection*. 2019;47(1):45-50.
 29. ● Fernández-Hidalgo N, Almirante B, Gavalda J, Gurgui M, Peña C, de Alarcón A, et al. Ampicillin plus ceftriaxone is as effective as ampicillin plus gentamicin for treating enterococcus faecalis infective endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013;56(9):1261-8.
 30. ●● Peterson SC, Lau TTY, Ensom MHH. Combination of ceftriaxone and ampicillin for the treatment of enterococcal endocarditis: A qualitative systematic review. *Ann Pharmacother*. 2017;51(6):496-503.
 31. Ramos-Martínez A, Pericàs JM, Fernández-Cruz A, Muñoz P, Valerio M, Kestler M, et al. Four weeks versus six weeks of ampicillin plus ceftriaxone in *Enterococcus faecalis* native valve endocarditis: A prospective cohort study. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237011.
 32. ● Lebeaux D, Fernández-Hidalgo N, Pilmis B, Tattevin P, Mainardi J-L. Aminoglycosides for infective endocarditis: time to say goodbye? *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;26(6):723-8.
 33. Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(4):331-6.
 34. Chong YP, Lee S-O, Song EH, Lee EJ, Jang E-Y, Kim S-H, et al. Quinu-pristin-dalfopristin versus linezolid for the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia: efficacy and development of resistance. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(6-7):491-9.
 35. Abbott IJ, van Gorp E, van der Meijden A, Wijma RA, Meletiadis J, Roberts JA, et al. Oral fosfomicin treatment for enterococcal urinary tract infections in a dynamic *in vitro* model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):e00342-20.
 36. Morrisette T, Miller MA, Montague BT, Barber GR, McQueen RB, Kr-sak M. On- and off-label utilization of dalbavancin and oritavancin for Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(8):2405-16.
 37. Bai B, Hu K, Li H, Yao W, Li D, Chen Z, et al. Effect of tedizolid on clinical *Enterococcus* isolates: in vitro activity, distribution of virulence factor, resistance genes and multilocus sequence typing. *FEMS Microbiol Lett*. 2018;365(3).