

# Determinación de los factores de riesgo en sepsis por *Enterococcus* vancomicino resistente. Estudio de casos y controles en pacientes críticamente enfermos

Daniel Molano-Franco<sup>1,2\*</sup>, Mario Villabón<sup>1,3</sup>, Mario Gómez<sup>1,4</sup>, Luis Muñoz<sup>1,5</sup>, Edgar Beltrán<sup>1,6</sup>, Felipe Barbosa<sup>1,7</sup>, José Mejía<sup>1,8</sup>, Angie Ortiz<sup>9</sup>

## Resumen

**Introducción:** las infecciones causadas por *Enterococcus* resistente a Vancomicina (EVR) presentan mayor mortalidad en pacientes críticos, asociado a un aumento gradual en este patrón de resistencia, especialmente en el continente americano, por lo cual la adecuada terapia antimicrobiana empírica es fundamental para mejorar los desenlaces.

**Objetivo:** determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección por EVR en pacientes sépticos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital San José en Bogotá, Colombia.

**Métodos:** Estudio descriptivo de casos y controles en pacientes sépticos ingresados a la UCI durante 2016 y 2017. Los casos se definieron como pacientes con infección por EVR y los controles los pacientes con infección por otro germen.

**Resultados:** se incluyeron 32 pacientes con aislamiento de EVR y 96 controles. Los factores de riesgo asociados a infección por EVR fueron: nutrición parenteral (OR 15,7 IC 4,2-71,4), lavado peritoneal (OR 8,9 IC 3,2-24,8), cultivo polimicrobiano (OR 19,9 IC 6,0-83,4). La mortalidad fue 56,2% en casos y 33,3% en controles.

**Conclusiones:** Los factores de riesgo hallados con mayor frecuencia fueron: múltiples lavados peritoneales, nutrición parenteral y cultivos polimicrobianos. Encontramos una correlación significativa en el uso de antibiótico empírico adecuado y la reducción en la mortalidad.

**Palabras Claves:** Vancomicina, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, Mortalidad, Resistencia a la vancomicina

## Determination of risk factors in sepsis by *Enterococcus* vancomycin resistant. Study of cases and control in critically ill patients

## Summary

**Introduction:** infections caused by Vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) have higher mortality in critically ill patients, associated with increase in this pattern of resistance, especially in the Americas, which is why adequate empirical antimicrobial therapy is essential to improve outcomes

**Objective:** to determine the risk factors associated with the development of infection by VRE in septic patients in the Intensive Care Unit (ICU) of San José Hospital in Bogotá, Colombia.

**Methods:** Case-control study in septic patients admitted to the ICU during 2016 and 2017. The cases were defined as patients with VRE infection and the controls were patients with infection by another germ.

**Results:** 32 patients with EVR isolation and 96 controls were included. The risk factors associated with infection by EVR were: parenteral nutrition (OR 15.7 IC 4.2-71.4), peritoneal lavage (OR 8.9 IC 3.2-24.8), polymicrobial culture (OR 19.9 IC 6.0-83.4). Mortality was 56.2% in cases and 33.3% in controls.

**Conclusions:** The risk factors found most frequently were: multiple peritoneal lavage, parenteral nutrition and polymicrobial cultures. We found a significant correlation in the use of adequate empirical antibiotic and the reduction in mortality

**Key words:** Vancomycin, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, Mortality, Resistance to

1 Intensivista, Departamento de Medicina Crítica y Cuidado intensivo Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Grupo Investigación CIMCA, Hospital de San José de Bogotá.

2 <https://orcid.org/0000-0003-3015-1320>

3 <https://orcid.org/0000-0002-9146-3881>

4 <https://orcid.org/0000-0002-0732-7001>

5 <https://orcid.org/0000-0002-1429-0091>

6 <https://orcid.org/0000-0002-0848-0382>

7 <https://orcid.org/0000-0003-0789-0950>

8 <https://orcid.org/0000-0001-6428-2906>

9 Residente Medicina Crítica y cuidado Intensivo. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Grupo Investigación CIMCA, Hospital de San José de Bogotá. <https://orcid.org/0000-0002-9273-0769>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dalemofra@gmail.com

Calle 10 # 18-75 – Hospital San Jose. Unidad de Cuidado Intensivo Adultos Fundación Universitaria Ciencias De La Salud. Teléfono 00543112263388.

Recibido: 07/07/2019; Recibido con revisiones: 09/04/2020;

Aceptado: 13/05/2020

Cómo citar este artículo: D. Molano-Franco, *et al.* Determinación de los factores de riesgo en sepsis por *enterococcus vancomicino* resistente. Estudio de casos y controles en pacientes críticamente enfermos. Infectio 2020; 24(4): 248-254

## Introducción

El aumento en la resistencia antimicrobiana de los gérmenes causantes de las infecciones en humanos, ha determinado que los índices de mortalidad asociada a estas, tengan la misma tendencia<sup>1</sup>. En el caso de las infecciones causadas por *Enterococcus spp*, se tiene registro de prevalencias elevadas en ciudades de EE UU como Chicago, donde la proporción de *Enterococcus* resistente a Vancomicina (EVR) aumentó del 28,9% en 1993 al 72,4% en 2002<sup>2,3</sup>. En América Latina el registro de Antimicrobial Surveillance Program SENTRY 1997-1999<sup>4,5</sup> reportó datos de aumento en diferentes regiones geográficas, especialmente en Norte y Sur América. Panesso *et al.* describen en 2010, la primera caracterización de enterococos resistentes a glucopéptidos en Colombia mostrando la asociación importante de este germen en infecciones nosocomiales de pacientes hospitalizados en cuidado intensivo<sup>6</sup>.

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de infección EVR, especialmente en pacientes hospitalizados en unidades de cuidado intensivo. Pacientes con patologías asociadas como Neutropenia febril (OR 16,9 IC95% 2,4-120,2), trasplante de medula ósea alogénica (OR 18 IC95% 2,4-133,4) o condiciones como Bacteriemia asociada a catéter central (OR 11,6, IC95% 2,6-51,5) aumentan el riesgo de infección por EVR<sup>7</sup>. Así mismo, en pacientes con sepsis abdominal, la necesidad de terapia de reemplazo renal y uso previo de antibióticos de amplio espectro, especialmente carbapenémicos, cefalosporinas de tercera generación y glucopéptidos, también se asocia a un aumento en infecciones por EVR<sup>8</sup>. Pacientes con neutropenia post trasplante de médula ósea, mucositis e infección por *Clostridium difficile* se han asociado independientemente con un mayor riesgo de bacteriemia por EVR<sup>9</sup>.

Son pocos los estudios realizados en el contexto de infecciones por *Enterococcus* resistentes a vancomicina en Unidades de Cuidados Intensivos. La propuesta del presente estudio fue determinar la relación entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección por EVR en pacientes críticos atendidos en una institución en Bogotá, así como describir las variables de desenlace como mortalidad, días de estancia en UCI, días de ventilación y su asociación con estrategias de uso apropiado de antibiótico. Los resultados permitirán evaluar las políticas de manejo y los programas de uso racional de antibiótico en las unidades de cuidado intensivo, tendientes a intentar reducir la mortalidad asociada a este germen.

## Materiales y métodos

**Diseño.** Se realizó un estudio observacional descriptivo de casos y controles, con una relación de 1 caso por 3 controles. Los pacientes fueron seleccionados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del Hospital San José de Bogotá durante un periodo de 2 años (periodo comprendido entre enero de 2016 y diciembre de 2017), con selección de los controles según fuera atendidos durante el mismo periodo de tiempo,

con diagnóstico de sepsis con criterio de severidad similar determinado por choque séptico. La UCI del Hospital de San José es una unidad polivalente con atención de pacientes con patología médica y quirúrgica excluyendo enfermos coronarios, con disponibilidad de 20 camas, que atiende aproximadamente 800 pacientes anualmente, el 40% de los pacientes que ingresan a esta UCI tiene patologías infecciosas, siendo la infección respiratoria y la infección intraabdominal, las más frecuentes.

Se definió como caso todo paciente que ingresó a la UCI y que en cualquier momento durante su estancia presentó un cuadro de sepsis y se aisló *Enterococcus faecium* o *faecalis* con un patrón de resistencia confirmado a vancomicina. Los controles se definieron como pacientes que ingresaron a la UCI quienes en cualquier momento durante su estancia presentaron sepsis con aislamiento microbiológico diferente a *Enterococcus faecium* o *faecalis* resistente, confirmado por el laboratorio de microbiología. Los aislamientos microbiológicos de EVR se analizaron por sistema automatizado y se reportaron según la norma *The Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), correspondiente al año 2016. Se definió sepsis según el grupo de trabajo de la *European Society of Intensive Care Medicine* y de la *Society of Critical Care Medicine*: "la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia"<sup>9</sup>. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de colonización, definidos como pacientes con aislamientos microbiológicos sin signos de respuesta inflamatoria sistémica, paciente con diagnóstico infeccioso extra-institucional (provenientes referidos de otras instituciones hospitalarias), aislamiento microbiológico no bacteriano (hongos, virus y parásitos), pacientes que fallecieron en las primeras 24 horas de su ingreso a la UCI o pacientes con orden de limitación del soporte vital.

**Procedimiento.** Se obtuvo la información por medio de la revisión de la base de datos de la UCI y del laboratorio de microbiología institucional, con el fin de determinar los aislamientos positivos con gérmenes bacterianos y por medio de la revisión de las historias clínicas para determinar los pacientes con diagnóstico de sepsis. Las variables evaluadas fueron la edad, sexo, puntaje de severidad al ingreso (APACHE), patologías asociadas crónicas (enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis), etiología de proceso infeccioso (bacteriemia primaria, secundaria, neumonía asociada a la ventilación mecánica, neumonía adquirida en la comunidad, peritonitis primaria, secundaria, terciaria), aislamiento microbiológico y tratamiento antibiótico tanto empírico como definitivo y su duración, esquemas de tratamiento, estrategias de escalonamiento y de-escalonamiento antibiótico y la causa para implementar cada uno.

**Análisis estadístico.** Se emplearon frecuencias absolutas y relativas y medidas de tendencia central y dispersión para describir las variables de estudio. Se analizaron las siguientes

variables como posibles factores de riesgo: edad, disfunción respiratoria, disfunción cardiovascular, enfermedad hepática, enfermedad renal, inmunosupresión, insuficiencia renal crónica, quimioterapia al ingreso, nutrición enteral, nutrición parenteral, hemodiálisis, lavado peritoneal, cultivo polimicrobiano, uso previo de antibiótico carbapenémico, tratamiento empírico adecuado (definido como el tratamiento antibiótico que se inicia antes de disponer de la información microbiológica causal de la infección y que una vez se obtiene, resulta con una cobertura adecuada del perfil de resistencia del germen aislado). Para esto se calcularon OR, sin ajustar, empleando regresión logística, siendo la variable dependiente la clasificación como caso o control y las variables independientes cada uno de los factores de riesgo descritos. Luego se llevó a cabo un análisis multivariado con los factores que alcanzaron significancia estadística con el propósito de ajustar esos OR de acuerdo con la infección abdominal. Todas las pruebas estadísticas se consideraron significativas con valores inferiores a 0,05, la información se recogió de manera retrospectiva en el período 2016 a 2017 por lo que el tamaño de muestra alcanzado no permitió hacer estimaciones más precisas de las asociaciones, lo cual se refleja en los intervalos de confianza amplios; sin embargo el análisis multivariado permitió disminuir la amplitud de los intervalos de las asociaciones que alcanzaron significancia estadística. El análisis se realizó en el programa estadístico STATA 14®. La autorización para este estudio fue otorgada por el Comité de investigaciones de la Facultad de Medicina de la FUCS.

## Resultados

Durante el periodo de tiempo del estudio ingresaron 1337 pacientes a la UCI, de los cuales el 40% (535 pacientes) correspondieron a pacientes críticos con patología infecciosa. En esta población de pacientes con sepsis, se seleccionaron los casos con aislamiento de EVR, los cuales correspondieron a 32 pacientes, y se seleccionaron 96 controles (3 controles por cada caso).

La mediana de edad de los casos y los controles fue de 51,5 años (rango intercuartílico 40,0-65,5) y 58,5 años (rango intercuartílico 42,0-71,0) respectivamente ( $p=0,41$ ). El APACHE II promedio de los casos y de los controles fue 28,2 (desviación estándar  $\pm 18,2$ ) y 30,6 (desviación estándar  $\pm 19,0$ ) respectivamente ( $p=0,04$ ); el grado de disfunción orgánica fue similar en ambos grupos, así como el porcentaje de pacientes con choque séptico. A pesar de esto, se evidenció diferencia estadística en el desenlace de los pacientes con infección por EVR, dado por mayor número de días de ventilación mecánica (9 versus 6,8,  $p=0,035$ ), mayor número de días de estancia en UCI (15,8 versus 10,7  $p=0,032$ ) y mayor mortalidad bruta (50% versus 37,5%  $p=0,05$ ) (ver tabla 1).

Se presentaron 24 casos de infección por *Enterococcus faecalis* (75,0%) y 8 de *Enterococcus faecium* (25,0%) con resistencia a la vancomicina. La infección global más frecuente fue la bacteremia (32,8%) seguida por infección urinaria (27,3%);

sin embargo, en los casos, la infección abdominal fue la más frecuente (56,3% versus 12,5%,  $p<0,05$ ) comparada con los controles, como puede observarse en la tabla 2.

En la tabla 3 se describen todos los aislamientos microbiológicos en ambos grupos; en los casos de infección por EVR, se encontró un mayor número de casos con infección polimicrobiana (87,5%), especialmente por gérmenes Gram negativos, siendo la *E. coli* (72%) y *K. pneumoniae* (38,7%) los más frecuentes.

En la tabla 4 y en la figura 1 se describen los factores de riesgo estudiados con sus respectivos OR entre casos y controles. En el análisis univariado se evidenció que los pacientes con nutrición parenteral (OR 15,7; IC95% 4,2-71,4) y cultivos polimicrobianos (OR 19,9; IC95% 6,0-83,4) presentaron un mayor riesgo de desarrollar infección por EVR, mientras que Otros factores como la disfunción respiratoria, cardiovascular, la enfermedad hepática, renal y la inmunosupresión no se asociaron con el desarrollo de infección por EVR. El uso previo de antibióticos de tipo carbapenémico, tampoco mostró asociación de riesgo con la presencia de infección por EVR. El tratamiento empírico adecuado para los pacientes sépticos en UCI, fue un factor protector para el desarrollo de infección por EVR (OR 0,4 IC95% 0,15-1,0). Al ajustar el análisis por infección abdominal, se mantuvo la significancia estadística para el uso de nutrición parenteral y la presencia de cultivos polimicrobianos (OR 14,5; IC95% 4,20-49,8).

## Discusión

Desde la primera identificación en 1986 de los *Enterococcus* resistentes a la vancomicina (EVR), éstos se han convertido en uno de los gérmenes con mayor prevalencia en las infecciones adquiridas en el hospital en los Estados Unidos y América Latina. Los pacientes con EVR presentan una mayor mortalidad, estancias hospitalarias más prolongadas y au-

**Tabla 1.** Caracterización sociodemográfica y clínica

| Variable                              | Casos          | Controles    | Valor p |
|---------------------------------------|----------------|--------------|---------|
| Edad (años), mediana (RIC)            | 51,5 (40-60,5) | 58,5 (42-71) | 0,421   |
| Femenino, n (%)                       | 16 (50)        | 45 (46,9)    | 0,759   |
| APACHE II, media (DE)                 | 28,2 (18,3)    | 30,6 (19,0)  | 0,04    |
| Días Ventilación mecánica, n (DE)     | 9,0(12)        | 6,8(8,8)     | 0,035   |
| Días estancia UCI, n (DE)             | 15,8(10,3)     | 10,7(9,0)    | 0,032   |
| Disfunción Respiratoria, n (%)        | 70 (72,9)      | 24 (75)      | 0,817   |
| Disfunción Cardiovascular, n (%)      | 27 (84,4)      | 69 (71,9)    | 0,157   |
| Disfunción hepática, n (%)            | 9 (28,1)       | 15 (15,6)    | 0,117   |
| Disfunción renal, n (%)               | 19 (59,4)      | 52 (54,2)    | 0,608   |
| Mortalidad, n (%)                     | 9(50)          | 27(37,5)     | 0,05    |
| Choque Séptico, n (%)                 | 12(70,5)       | 42(58,3)     | 0,09    |
| Antibiótico empírico apropiado, n (%) | 10 (62,5)      | 29 (40,2)    | 0,39    |

**Abreviaciones:** RIC: rango intercuartílicos; DE: Desviación estándar

**Tabla 2.** Etiología de la Infección

| Tejido aislamiento microbiológico          | Casos            | Controles         | Total     |
|--------------------------------------------|------------------|-------------------|-----------|
| Peritonitis (Líquido peritoneal)           | <b>18 (56,3)</b> | <b>12 (12,5)*</b> | 30 (23,4) |
| Neumonía (Secreción orotraqueal)           | 4 (12,5)         | 24 (25)           | 28 (21,9) |
| Bacteremia (Hemocultivo)                   | 9 (28,1)         | 33 (34,4)         | 42 (32,8) |
| Sepsis urinaria (Orina)                    | 7 (21,9)         | 28 (29,2)         | 35 (27,3) |
| Neuroinfección (Líquido cefalorraquídeo)   | 1 (3,1)          | 3 (3,1)           | 4 (3,1)   |
| Sepsis tejidos blandos (Secreción cutánea) | 6 (18,8)         | 17 (17,7)         | 23 (17,9) |

\* $\chi^2_{(df=1)} = 25,6, p=0,000$ 

mento de los costos hospitalarios en comparación con aquellos infectados por enterococos susceptibles a la vancomicina (ESV)(10). Este estudio mostró que la mortalidad causada por EVR fue superior a la encontrada en infecciones causadas por otros gérmenes en pacientes críticos de nuestra unidad. Aun considerando que la severidad al ingreso de los pacientes a UCI y la disfunción orgánica fue similar entre los dos grupos.

Dentro de los factores descritos en otras investigaciones, la presencia de patologías crónicas como disfunción renal, hepática o neoplasias hematológicas y específicamente la bacteriemia secundaria desarrolladas en éstas últimas, se han asociado a infección por EVR. Sin embargo, nuestros resultados no coinciden con lo reportado. En nuestra institución la bacteriemia en pacientes hematológicos se debe en un 90% a gérmenes Gram negativos, especialmente *E. coli* y que cursaban con sepsis urinaria.

Evaluando las características de los pacientes con infección con EVR, la mayoría fueron pacientes hospitalizados en UCI especialmente por patologías quirúrgicas y con sepsis abdominal. Este perfil de paciente parece ser el mismo que en otros estudios, donde la sepsis por EVR se dio mayoritariamente en este tipo de pacientes<sup>11-13</sup> con tasas de aislamiento del 11% para la peritonitis adquirida en la comunidad, 50% para la peritonitis postoperatoria y del 23% para los abscesos intraabdominales de ambos orígenes<sup>14</sup>. Así mismo, Carton *et al.*, compararon pacientes con infecciones nosocomiales por *Enterococcus* con aquellos con infecciones nosocomiales causadas por otros organismos y encontraron una frecuencia 2 a 4 veces mayor de infecciones por *Enterococcus* entre pacientes con cirugía previa del tracto gastrointestinal, genital o urinario<sup>15</sup>.

A partir de este análisis, se puede considerar que algunas características de este grupo de pacientes se pueden configurar como factores de riesgo para el desarrollo de EVR, encontrando que los dos factores de mayor asociación, fueron el uso de nutrición parenteral y los lavados múltiples peritoneales, secundario a las cirugías abdominales, especialmente asociados a bacteremia, confirmando lo encontrado por Sitges-Serra *et al.*<sup>14</sup>. Esta asociación se puede explicar, como un evento desencadenado por dificultad en el control del foco

infeccioso y prolongación en la duración de los tratamientos antibióticos, determinando un factor predisponente para la presión selectiva y la aparición de mecanismos de resistencia en los gérmenes de la cavidad abdominal, el cambio en la microbiota intestinal, con predominio de los gérmenes no cubiertos por los antibióticos administrados en forma empírica, e incluso, la aparición de gérmenes inusuales, en el caso de las peritonitis terciarias.

Considerando que los factores de riesgo que más se asociaron a la infección por EVR, fueron los lavados abdominales a repetición, con coinfección polimicrobiana y el uso de nutrición parenteral, estas dos condiciones se asocian a difícil control del foco infeccioso a nivel abdominal. Se han planteado nuevas estrategias para lograr disminuir esta condición, como son los lavados abdominales a demanda, sustituyendo las relaparotomias programadas, así como el uso de nutrición

**Tabla 3.** Reportes microbiológicos aislados en la población estudiada.

| Aislamiento Microbiológico                | Casos n (%) | Controles n (%) |
|-------------------------------------------|-------------|-----------------|
| <b>Enterococcus</b>                       |             |                 |
| <i>Enterococcus faecium</i>               | 8 (25)      | 0               |
| <i>Enterococcus faecalis</i>              | 24 (75)     | 0               |
| Cultivo polimicrobiano                    | 28 (87,5)   | 25 (26)         |
| <b>Otros aislamientos microbiológicos</b> |             |                 |
| <i>Escherichia coli</i>                   | 18 (72)     | 19 (24,7)       |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>              | 12 (38,7)   | 14 (15,2)       |
| <i>Proteus mirabilis</i>                  | 8 (27,6)    | 7 (7,5)         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>             | 7 (22,6)    | 5 (5,2)         |
| <i>Staphylococcus aureus</i>              | 6 (19,4)    | 17 (17,9)       |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                 | 4 (12,5)    | 4 (4,3)         |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>         | 3 (9,4)     | 13 (13,7)       |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>        | 3 (9,4)     | 0               |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>             | 3 (9,4)     | 4 (4,3)         |
| <i>Enterobacter cloacae</i>               | 3 (9,4)     | 3 (3,2)         |
| <i>Streptococcus anginosus</i>            | 2 (6,5)     | 0               |
| <i>Providencia stuartii</i>               | 2 (6,3)     | 0               |
| <i>Staphylococcus hyicus</i>              | 1 (3,1)     | 0               |
| <i>Staphylococcus hominis</i>             | 1 (3,1)     | 2 (2,1)         |
| <i>Staphylococcus lugdunensis</i>         | 1 (3,1)     | 0               |
| <i>Citrobacter freundii</i>               | 1 (3,1)     | 4 (4,3)         |
| <i>Serratia marcescens</i>                | 1 (3,1)     | 2 (2,1)         |
| <i>Morganella morganii</i>                | 1 (3,1)     | 1 (1)           |
| <i>Proteus vulgaris</i>                   | 1 (3,1)     | 0               |
| <i>Proteus penneris</i>                   | 1 (3,1)     | 0               |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>            | 1 (3,1)     | 1 (1)           |
| <i>Acinetobacter lwoffii</i>              | 1 (3,1)     | 1 (1)           |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>       | 1 (3,1)     | 0               |
| <i>Enterococcus gallinarum</i>            | 1 (3,1)     | 0               |
| <i>Shewanella putrefaciens</i>            | 1 (3,1)     | 0               |
| <i>Streptococcus equi</i>                 | 0           | 1 (1,1)         |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>           | 0           | 1 (1)           |
| <i>Aeromonas hydrophila</i>               | 0           | 2 (2,1)         |

**Tabla 4.** OR crudo de factores de riesgo para infección por enterococo resistente a vancomicina y ajustado por presencia de infección abdominal.

| Factor                                | OR (95% IC)               | OR Ajustado* (IC 95%)     | Valor p para análisis multivariado |
|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|
| Edad                                  | 0,99 (0,97-1,01)          | -                         |                                    |
| Disfunción respiratoria               | 1,11 (0,44-2,79)          | -                         |                                    |
| Disfunción cardiovascular             | 2,11 (0,73-6,05)          | -                         |                                    |
| Disfunción hepática                   | 2,11 (0,81-5,44)          | -                         |                                    |
| Disfunción renal                      | 1,23 (0,54-2,78)          | -                         |                                    |
| Inmunosupresión                       | 0,58 (0,21-1,59)          | -                         |                                    |
| Uso de quimioterapia                  | 1 (0,25-3,94)             | -                         |                                    |
| Uso nutrición enteral                 | 2,16 (0,94-4,97)          | -                         |                                    |
| Uso nutrición parenteral              | <b>15,73 (4,62-53,55)</b> | 5,61 (1,1-32,42)          | 0,054                              |
| Uso hemodiálisis                      | 1,2 (0,52-2,75)           | -                         |                                    |
| Cultivo polimicrobiano                | <b>19,88 (6,34-62,31)</b> | <b>14,47 (4,20-49,79)</b> | <b>0,001</b>                       |
| Uso previo de carbapenémicos          | 1,87 (0,77-4,48)          | -                         |                                    |
| Terapia antibiótica empírica adecuada | <b>0,40 (0,17-0,93)</b>   | 0,40 (0,13-1,18)          | 0,099                              |

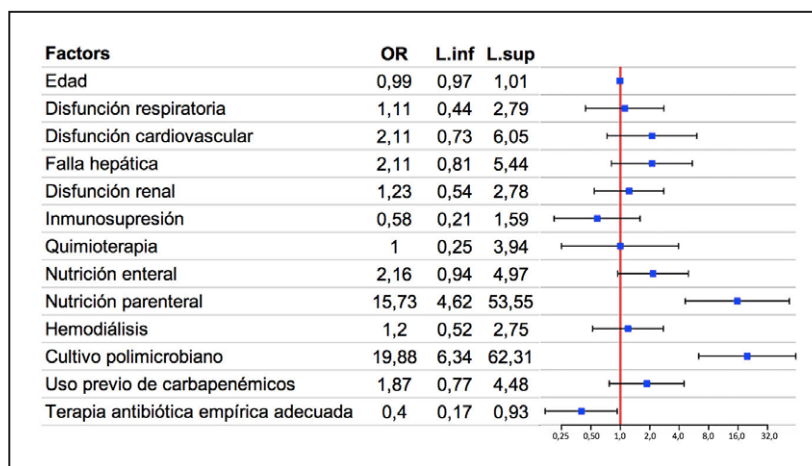
**Abreviaciones:** OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza

\*Ajustado por infección abdominal

enteral temprana, en pacientes con sepsis abdominal, excluyendo aquellos con estados de hipoperfusión, choque séptico y quienes tienen desfuncionalización del tracto digestivo. Así mismo, el uso de dispositivos de presión negativa para cierre asistido por vacío, ha permitido un mejor control de fistulas intestinales y del abdomen abierto, teniendo como consecuencia una disminución en la necesidad de lavados de cavidad abdominal y menor riesgo de reinfección<sup>16</sup>.

Considerando lo anterior, se analizó adicionalmente la asociación entre el uso previo de antibióticos y la infección por EVR a nivel hospitalario. Dentro del tipo de antibiótico, estudios han determinado que el uso de vancomicina, cefalosporinas de tercera generación, metronidazol y carbapenémicos son factores de riesgo<sup>15,17</sup>. En este estudio se encontró que el uso previo de carbapenémicos no se asoció a la presencia de infección por EVR. La no realización de análisis para otro grupo de antibióticos se debió a que por políticas institucionales basadas en programas de uso racional de antibióticos<sup>15</sup>, se ha restringido el uso extendido de cefalosporinas de tercera generación y quinolonas; así mismo, la baja frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente en esta institución, determina que no se considere como manejo empírico, a excepción de pacientes en choque séptico y factores de riesgo para infección por éste germen.

Debido a esta presión antimicrobiana, usualmente las infecciones intraabdominales son polimicrobianas, constituyendo éste otro factor de riesgo importante para el desarrollo de sepsis por EVR. Reportes de coinfección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o *Clostridium difficile* se han descrito con anterioridad<sup>18</sup>, siendo el SARM en el presente estudio el quinto en frecuencia y sin aislamientos de *Clostridium difficile*. Por el contrario, en los casos de este estudio la coinfección por gérmenes gram negativos se presentaron en un 87% de los aislamientos, siendo la *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa* los más frecuentes. En éste punto, se hace relevante considerar si esta coinfección constituye en si un proceso de sepsis secundaria a EVR o colonización de la cavidad abdominal, teniendo en cuenta los factores de pérdida de inmunidad en pacientes críticamente enfermos, sobrepoblación de gérmenes nosocomiales multirresistentes y sobre expresión de mecanismos de resistencia en los mismos. Las guías internacionales recomiendan el tratamiento empírico para EVR en infección intraabdominal, cuando se trate de pacientes en postoperatorio de trasplante hepático, sepsis biliar o antecedente de colonización por EVR<sup>19,20</sup>. Teniendo en cuenta

**Figura 1.** Forrest Plot de Factores de riesgo para desarrollo de infección por EVR en UCI.

el estado de gravedad de los pacientes y la alta mortalidad asociada a la infección por EVR resulta difícil la decisión de no tratar el aislamiento de dicho germen en pacientes con procesos infecciosos activos y con estados de choque.

Finalmente, una de las implicaciones de más importancia en los estudios de manejo de infecciones por gérmenes multirresistentes, en las unidades de cuidado intensivo, es el análisis del pronóstico asociado al uso antimicrobiano empírico. Estudios previos demostraron que el inicio temprano de antibiótico empírico adecuado en pacientes con bacteriemia por *Enterococcus* resistente a la vancomicina, logró una reducción del 30% de la mortalidad a 30 días<sup>21</sup>. Específicamente en pacientes en UCI, Suppli *et al.* reportaron que la terapia empírica adecuada se asoció a disminución en la mortalidad con un OR de 0,33 (IC95% 0,14-0,79). En el presente estudio también se encontró una reducción en el desarrollo de infecciones por EVR cuando se selecciona una antibioticoterapia empírica adecuada, que aunque en el análisis multivariado no se logra una significancia estadística, posiblemente por el tamaño de la muestra seleccionada, la tendencia mostrada por los resultados, apoya el resultado de Suppli *et al.* Así mismo, refuerza el concepto, expuesto anteriormente por otros autores que consideran que las infecciones por gérmenes multiresistentes se asocian a una mortalidad elevada y uno de los factores con mayor asociación a éste fenómeno es el uso inadecuado de antimicrobianos, con presión selectiva sobre la flora local intestinal, cambio en la microbiota intestinal y el crecimiento de colonias de gérmenes multirresistentes no cubiertos por dichos antibióticos. Estos datos son importantes, ya que está demostrado que la implementación de programas de uso racional de antibióticos, que permitan optimizar el porcentaje de terapia empírica apropiada, va a tener mejores desenlaces en pacientes en cuidado intensivo<sup>21,23</sup> y estos resultados son los primeros en Colombia en apoyar que esta optimización, se asocia a una disminución en el desarrollo de infecciones por EVR.

Este estudio tiene algunas limitaciones; la institución donde se desarrolló el estudio es centro de referencia para patología quirúrgica intraabdominal, por lo tanto aumenta la probabilidad de tener este tipo de pacientes con infección por EVR. Las otras variables de confusión que se manejaron fueron si los factores de riesgo estaban determinados por la condición de infección abdominal predominante en una población de pacientes críticos; por lo cual se realizó regresión logística ajustando por la variable infección abdominal, donde se mantuvo la asociación de riesgo con la significancia estadística. Otras posibles variables que pudieran presentar sesgo en los resultados es que se trata de un centro universitario con personal en entrenamiento con mayor riesgo de tiempos quirúrgicos prolongados, mayor manipulación de tejidos, mayor riesgo de sangrado y disrupción de la técnica quirúrgica, todos ellos asociados a mayor tasa de infección nosocomial, sin embargo estas variables no fueron analizadas en el estudio. Aunque se excluyeron los pacientes que tuvieron colonización de aquellos que tuvieron infección, es probable que se presente

sesgo de selección, debido a que no se tenían reportes previos de colonización en el grupo de pacientes correspondientes a los casos y se pudieron describir como casos nuevos de infección. Finalmente, aunque se confirmaron los casos de aislamiento de resistencia por pruebas microbiológicas, no se contó con genotipificación, para confirmar dichos mecanismos determinados por el fenotipo bacteriano.

## Conclusión

Las infecciones por *Enterococcus* resistente a vancomicina se presentan en pacientes con altos índices de severidad a su ingreso a la UCI. Así mismo, los días de ventilación mecánica, los días de estancia en UCI y la mortalidad, fueron mayores en estos pacientes, a pesar de tener criterios de severidad al ingreso a la UCI similares a los controles. Los factores de riesgo asociados en este estudio fueron la necesidad de nutrición parenteral y la presencia de cultivos polimicrobianos asociado a la necesidad de lavados abdominales múltiples y pobre control del foco infeccioso abdominal. Se encontró además una relación protectora entre el uso de antibiótico empírico adecuado y la infección por EVR.

El conocimiento de los factores de riesgo descritos en la literatura en este tipo de pacientes que ingresan a UCI y desarrollan infección por EVR, permiten tener políticas de manejo y vigilancia para mejorar la atención.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con humanos o animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

**Conflictos de interés.** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Financiación.** Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación.

## Referencias

1. Chiang HY, Perencevich EN, Nair R, Nelson RE, Samore M, Khader K, et al. Incidence and Outcomes Associated With Infections Caused by Vancomycin-Resistant Enterococci in the United States: Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(2):203-15.
2. Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(1):1-14.

3. Treitman AN, Yarnold PR, Warren J, Noskin GA. Emerging incidence of *Enterococcus faecium* among hospital isolates (1993 to 2002). *J Clin Microbiol*. 2005;43(1):462-3.
4. Low DE, Keller N, Barth A, Jones RN. Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns of enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis*. 2001;32 Suppl 2:S133-45.
5. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Kugler KC, Beach ML. Survey of blood stream infections attributable to gram-positive cocci: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and Latin America from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. SENTRY Participants Group. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1999;33(4):283-97.
6. Snyder GM, D'Agata EM. Novel antimicrobial-resistant bacteria among patients requiring chronic hemodialysis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012;21(2):211-5.
7. Peel T, Cheng AC, Spelman T, Huysmans M, Spelman D. Differing risk factors for vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococcal bacteraemia. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(4):388-94.
8. Ospina S. enterococo resistente a vancomicina en un hospital universitario. *infectio*. 1998-2003;7(4):8.
9. Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ. Enterococcal bacteremia: risk factors for vancomycin resistance and predictors of mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999;20(5):318-23.
10. Chavers LS, Moser SA, Funkhouser E, Benjamin WH, Chavers P, Stamm AM, et al. Association between antecedent intravenous antimicrobial exposure and isolation of vancomycin-resistant enterococci. *Microb Drug Resist*. 2003;9 Suppl 1:S69-77.
11. Caballero-Granado FJ, Becerril B, Cisneros JM, Cuberos L, Moreno I, Pachón J. Case-control study of risk factors for the development of enterococcal bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20(2):83-90.
12. NICOLAS JM, MARISCAL D, A. M. Bacteremia por *enterococcus faecalis*. *MEDICINA CLINICA*. 1991;96(18):1.
13. Venditti M, Tarasi A, Visco Comandini U, Gentile G, Girmenia C, Micozzi A, et al. Enterococcal septicemia in patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1993;12(4):241-7.
14. D M-F. Implementación de un programa de uso racional de uso racional de antibiotico en cuidado intensivo. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2018;18:71 - 16.
15. Carton JA, Maradona JA, Asensi V, Pérez González F, López Ponga B, de la Iglesia P, et al. [Hospital infection caused by enterococci. The previous use of antibiotics as risk factors in a case-control study]. *Med Clin (Barc)*. 1993;101(20):769-73.
16. Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA, et al. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg*. 2017;12:22.
17. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, Pfaller MA, Hwang T, Sanford MD, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis*. 1995;20(5):1126-33.
18. Carmeli Y, Eliopoulos GM, Samore MH. Antecedent treatment with different antibiotic agents as a risk factor for vancomycin-resistant *Enterococcus*. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(8):802-7.
19. Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(3):250-6.
20. Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, et al. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis*. 2003;37(8):997-1005.
21. Zasowski EJ, Claeys KC, Lagnf AM, Davis SL, Rybak MJ. Time Is of the Essence: The Impact of Delayed Antibiotic Therapy on Patient Outcomes in Hospital-Onset Enterococcal Bloodstream Infections. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):1242-50.
22. Sitges-Serra A, López MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg*. 2002;89(3):361-7.
23. Suppli M, Aabenhus R, Harboe ZB, Andersen LP, Tvede M, Jensen JU. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(7):1078-83.