

Análisis de la sensibilidad a los antimicrobianos de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*. Cataluña, 2016-2022





Sistema de notificación microbiológica de Cataluña

Octubre de 2023

Dirección o coordinación:

Pilar Ciruela
Maria Mercè Nogueras
Servicio de Prevención y Control de Enfermedades Emergentes
Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública
Agencia de Salud Pública de Cataluña

Autores o redactores:

Marc Bach,¹  Pilar Ciruela,¹  Jacobo Mendioroz,¹  Maria Mercè Nogueras¹  y grupo de trabajo de vigilancia de las resistencias a los antimicrobianos de los microorganismos estrechamente asociados a las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en Cataluña.²

¹Servicio de Prevención y Control de Enfermedades Emergentes. Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública. Agencia de Salud Pública de Cataluña.

²Grupo de trabajo de vigilancia de las resistencias a los antimicrobianos en Cataluña: Ferran Navarro, Alba Rivera (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau); Jordi Vila, Francesc Marco, Cristina Pitart (Hospital Clínico de Barcelona); Frederic Ballester, Isabel Pujol (Hospital Universitario de Sant Joan de Reus); Ana Calderón, Teresa Falgueras (Hospital Municipal de Badalona); Mayuli Armas, Carmina Martí (Hospital General de Granollers); Ester Comellas (Salud Cataluña Central - Hospital de Berga); Ester Sanfeliu (Hospital de Olot Comarcal de la Garrotxa); Carme Gallés (Corporación de Salud del Maresme y la Selva); Paula Gassiot, Carme Mora, Pep Ballester (Hospital de Figueres); Frederic Gómez, Ester Pico (Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona); Lourdes Montsant (Hospital de la Cerdanya), Araceli González (Hospital General del Parque Sanitario Sant Joan de Déu); José Carlos de la Fuente, Clàudia Miralles (Hospital de Móra d'Ebre); Eduardo Padilla, Núria Prim, Sandra Esteban (Laboratorio de Referencia Cataluña); Gloria Trujillo (Hospital Sant Joan de Déu. Manresa-Fundació Althaia); Montserrat Olsina (Hospital Universitario General de Cataluña); Pepa Pérez, Mariona Xercavins, Virginia Plasencia (Catlab-Centre Analíticas Terrassa); Mar Olga Pérez (Hospital Verge de la Cinta de Tortosa); Ester Clapés (Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta); Xavier Raga, Xavier Clivillé, Gemma Flores (Hospital de Sant Pau i Santa Tecla); Mercè García, Alba Bellés (Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida); Goretti Sauca, Inés Valle (Consortio Sanitario del Maresme); Anna Vilamala (Hospital General de Vic); Tomàs Pumarola, Belén Viñado, Nieves Larrosa (Hospital Universitario Vall d'Hebron); Rosalia Karine Santos, Maria Àngels Ruiz, Juan Ramon Agüera (Fundación Hospital del Espíritu Santo); M^a Ángeles Domínguez, Fe Tubau, Carmen Ardanuy (Hospital Universitario de Bellvitge); Jun Hao Wang, Maria Dolores Quesada (H. Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona); Amaia Oteiza, Nuria Torrellas (Fundación Hospital de Palamós); Fina Guimerà i Vilamanyà, Albert Barragan Laso, Olga González-Moreno Portugal (SYNLAB Diagnósticos Globales SAU), Mateu Espasa (Corporación Sanitaria Parc Taulí); Miguel Angel Benitez, Clara Marcó, Yuliya Poliakova (CLILAB Diagnósticos), Juan Ayala Cervantes (Clínica Terres del l'Ebre); Anna Llimós, Geraldine Quelis (CERBA Internacional); Beatriz Fernández, Natàlia Roca (Laboratorio Echevarne); Ariadna Hernández, Tamara Perellón, Elisabet Folch (Centro de Análisis Girona, CAGI); Montserrat Vilaseca Coll, Carmen Pérez de Ciriza Villacampa (Fundación Sant Hospital).

Agradecimientos

A los profesionales de los laboratorios y centros que participan en el Sistema de notificación microbiológica de Cataluña (SNMC).

A los profesionales que forman parte de la Red de vigilancia epidemiológica de Cataluña (XVEC).

Algunos derechos reservados

© 2023, Generalitat de Catalunya. Departamento de Salud.



Los contenidos de esta obra están sujetos a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional.

La licencia se puede consultar en la página web de Creative Commons.

Unidad promotora:

Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud Pública. Agencia de Salud Pública de Cataluña (ASPCAT).

Primera edición:

Barcelona, agosto de 2023.

Nº. de registro: 10128

Asesoramiento editorial:

Gabinete del consejero. Servicios editoriales

Asesoramiento lingüístico:

Servicio de Planificación Lingüística del Departamento de Salud.

Diseño de plantilla accesible 1.07:
Oficina de Comunicación. Identidad Corporativa.

Sumario

1	Introducción	5
2	Objetivo.....	6
3	Métodos	7
3.1	Recogida de datos y centros participantes	7
3.2	Antibióticos y mecanismos de resistencia.....	7
3.3	Análisis	7
4	Resultados.....	8
4.1	<i>Enterococcus faecalis</i>	8
4.2	<i>Enterococcus faecium</i>	10
5	Conclusiones	12
6	Referencias.....	14
	Anexo 1: laboratorios participantes	16
	Anexo 2: centros que han declarado ininterrumpidamente en el periodo 2018-2022	18

1 Introducción

La adquisición de resistencia a los antibióticos por parte de las bacterias causantes de enfermedades infecciosas es considerada una de las diez principales amenazas en salud pública según la OMS.¹ Entre las principales problemáticas derivadas de la resistencia a los antibióticos, hay que destacar la limitación de tratamientos disponibles para las enfermedades infecciosas a causa de una menor eficacia de los fármacos disponibles. Este hecho obliga a hacer una continua revisión en la terapéutica y provoca un empeoramiento en el pronóstico y la mortalidad de estas enfermedades de etiología infecciosa. De hecho, se ha descrito que la mortalidad que es consecuencia directa de infecciones producidas por microorganismos resistentes a los antibióticos ha aumentado respecto a 2016, con una media de 33.000 muertes anuales.^{2,3}

En Cataluña, la notificación de las resistencias antibióticas es de obligado cumplimiento a raíz del Decreto 203/2015, de 15 de septiembre, y de la Orden SLT/205/2019, de 19 de noviembre, en que se establece el Sistema de notificación microbiológica de Cataluña (SNMC) como el sistema que recoge los microorganismos de declaración obligatoria y sus resistencias^{4,5} antimicrobianas. En 2015, se publica el Protocolo de vigilancia de las resistencias antibióticas en Cataluña con el consenso del grupo de trabajo del SNMC, donde se establecen los microorganismos y los antibióticos sujetos a vigilancia.⁶ La vigilancia de las sensibilidades a los antibióticos de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* se incluye en ese protocolo.

Enterococcus spp. es un género de bacterias grampositivas, con un metabolismo anaeróbico facultativo, miembro de la orden de las bacterias lácticas y con una distribución comensal en la microbiota intestinal de una amplia gama de organismos. No obstante, a pesar de tratarse de microorganismos comensales, especies como el *Enterococcus faecalis* y el *Enterococcus faecium* representan unos de los principales agentes causantes de las infecciones asociadas en la asistencia sanitaria (IRAS).^{7,8} En este sentido, infecciones del trato urinario, infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia), endocarditis, infecciones intraabdominales e infecciones relacionadas con dispositivos médicos, representan una causa común de infecciones intrahospitalarias provocadas por *E. faecalis* y *E. faecium*.^{9,10} Además, su importancia como patógenos nosocomiales está directamente relacionada con el hecho de presentar resistencias intrínsecas o naturales a un gran número de antibióticos, como la mayoría de β -lactámicos y cefalosporinas.¹¹ Adicionalmente, los enterococos poseen la capacidad de adquirir y generar resistencias a una amplia gama de antimicrobianos utilizados en la terapéutica de infecciones causadas por microorganismos grampositivos, como la clindamicina; el trimetoprim-sulfametaxol; los aminoglucósidos de alto nivel, como la gentamicina; la tetraciclina; la eritromicina y la vancomicina.^{12,13} Otro factor de virulencia relevante que presentan los enterococos es la capacidad de formar biofilms en superficies tanto bióticas como abióticas, favoreciendo su supervivencia, encima de estas superficies, durante largos periodos de tiempo.^{14,15}

El tratamiento de las infecciones causadas por enterococos depende de varios factores, como el tipo y la gravedad de la infección, la localización de esta y la sensibilidad antimicrobiana a los diferentes antibióticos.¹⁶ De esta manera, en función de las particularidades mencionadas anteriormente, la ampicilina, la gentamicina, la vancomicina, la daptomicina y el linezolid, entre otros, pueden representar algunos de los tratamientos de primera elección frente a infecciones causadas por enterococos.^{17,18} En el caso de *E. faecalis*, resulta de relevante importancia la vigilancia de cepas resistentes a altos niveles de gentamicina. De hecho, se observa una sinergia positiva cuando estos antimicrobianos se utilizan en combinación con inhibidores de la síntesis de pared celular (p.ej. ampicilina, penicilina y vancomicina). Desgraciadamente, esta sinergia no se produce cuando se presenta resistencia a altos niveles de este antibiótico (CMI > 512).^{19,20} En cuanto a *E. faecium*, la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos en cepas resistentes a la vancomicina es considerada una alta prioridad según la OMS debido a las tasas de mortalidad, los costes asociados al tratamiento, la transmisibilidad, la terapéutica, entre otros, que presentan las cepas resistentes a este antibiótico.²¹

A nivel epidemiológico, el número de cepas de *E. faecalis* notificadas en los estados miembros de la Unión Europea (UE), además de Islandia y Noruega, supuso un 8,8% del total de las diferentes especies bacterianas reportadas a lo largo de 2021. Además, un tercio del total de las cepas estudiadas presentó resistencia a la gentamicina. En cuanto a *E. faecium*, el número de aislados supuso un 6,2% del total de microorganismos declarados en la UE. Respecto a las cepas resistentes a la vancomicina, el porcentaje de muestras se situó en torno al 17% (0,0%-66,4%).²²

En España, según datos de 2020, en *E. faecalis*, la resistencia a la gentamicina de alta carga/nivel se mantenía en valores elevados (35,1%), aunque con cierta tendencia al descenso; en cambio, sólo un 0,1% de las cepas mostraron resistencia a la vancomicina. *E. faecium* presentó un 1,6% de resistencia a la vancomicina.²³ En Cataluña, según el último informe de resistencia a los antimicrobianos en microorganismos asociados a infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (2016-2019), un 30% de las cepas analizadas de *E. faecalis* mostró resistencia a la gentamicina y un 27,6% de *E. faecium*, mientras que las cepas de *E. faecium* presentaron un 0,6% de resistencia a la vancomicina.²⁴

2 Objetivo

El objetivo de este Informe es el análisis de la sensibilidad a los antibióticos y de los mecanismos de resistencia de *E. faecalis* y *E. faecium* invasivos aislados en Cataluña en el periodo 2016-2022.

3 Métodos

3.1 Recogida de datos y centros participantes

La información analizada corresponde a casos de pacientes que han cursado un episodio confirmado de enfermedad invasiva aguda por *E. faecalis* o *E. faecium* y que han sido atendidos u hospitalizados en los centros asistenciales hospitalarios y extrahospitalarios de Cataluña. Los laboratorios participantes se muestran en el anexo 1.

Los datos deben cumplir los criterios siguientes: muestra habitualmente estéril, una única muestra por paciente y proceso infeccioso, e interpretadas mediante los puntos de corte recomendados en las actualizaciones anuales del EUCAST. A cada centro se le envía una encuesta en lo referente a estos criterios con el fin de validar el cumplimiento, y descartar las notificaciones que no los cumplan. El protocolo de vigilancia establece que la recogida de datos de *E. faecalis* y *E. faecium* se haga de forma agregada y con periodicidad anual en un formulario específico, junto con otros microorganismos, y que éste se remita al SNMC.⁶

3.2 Antibióticos y mecanismos de resistencia

Se ha realizado el seguimiento de las sensibilidades a la ampicilina, la gentamicina, la estreptomycinina y la vancomicina. En referencia a los mecanismos de resistencia, en caso de que el laboratorio tuviera la capacidad para determinarlo, se han notificado también los fenotipos VanA y VanB.^{6,24}

3.3 Análisis

Se ha analizado la evolución en el número de notificaciones realizadas considerando aquellos laboratorios que han declarado datos de forma ininterrumpida. Así, se ha comparado el número de notificaciones por año de 2018 a 2022, teniendo en cuenta los 14 laboratorios que han notificado ininterrumpidamente durante estos años (Anexo 2).

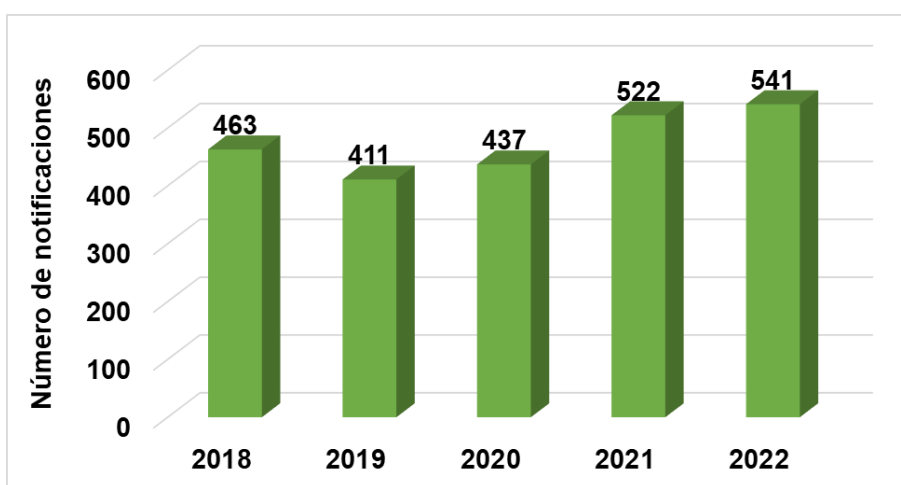
Con respecto a la resistencia a los antimicrobianos y a los mecanismos de resistencia, se han analizado las notificaciones de todos los laboratorios en el periodo 2016-2022. Se ha realizado un análisis descriptivo y retrospectivo y se ha llevado a cabo un análisis estadístico de las variaciones anuales mediante la comparación de proporciones por muestras independientes con el programa Epidat 3.1. Se han considerado estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.^{6,24}

4 Resultados

4.1 *Enterococcus faecalis*

Los 14 laboratorios que han notificado ininterrumpidamente durante el periodo 2018-2022 han declarado 2.374 aislados de *E. faecalis*. Se ha observado un ligero incremento de casos (16,8%) en el número de aislados de 2022 con respecto a 2018 (figura 1).

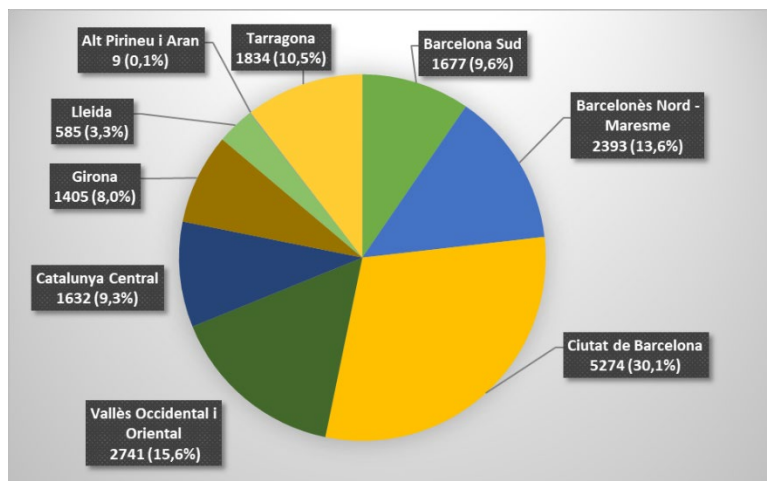
Figura 1. Evolución del número de casos confirmados de *Enterococcus faecalis* invasivos. Cataluña, 2018-2022.



Fuente: SNMC. SGVRESP. ASPCAT. 1

Con respecto al estudio de las resistencias a los antimicrobianos, se han analizado los datos del período 2016-2022 de todos los centros declarantes. Estos incluyen 18.676 pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en 5.902 aislados invasivos. Se han analizado cepas de todo el territorio y regiones sanitarias (figura 2). La ciudad de Barcelona es la región donde más cepas se han analizado (30,1%), seguida del SVE Vallès occidental y oriental (15,6%).

Figura 2. Pruebas de sensibilidad antibiótica realizadas de *Enterococcus faecalis* invasivos, según la región sanitaria del laboratorio. Cataluña, 2016-2022.



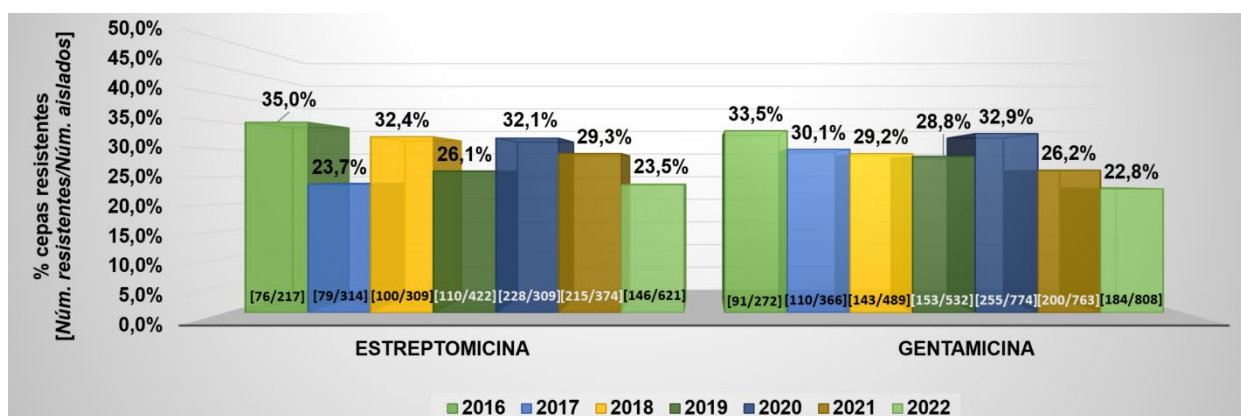
Fuente: SNMC. SGVRESP. ASPCAT. 2

Se ha estudiado la sensibilidad a la ampicilina en 5.901 aislados, 10 de los cuales han sido resistentes a este antibiótico (0,2%). En este caso, las cepas resistentes se han notificado en el año 2016 (2/340; 0,6%), 2018 (4/622; 0,6%), 2019 (1/648; 0,2%) y 2021 (3/1410; 0,2%).

El 28,5% de los aislados han sido resistentes a la estreptomina (954/3.347). Se observa una disminución de la resistencia a este antibiótico de 2016 (35,0%) a 2022 (23,5%) ($p = 0,0013$).

Durante todo el periodo de estudio, el 28,4% de los aislados han sido resistentes a la gentamicina (1.136/4.004). El porcentaje de cepas resistentes disminuye de 2016 (33,5%) a 2022 (22,8%) ($p = 0,0003$) (figura 3).

Figura 3. Evolución de la resistencia a la estreptomina y la gentamicina de *Enterococcus faecalis* invasivos. Cataluña, 2016-2022.



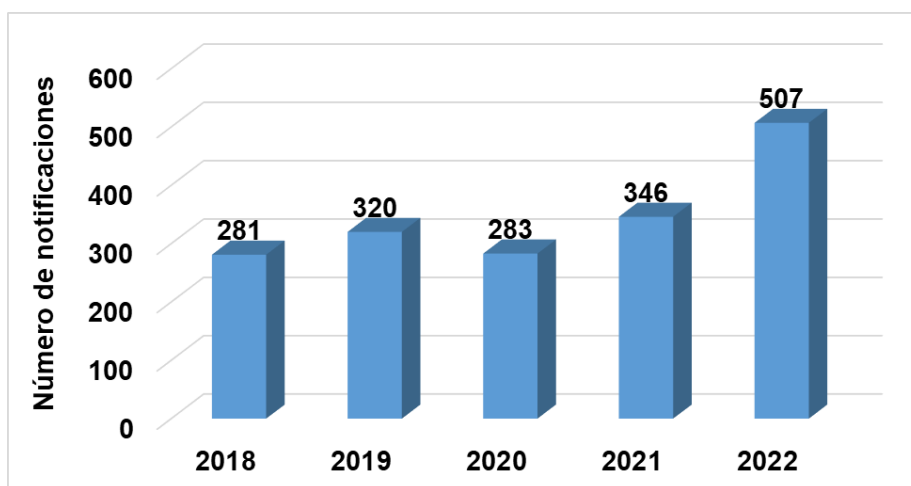
Fuente: SNMC. SGVRESP. ASPCAT.

La sensibilidad a la vancomicina se ha estudiado en 5.424 aislados. No se ha encontrado ninguna cepa resistente entre 2018 y 2021. En el año 2022 se han notificado tres cepas resistentes a este antibiótico, del total de las 1.248 cepas estudiadas ese año (0,2%). Se ha determinado el mecanismo de resistencia sólo en una cepa que ha presentado el fenotipo vanA.

4.2 *Enterococcus faecium*

Los 14 laboratorios que han notificado ininterrumpidamente durante el periodo 2018-2022 han declarado 1.437 aislados. El total de aislados ha aumentado en un 80,4% en el 2022 con respecto al 2018 (figura 4).

Figura 4. Evolución del número de casos confirmados de *Enterococcus faecium* invasivos. Cataluña, 2018-2022.

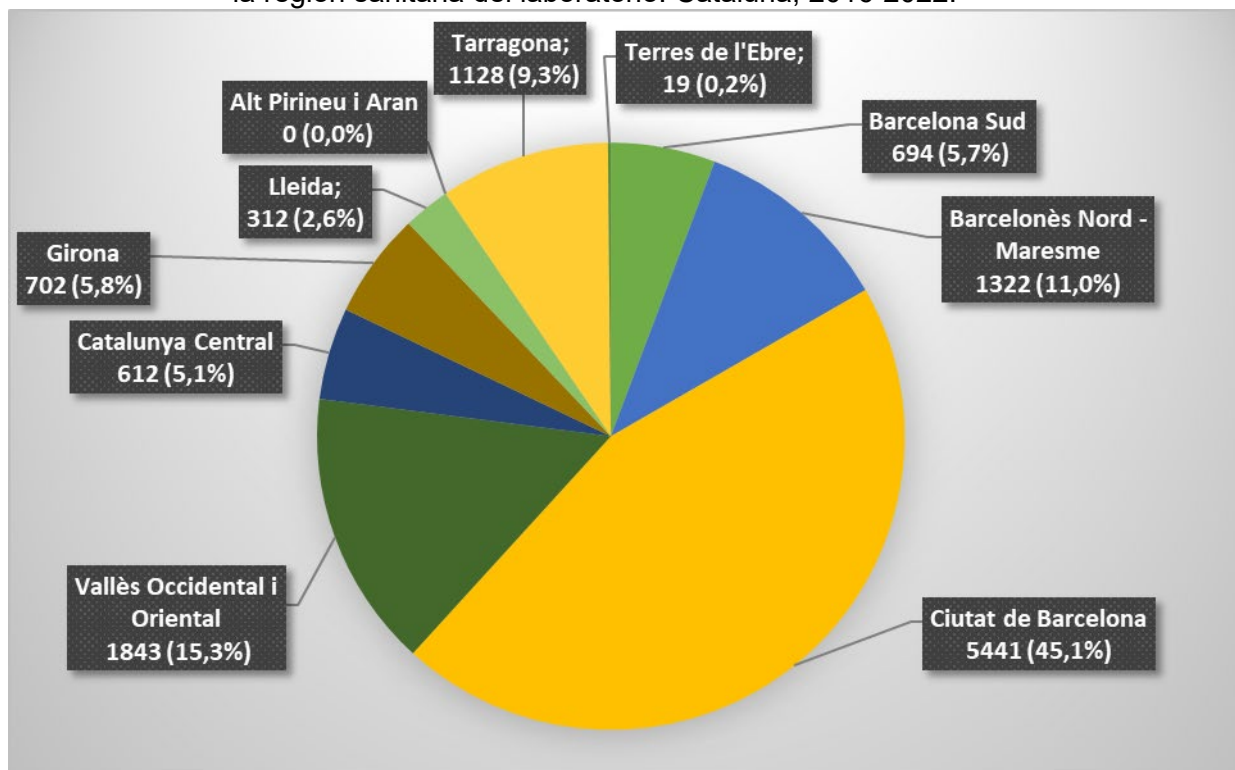


Fuente: SNMC. SGVRESP. ASCAT

El estudio de las resistencias a los antimicrobianos incluye los datos de 2016-2022 de todos los centros declarantes: 12.228 pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en 4.587 aislados invasivos de todo el territorio y regiones sanitarias (figura 5). La ciudad de Barcelona es la región donde más cepas se han analizado (45,1%), seguida del SVE Vallès (15,3%).

Figura 5. Pruebas de sensibilidad antibiótica realizadas de *Enterococcus faecium* invasivos, según la región sanitaria del laboratorio. Cataluña, 2016-2022.

Pruebas de sensibilidad antibiótica realizadas de *Enterococcus faecium* invasivos, según la región sanitaria del laboratorio. Cataluña, 2016-2022.

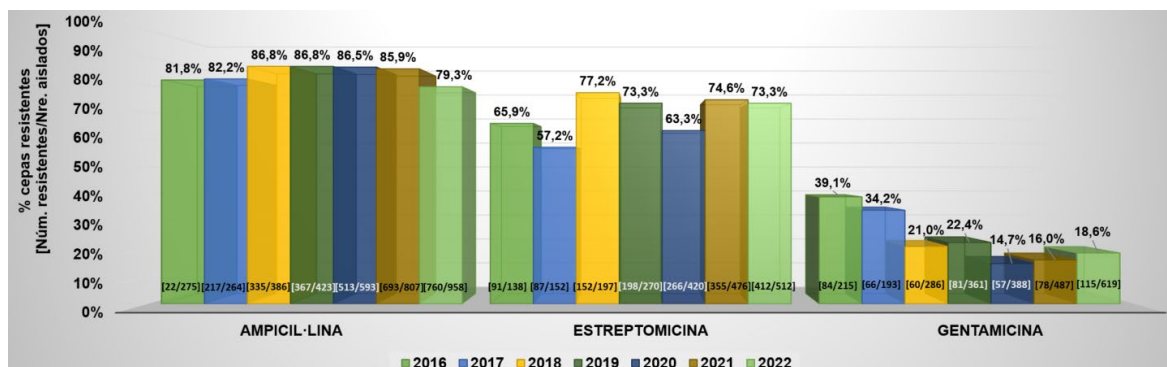


Fuente: SNMC. SGVRESP. ASPCAT

El 83,9% de los aislados han sido resistentes a la ampicilina (3.110/3.706). En todo el periodo, el 70,5% de los aislados han sido resistentes a la estreptomicina (1.561/2.215). En la figura 6 se muestra la evolución de las resistencias a estos antibióticos a lo largo de los años. No se observan diferencias significativas entre el porcentaje de resistencias de 2016 y 2022 para la ampicilina ($p = 0,4115$) ni para la estreptomicina ($p = 0,1055$).

El 21,2% de los aislados han sido resistentes a la gentamicina (541/2.549). El porcentaje de cepas resistentes disminuye un 52,4% desde 2016 (39,1%) a 2022 (18,6%) ($p < 0,00001$) (figura 3).

Figura 6. Evolución de la resistencia a la ampicilina, la estreptomicina y la gentamicina de *Enterococcus faecium* invasivos. Cataluña, 2016-2022.



Fuente: SNMC. SGVRESP. ASPCAT 1

El porcentaje de cepas resistentes a la vancomicina ha sido del 0,8% (30/3758). Las cepas resistentes se han notificado en 2016 (1/276; 0,4%), 2018 (1/383, 0,3%), 2020 (8/598; 1,3%), 2021 (17/818; 2,1%) y 2022 (3/958; 0,3%). Se ha determinado el fenotipo del mecanismo de resistencia en 11 cepas: 8 (72,7%) han correspondido al fenotipo VanA y 3 (27,3%) al fenotipo VanB.

5 Conclusiones

E. faecalis presenta una baja resistencia a la ampicilina (0,2%) y a la vancomicina (0,2%).

La resistencia de *E. faecalis* a la estreptomicina ha sido del 28,5%, y ha disminuido significativamente de 2016 (35,0%) a 2022 (23,5%).

El porcentaje de aislados de *E. faecalis* resistentes a la gentamicina ha sido del 28,4%. Se observa una disminución significativa en los porcentajes de resistencia a este antibiótico de 2016 (33,5%) a 2022 (22,8%).

El mayor porcentaje de resistencia de *E. faecium* se ha producido a la ampicilina (83,9%) y la estreptomicina (70,5%), sin que se observen variaciones significativas en las resistencias a los dos antibióticos a lo largo del periodo.

El 21,2% de las cepas de *E. faecium* han sido resistentes a la gentamicina. Se observa una disminución significativa del 52,4% en la resistencia a este antibiótico desde 2016 (39,1%) a 2022 (18,6%).

Se han detectado 30 (0,8%) cepas de *E. faecium* resistentes a la vancomicina a lo largo del periodo de estudio. Ocho cepas (72,7%), donde se ha estudiado el mecanismo de resistencia, han presentado el fenotipo VanA y tres cepas (27,3%), el fenotipo VanB.

En general, se observan porcentajes de resistencia a la gentamicina por *E. faecalis*, y resistencia a la vancomicina por *E. faecium*, inferiores a los observados en la UE y España.

Es importante mantener la monitorización de las resistencias de *E. faecalis* y *E. faecium* para detectar la evolución de los diferentes mecanismos de resistencia y considerar las mejores opciones para el tratamiento de la infección invasiva causada por estos microorganismos.

6 Referencias

1. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance [website]. Geneva: WHO; 2022. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis*. Publicado en línea el 2019. [doi:10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
3. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations / the Review on Antimicrobial Resistance chaired by Jim O'Neill. | Wellcome Collection. Consultado el 5 de julio de 2023. <https://wellcomecollection.org/works/thvwsuba>
4. Decreto 203/2015, de 15 de septiembre, por el cual se crea la Red de Vigilancia Epidemiológica y se regulan los sistemas de notificación de enfermedades de declaración obligatoria y brotes epidémicos. Publicado en línea en 2015. <https://dogc.gencat.cat/es/document-del-dogc/index.html?documentId=702922>
5. Orden SLT/205/2019, de 19 de noviembre. Actualización de enfermedades de declaración obligatoria. Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya. Nº 8009. <https://dogc.gencat.cat/es/document-del-dogc/index.html?documentId=862331>
6. Protocolo de vigilancia de las resistencias antimicrobianas en Cataluña. Subdirección General Vigilancia y Respuesta a Emergencias Salud Pública. Publicado en línea en 2015. Consultado el 13 de febrero de 2023. https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/2601/vigilancia_de_les_resistencies_antimicrobianes_catalunya_2015.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Riboulet E, Verneuil N, La Carbona S, et al. Relationships between Oxidative Stress Response and Virulence in *Enterococcus faecalis*. *J Mol Microbiol Biotechnol*. 2007;13(1-3):140-146. [doi:10.1159/000103605](https://doi.org/10.1159/000103605)
8. Van Tyne D, Martin MJ, Gilmore MS. Structure, Function, and Biology of the *Enterococcus faecalis* Cytolysin. *Toxins* 2013, Vol 5, Pages 895-911. 2013;5(5):895-911. [doi:10.3390/TOXINS5050895](https://doi.org/10.3390/TOXINS5050895)
9. Poh CH, Oh HML, Tan AL. Epidemiology and clinical outcome of enterococcal bacteraemia in an acute care hospital. *J Infect*. 2006;52(5):383-386. [doi:10.1016/j.jinf.2005.07.011](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2005.07.011)
10. Esmail MAM, Abdulghany HM, Khairy RM. Prevalence of Multidrug-Resistant *Enterococcus faecalis* in Hospital-Acquired Surgical Wound Infections and Bacteremia: Concomitant Analysis of Antimicrobial Resistance Genes. <https://doi.org/10.1177/1178633719882929>. 2019;12:117863371988292. [doi:10.1177/1178633719882929](https://doi.org/10.1177/1178633719882929)
11. García-Solache M, Rice LB. The enterococcus: A model of adaptability to its environment. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(2):1-28. [doi:10.1128/CMR.00058-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00058-18)
12. Shepard BD, Gilmore MS. Antibiotic-resistant enterococci: The mechanisms and dynamics of drug introduction and resistance. *Microbes Infect*. 2002;4(2):215-224. [doi:10.1016/S1286-4579\(01\)01530-1](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(01)01530-1)

13. McBride SM, Fischetti VA, LeBlanc DJ, Moellering RC, Gilmore MS. Genetic Diversity among *Enterococcus faecalis*. *PLoS One*. 2007;2(7):e582. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0000582
14. Arias CA, Murray BE. The rise of the Enterococcus: beyond vancomycin resistance. *Nato Rev Microbiol*. 2012;10(4):266. doi:10.1038/NRMICRO2761
15. Zheng JX, Wu Y, Lin ZW, et al. Characteristics of and virulence factors associated with biofilm formation in clinical *Enterococcus faecalis* isolates in China. *Front Microbiol*. 2017;8(NOV):272233. doi:10.3389/FMICB.2017.02338/BIBTEX
16. Rosselli Del Turco E, Bartoletti M, Dahl A, Cervera C, Pericàs JM. How do I manage a patient with enterococcal bacteraemia? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):364-371. doi:10.1016/j.cmi.2020.10.029
17. Kan A, Miller WR, Axell-House D, Munita JM, Arias CA. Antimicrobial Susceptibility Testing for Enterococci. *J Clin Microbiol*. 2022;60(9). doi:10.1128/JCM.00843-21
18. Giuliano S, Angelini J, D'Elia D, et al. Ampicillin and Ceftobiprole Combination for the Treatment of *Enterococcus faecalis* Invasive Infections: "The Times They Are A-Changin'." *Antibiot 2023, Vol 12, Page 879*. 2023;12(5):879. doi:10.3390/ANTIBIOTICS12050879
19. Aslangul E, Massias L, Meulemans A, et al. Acquired gentamicin resistance by permeability impairment in *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(11):3615-3621. doi:10.1128/AAC.00390-06/ASSET/6F82FC91-7C52-47D7-8D63-CC92CCC5BCE9/ASSETS/GRAPHIC/ZAC0110661120003.JPEG
20. Araoka H, Kimura M, Yoneyama A. A surveillance of high-level gentamicin-resistant enterococcal bacteremia. *J Infect Chemother*. 2011;17(3):433-434. doi:10.1007/s10156-010-0175-0
21. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-327. doi:10.1016/S1473-3099(17)30753-3
22. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 - 2021 data. Stockholm: European Centre Health, for Disease Prevention and Control and World Health Organization. Publicado en línea en 2023. doi:10.2900/63495
23. MEMORIA (2020) DE LA RED DE VIGILANCIA EARS-Net. Consultado el 1 de agosto de 2023. <https://www.isciii.es/QuienesSomos/CentrosPropios/CNM/ResistenciasAntibacterianas/Investigacion/SiteAssets/Paginas/OtrosResultados/Memoria%20EARS-Net-2020.pdf>
24. Bach M, Ciruela P, Mendioroz J, Nogueras MM y grupo de trabajo de las resistencias a los antimicrobianos. Análisis del perfil de resistencia a los antimicrobianos de los microorganismos estrechamente asociados a las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Cataluña, 2016-2019. Sistema de notificación microbiológica de Cataluña. Subdirección General de Vig. Publicado en línea el 2023:1-36. <https://hdl.handle.net/11351/9303>

Anexo 1: Laboratorios participantes

En esta lista se incluyen todos los centros que han participado en la vigilancia de las sensibilidades en el periodo 2016-2022 (incluidos todos los microorganismos del protocolo de vigilancia epidemiológica) y cuyos datos han pasado los criterios de depuración mencionados en la metodología.

E. faecalis: centros que han notificado aislados y estudio de sensibilidad por *E. faecalis*
E. faecium: centros que han notificado aislados y estudio de sensibilidad por *E. faecium*
*E. faecalis*_MR: centros que han notificado mecanismos de resistencia por *E. faecalis*
*E. faecium*_MR: centros que han notificado mecanismos de resistencia por *E. faecium*

CATLAB-Centre Analítiques Terrassa AIE: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.

Centro de Análisis Girona (CAGI): *E. faecalis*.

CERBA Internacional: *E. faecalis*.

Clínica Terres de l'Ebre: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Fundación Hospital del Espíritu Santo: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Fundación Hospital Sant Joan de Déu de Martorell: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Fundación Sant Hospital de la Seu d'Urgell: *E. faecalis*.

Hospital Comarcal de Blanes: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.

Hospital Comarcal Sant Jaume de Calella: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.

Hospital Clínico de Barcelona: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.

Hospital Comarcal de Amposta: *E. faecalis*.

Hospital Comarcal del Alt Penedès: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital Comarcal de Móra d'Ebre: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de Igualada: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de Olot y Comarcal de la Garrotxa: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR

Hospital de Figueres: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de la Esperanza: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de la Cerdanya / Hôpital de Cerdagne: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.

Hospital de Mataró: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.

Hospital de Palamós: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de Sabadell: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de Sant Celoni: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi-CLL: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de Sant Pau i Santa Tecla: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de Terrassa-CST: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital de Viladecans: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital del Mar: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.

Hospital del Vendrell: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Hospital Dos de Mayo: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital General - Parque Sanitario de Sant Joan de Déu: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.
Hospital General de Cataluña: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital General de Granollers: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital General de Hospitalet: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital Municipal de Badalona: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecium*_MR.
Hospital Mutua de Terrassa: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital Residencia Sant Camil-Consorci Sanitari del Garraf: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital Sant Joan de Déu de Manresa-Fundació ALTHAIA: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.
Hospital Universitario Arnau de Vilanova: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.
Hospital Universitario de Bellvitge: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital Universitario de Vic: *E. faecalis* / *E. faecium* / *E. faecalis*_MR / *E. faecium*_MR.
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital Universitario Mutua Terrassa: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital Universitario Sant Joan de Reus: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital Universitario Vall d'Hebron: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Hospital Verge de la Cinta de Tortosa: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Laboratorio Echevarne: *E. faecalis* / *E. faecium*.
Salud Cataluña Central - Hospital de Berga: Hospital Comarcal de Sant Bernabé: *E. faecalis* / *E. faecium*.
SYNLAB Diagnósticos Globales: *E. faecalis* / *E. faecium*.

Anexo 2: Centros que han declarado ininterrumpidamente en el periodo 2018-2022*

CATLAB-Centro Analíticas Terrassa AIE, Hospital Comarcal de Blanes, Hospital Comarcal Sant Jaume de Calella, Hospital Clínico de Barcelona, Hospital Comarcal de Sant Bernabé, Hospital de Olot y Comarcal de la Garrotxa, Hospital de Mataró, Hospital General - Parque Sanitario de Sant Joan de Déu, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Hospital Comarcal de Amposta, Hospital Universitario Vall d'Hebron y SYNLAB Diagnósticos Globales.

* Se incluyen exclusivamente los centros que, además de notificar todos los años (2018-2022), han presentado los datos que cumplían con los criterios de depuración.