

Infeción nosocomial por enterococo resistente a la vancomicina: características clínico epidemiológicas y factores de riesgo

Hospital Universitario San Vicente de Paul. Medellín, 1998-2000

Sigifredo Ospina*, Jaime Robledo**, Carlos I Gómez***, Gloria I. Mejía**, Leonisa Serna*, Carmen Leonor Oviedo*, Luz Adriana Patiño*

Resumen

Objetivo: caracterizar clínica y epidemiológicamente, y establecer los factores de riesgo de un brote de infección nosocomial por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina en el HUSVP de Medellín. **Metodología:** Se realizó un estudio con una fase descriptiva (27 casos) y un diseño tipo casos (27) y controles (54). **Resultados:** Los 27 casos de *E. faecium* tuvieron un alto nivel de resistencia a vancomicina (128 ug/ml), y además fueron resistentes a teicoplanina, ampicilina, penicilina, ciprofloxacina, y gentamicina y estreptomina de alto nivel. En el 67% de los casos se interpretó como infección; el 33% de las cepas se aislaron de orina y el 22% de cavidad abdominal. Los factores de riesgo asociados fueron la insuficiencia renal (RD 12.6), nutrición parenteral total (RD 6.2), la cirugía abdominal (RD 4.1),

uso previo de metronidazol (RD 19.5), ceftazidima (RD 15.9), cefotaxima (RD 12.6), imipenem (RD 11.6), ciprofloxacina (RD 6.7), vancomicina (RD 5.4), ampicilina/sulbactam (RD 4.4), días estancia ($p=0.004$), días entre el ingreso y la infección ($p=0.0007$), número de cirugías ($p=0.0004$), y número de antibióticos previos ($p=0.00005$). **Conclusiones:** Esta es la primera epidemia de ERV que se publica en Colombia, con un análisis clínico, epidemiológico y de factores de riesgo, y nos muestra una realidad ya vivida por otros países y de muy difícil manejo, y nos alerta sobre la posibilidad de aparición de *Staphylococcus aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina.

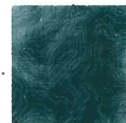
Palabras clave: Brote, Enterococo resistente, Vancomicina, factores de riesgo. 🌐

Introducción

El enterococo es un habitante normal del tracto intestinal de humanos y animales, pero cada vez es más reconocido como una importante causa de infección nosocomial en los grandes hospitales del mundo. Aunque *Enterococcus faecalis* es la especie más frecuentemente identificada, *E. faecium* es la que más se asocia a altos niveles de resistencia a vancomicina y otros antibióticos. Se han descrito varios fenotipos de resistencia, entre los cuales el que implica un mayor riesgo es el Van A por su alta resistencia a vancomicina y teicoplanina (1,6).

El enterococo causa principalmente infección urinaria pero se ha encontrado en sepsis intra-abdominal y pélvica, herida quirúrgica y de tejidos blandos, y bacteremia; ocasionalmente se aísla de líquido pleural y rara vez de líquido cefalorraquídeo (7). La infección es más severa en el paciente inmunocomprometido, aunque puede afectar a cualquier paciente que presente uno o más de los factores de riesgo ya conocidos (3,5,8,9). Los factores de riesgo más frecuentemente asociados con infección son: hospitalización en unidad de cuidados

* Hospital Universitario San Vicente de Paul,
** Corporación para Investigaciones Biológicas,
*** Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín.



intensivos (UCI); exposición a antimicrobianos como vancomicina, cefalosporinas, carbapenems, metronidazol y clindamicina; duración prolongada de la hospitalización; cambios de sala; hospitalización en servicio de malignidad hematológica o trasplante de médula ósea; cirugía intra-abdominal o torácica; insuficiencia renal; catéter venoso central o sonda vesical; y hospitalización en un centro con mas de 200 camas y de tipo universitario (3-5,10,11).

El presente estudio se realizó con el fin de describir las principales características clínicas y epidemiológicas del brote epidémico e identificar los factores de riesgo asociados con *E. faecium* resistente a vancomicina comparativamente con un grupo control, con el fin de aportar conocimiento propio que permita afrontar de una manera mas objetiva esta problemática en nuestro hospital.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio con una fase descriptiva y una fase analítica de tipo casos y controles: 27 casos (pacientes infectados por *E. faecium* resistente a la vancomicina) y 54 controles (pacientes infectados por bacterias multirresistentes diferentes a *E. faecium* de los mismos servicios y en el mismo período). El período de estudio fue de junio de 1998 a abril de 2000.

La identificación de las cepas se hizo con el sistema automatizado Vitek, Biomerieux y con métodos manuales. Para las pruebas de sensibilidad de los diferentes microorganismos a los antimicrobianos se utilizó el mismo sistema automatizado Vitek, el método de difusión con disco o kirby Bauer y la microdilución en caldo (12). Estos dos últimos para confirmar la resistencia a la vancomicina y teicoplanina de *E. faecium*.

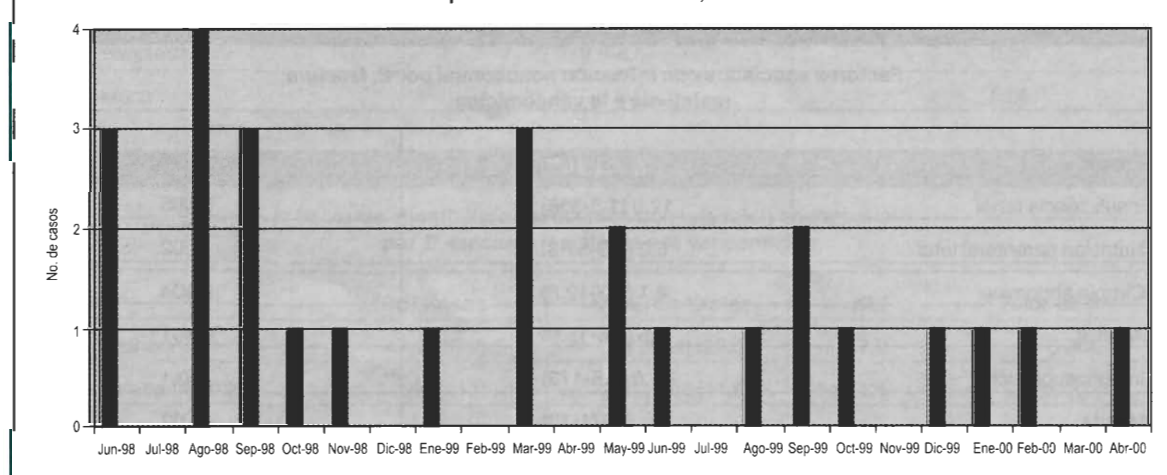
Como medidas de asociación se utilizaron para las variables cualitativas la razón de disparidad y para las cuantitativas el Kruskal Wallis con su correspondiente valor de p.

Resultados

Se estudiaron 27 casos con aislamiento de *E. faecium* resistente a la vancomicina, cuyas características principales fueron: los primeros casos se presentaron en junio de 1998, y a la fecha siguen apareciendo nuevos casos (Gráfico 1); la edad promedio fue de 45 años, la cual varió entre 6 meses y 81 años; el 56% fueron del sexo femenino; el 52% se presentaron en el servicio de cirugía y el 26% en el servicio de pensionado, el cual tiene diferentes tipos de áreas; el 82% tuvieron 1 ó mas intervenciones quirúrgicas, de las cuales el 52% fueron de tipo abdominal; el 33% de los aislamientos fueron de orina y el

GRÁFICO 1

Casos de enterococo resistente a vancomicina según mes y año de presentación.
Hospital San Vicente de Paúl, Medellín



22% de origen intra-abdominal; en el 67% de los casos se implementó tratamiento para el enterococo, cuyas drogas de elección fueron nitrofurantoina para los casos de orina y ampicilina 12 grs al día con un bolo inicial de 2 grs IV para los demás, aunque en 2 casos se utilizó tetraciclina-rifampicina; el 73% tenían otra infección intrahospitalaria simultáneamente; en 11 pacientes se hizo control postratamiento con negativización en 10 de ellos; en 4 casos se hizo cultivo de materia fecal y en 2 de ellos se aisló *E. faecium* resistente a la vancomicina; la proporción de mortalidad fue del 33%, en el 67% de los casos por sepsis.

Las características microbiológicas de los 27 aislamientos de *E. faecium* resistente a la vancomicina fueron: todas las cepas tuvieron un alto nivel de resistencia a la vancomicina (CIM por Vitek >32 µg/ml, CIM por microdilución en caldo = 128 µg/ml), igualmente todas las cepas fueron resistentes a teicoplanina indicando que se trataba del fenotipo Van A. Todas las cepas fueron además resistentes a ampicilina, penicilina, ciprofloxacina y gentamicina y estreptomina de alto nivel.

El estudio de epidemiología molecular, el cual será objeto de otra publicación, mostró que los 10 primeros aislamientos correspondieron a la misma clona.

Los hallazgos del estudio de casos y controles fueron los siguientes: hubo una tendencia a la

asociación de los casos con el sexo femenino con una RD de 2.7(0.9-8) $p=0.04$ y no hubo diferencias para la edad. La inmunosupresión mostró igualmente una tendencia a la asociación con un RD de 6.6 (0.6-173) $p=0.1$. Las variables cualitativas mas fuertemente asociadas con infección nosocomial por *E. faecium* resistente a la vancomicina fueron: la insuficiencia renal, la nutrición parenteral total, la anemia, la cirugía abdominal, el haber recibido previamente ceftazidima, cefotaxima, imipenem, metronidazol o vancomicina (tablas 1 y 2).

Las variables cuantitativas mas fuertemente asociadas con infección nosocomial por *E. faecium* resistente a la vancomicina fueron: el mayor número de días estancia, el mayor número de días desde el ingreso hasta el desarrollo de la infección, el mayor número de intervenciones quirúrgicas, el mayor número de antimicrobianos recibidos (tablas 3 y 4).

Discusión

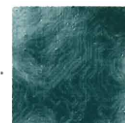
Las infecciones mas frecuentemente causadas por enterococo resistente a vancomicina (ERV) son la urinaria y la sepsis intra-abdominal (7), los cuales aparecen en este estudio como los sitios de infección mas frecuentes.

El estudio de epidemiología molecular permitió demostrar que se trata de la misma clona que está circulando por las diferentes áreas del Hospital, y esto nos alerta sobre algunos de los factores de riesgo mas conocidos como la

TABLA 1

Factores asociados con infección nosocomial por *E. faecium* resistente a la vancomicina

Factor	RD (IC)	Valor de p
Insuficiencia renal	12.6 (1.3-308)	0.005
Nutrición parenteral total	6.2 (0.9-51.3)	0.02
Cirugía abdominal	4.1 (1.3-12.8)	0.004
Anemia	5 (1.6-15.9)	0.001
Inmunosupresión	6.6 (0.6-173)	0.1
Muerte	3.5 (1-13)	0.02
Sexo femenino	2.7 (0.9-8)	0.04



presencia de portadores en pacientes o trabajadores de la salud, y las deficientes prácticas en el aislamiento de contacto (4,5,10).

La insuficiencia renal, el antecedente de cirugía abdominal y la anemia se encontraron como los factores cualitativos más fuertemente asociados, los dos primeros claramente descritos en la literatura (3-5,10,11); la anemia se ha encontrado asociada a infección nosocomial pero no específicamente por ERV. La inmunosupresión, la cual también está claramente descrita en la literatura, mostró una clara tendencia a la asociación pero sin significación estadística probablemente debido al tamaño de la muestra. La proporción de mortalidad fue significativamente mayor en los casos, aunque es difícil determinar cuales fueron directamente

atribuibles a la infección por ERV y cuales a la enfermedad de base, sin embargo es algo que requiere más investigación, ya que según la literatura, del total de muertes por bacteremia con ERV, más de la mitad son atribuibles a este germen (4,13).

Los antibióticos con mayor fuerza de asociación fueron el metronidazol, la ceftazidima, la cefotaxima y el imipenem, tal como ha sido descrito en otros estudios para antianaerobios, cefalosporinas y carbapenems (3-5,10,11). La vancomicina mostró igualmente una clara asociación. Los días exposición están asociados de una manera similar con los tipos de antibióticos mencionados, aunque aparece la ciprofloxacina con la mayor fuerza de asociación.

TABLA 2

Medicamentos y antibióticos asociados con infección nosocomial por *E. faecium* resistente a la vancomicina

Medicamento	RD (IC)	Valor de p
Metronidazol	19.5 (2.1-458)	0.001
Ceftazidima	15.9 (1.7-379)	0.001
Cefotaxima	12.6 (1.3-308)	0.01
Imipenem	11.6 (1.9-89)	0.001
Ciprofloxacina	6.7 (1.9-24)	0.0003
Vancomicina	5.4 (1.2-25.3)	0.01
Ampicilina/sulbactam	4.4 (1.2-17)	0.01
Prostafilina	3.6 (0.9-15.5)	0.04
Amikacina	3.5 (1-13)	0.02
Bloqueadores H2	2.9 (0.9-9.6)	0.04
Ceftriaxona	2.7 (0.8-9)	0.05

TABLA 3

Factores cuantitativos asociados con infección nosocomial por *E. faecium* resistente a la vancomicina

Factor	\bar{X} (DE) Casos	\bar{X} (DE) controles	KW	Valor de p
Días estancia	47.7 (22.9)	33.3 (20.5)	7.9	0.004
Días ingreso-infección	28.4 (17)	16.4 (11.6)	11.4	0.0007
Número de cirugías	2.9 (2.6)	1.0 (0.8)	12.1	0.0004
No antibióticos previos	4.5 (2.3)	2.2 (1.5)	16.3	0.00005

TABLA 4

Antibióticos previos según días exposición asociados con Infección nosocomial por *E. faecium* resistente a vancomicina

Antibiótico	\bar{X} (DE) Casos	\bar{X} (DE) controles	KW	Valor de p
Días Amikacina	3.4 (6.3)	0.8 (2.7)	5.6	0.01
Días Amp/Sulb	2.8 (3.2)	1.6 (3.5)	4.5	0.03
Días Cefotaxima	2.5 (5.6)	0.05 (0.4)	7.8	0.005
Días Ceftriaxona	3.3 (4.8)	1.0 (2.4)	5.0	0.02
Días ceftazidima	1.6 (3.7)	0.05 (0.4)	9.9	0.001
Días Ciprofloxacina	4.1 (5.1)	0.9 (3.1)	13	0.0003
Días Imipenem	4.9 (10)	0.3 (1.8)	11.7	0.0006
Días Metronidazol	3.3 (7.7)	0.3 (2.3)	11.7	0.0006
Días Prostafilina	3.1 (6.1)	0.6 (2.0)	4.7	0.02
Días Vancomicina	4.2 (8.6)	0.6 (2.7)	7.5	0.006

El número de antibióticos previos es un factor de riesgo para ERV claramente demostrado en diferentes estudios, y en este caso también logró demostrarse con una gran fuerza de asociación. Los casos se asociaron significativamente con mayor estancia hospitalaria, un tiempo mayor entre el ingreso y la infección, y un mayor número de intervenciones quirúrgicas, lo cual está de acuerdo con lo descrito por otros autores ((3,5,10,11).

El principal logro de esta investigación es el de haber podido demostrar los principales factores de riesgo asociados con infección por *E. faecium* resistente a la vancomicina, a pesar de utilizar un grupo control muy estricto ya que se incluyeron como controles pacientes con infecciones por bacterias multirresistentes que de hecho comparten los mismos factores de riesgo. Por otro lado es la primera serie tan grande de casos de infección por *E. faecium* resistente a la vancomicina que se publica en el país, incluido el diseño analítico y el estudio de epidemiología molecular.

El trabajo en esta línea de investigación ha permitido ir tomando medidas preventivas en el Hospital como educación al personal de la

salud, implementación de medidas de aislamiento oportunas y adecuadas, mayor calidad y oportunidad en el laboratorio de microbiología, lo cual a nuestra manera de ver ha evitado una diseminación más rápida del problema. A manera de ejemplo, en otro hospital con 588 camas, universitario y de tercer nivel, muy similar al nuestro, se presentaron 197 casos en 2 años, lo cual es una medida indirecta de que la progresión de la epidemia en nuestro hospital ha sido más lenta que en instituciones similares y reafirma lo mencionado anteriormente (14).

Se hace necesario ampliar el estudio a portadores, pacientes y trabajadores de la salud, y a objetos inanimados y superficies ya que esto permitiría iniciar acciones más tempranas desde el punto de vista preventivo. Algunos estudios muestran alta prevalencia de portadores de ERV en materia fecal (15,16).

Para el caso específico de evaluar la influencia específica de cada uno de factores de riesgo se hace necesario realizar un análisis de tipo multivariado con una muestra mayor con el fin de controlar por posibles variables de confusión. 🌐



Abstract

Objective: to describe the clinical and epidemiologic characteristics and to determine the risk factors in an outbreak of nosocomial infection for vancomycin resistant enterococci (VRE) in the University based hospital San Vicente de Paúl of Medellín. **Methods:** In the descriptive phase we studied 27 cases of enterococci with high level resistance to vancomycin (128 µg/ml), and also resistant to teicoplanin, ampicillin, gentamicin, and streptomycin. In 67% of cases VRE was causing infection, while in 33% it was a colonizer; 33% of the isolates grown from urine, 22% from abdominal fluid. **Results:** The following risk factors were associated with VRE isolation after the case control study (27 cases, 54 controls): renal insufficiency (OR: 12.6); parenteral nutrition

(OR: 6.2); abdominal surgery (OR: 4.1); previous exposure to metronidazol (OR: 19.5), ceftazidime (15.9), cefotaxime (OR: 12.6), imipenem (OR: 11.6), ciprofloxacin (OR: 11.6), vancomycin (OR: 5.4), ampicillin/sulbactam (OR: 4.4); mean days of hospitalization ($p=0.004$); mean days between admission and infection ($p=0.000$); mean number of surgeries ($p=0.000$); mean number of previous antibiotics ($p=0.000$). **Conclusion:** This is the first nosocomial outbreak of VRE described in Colombia, and it calls our attention regarding a serious future problem if we do not start preventive measures right now. **Key words:** Outbreak, resistant enterococcus, vancomycin, risk factors.

Referencias

1. **Woods GL and Washington JA.** Antibacterial susceptibility tests: dilution and disk diffusion methods. En: Murray PR, Baron EF, Pfaller MA, Tenover FC and Tenover RH. Manual of Clinical Microbiology. 6th ed. Washington, ASM press. 1995; pp: 1327-1341.
2. **Hindler JA and Sahn DF.** Controversies and confusion regarding antimicrobial susceptibility testing of enterococci. The Antimicrobial Newsletter. 1992; 8: 65-74.
3. **Moellering RC.** Vancomycin-resistant enterococci. Clinical Infectious Diseases. 1998; 26: 1196-9.
4. **Eliopoulos GM.** Vancomycin-resistant enterococci. Mechanism and clinical relevance. Infectious Disease Clinics of North America. 1997; 11: 851-865.
5. **Huycke MM, Sahn D F and Gilmore M S.** Multiple-drug resistant enterococci: The nature of the problem and an agenda for the future. Emerging Infectious Disease. 1998; 4: 239-249.
6. **Gómez CI. Enterococos.** En: Restrepo A y col. Enfermedades Infecciosas. Fundamentos de Medicina. 5th edition. Editorial CIB, Medellín. 1996; pp: 376-7.
7. **Murray BE.** The Life and Times of the Enterococcus. Clinical Microbiology Reviews. 1990; 8:46-65.
8. **Woodgard N, Johnson AP, Morrison D and Speller DCE.** Current perspectives on glycopeptide resistance. Clinical Microbiology Reviews. 1995; 8: 585-615.
9. **Leclercq R and Courvalin P.** Resistance to glycopeptides in enterococci. Clinical Infectious Diseases. 1997; 24: 545-556.
10. **CDC.** Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). MMWR 1995; 44(RR 12): 1-13.
11. **Pegues DA, Pegues CF, Hibberd PL, Ford DS and Hooper DC.** Emergence and dissemination of a highly vancomycin-resistant vanA strain of *Enterococcus faecium* at a large teaching hospital. Journal of Clinical Microbiology. 1997; 35: 1565-70.

12. **National Committee for Clinical Laboratory Standards.** Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically – fourth edition: approved standard, M7-A4. Villanova, Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1997.

13. **Lautenbach E, Bilker WB, Brennan PJ.** Enterococcal bacteremia: Risk factors for Vancomycin Resistance and Predictors of Mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20: 318-23.

14. **Stosor V.** Molecular Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci: A 2-year Perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20: 653-59.

15. **Gambarotto K.** Prevalence of Vancomycin-Resistant Enterococci in fecal Samples From Hospitalized Patients and Nonhospitalized Controls in a Cattle-Rearing Area of France. *J Clin Microbiol.* 2000; 38:620-24.

16. **Noskin GA, Stosor V, Cooper I and Peterson LR.** Recovery of vancomycin-resistant enterococci on fingertips and environmental surfaces. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995; 16: 577-81.