



Análisis de mortalidad debida a una infección del torrente sanguíneo por *Enterococcus faecium* en Taiwán central

Chang-Hua Chen, Li-Chen Lin, Yu-Jun Chang y Chih-Yen Chang

Mortality analysis of *Enterococcus faecium* bloodstream infection in central Taiwan

Background: Bloodstream infections (BSIs) due to *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), particularly those due to vancomycin-resistant enterococcus (VRE), are still a therapeutic challenge. **Aim:** To evaluate mortality from BSI due to *E. faecium* and VRE in central Taiwan. **Materials and Methods:** We retrospectively analyzed cases of significant *E. faecium* BSI in the Changhua Christian Hospital System between January 1, 2010 and December 31, 2013. **Results:** Of the 76 cases, 28 patients (36.8%) were admitted to intensive care units (ICUs) at the onset of BSI, 10 (13.2%) cases were associated with polymicrobial bacteremia, and 29 (38.2%) cases were associated with entry via the biliary tract. VRE was observed in 18 (23.7%) cases. The 30-day mortality rate was 13.1% (10/76). Multivariate logistic regression analysis showed that bacteremia of non-biliary tract origin (OR = 8.43, 95% confidence interval (95% CI) = 1.32-54.00, $p = 0.002$) and ICU admission (OR = 4.2, 95% CI = 1.7-10.0, $p = 0.002$) were significant risk factors for 30-day mortality, whereas appropriate antimicrobial therapy was a protective factor for 30-day mortality (OR = 0.33, 95% CI = 0.14-0.79, $p = 0.013$). **Conclusions:** Our results underscore the need to assist patients admitted to ICUs with *E. faecium* BSIs with a non-biliary tract origin. We emphasize the use of appropriate antimicrobial therapy for *E. faecium* BSI with the aim to rescue more patients with these infections.

Key words: Mortality, vancomycin-resistant enterococcus, bloodstream infection, *Enterococcus*.

Palabras clave: *Enterococcus faecium*, enterococos resistente a vancomicina, infección del torrente sanguíneo, mortalidad.

Hospital Changhua Christian, Taiwan.

Comité de Control de Infecciones (CHC, LCL, CYC).
Departamento de Medicina Interna
División de Enfermedades Infecciosas (CHC, CYC).
Centro de Epidemiología y Estadística (YC).

Universidad Hung Kuang, Taiwán.

Escuela de Medicina y Enfermería,
Departamento de Enfermería (CHC).

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Financiamiento: Hospital Changhua Christian.

El estudio fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional del Hospital Changhua Christian (CCH IRB N° 140304).

Recibido: 28 de agosto de 2015
Aceptado: 26 de julio de 2016

Correspondencia a:

Chen Changhua
chenchanghuachad@gmail.com

Introducción

El manejo de las infecciones del torrente sanguíneo (ITS) debidas a *Enterococcus faecium*, en particular aquellas por enterococos resistentes a vancomicina (ERV), se ha convertido en un verdadero desafío para lograr un tratamiento adecuado. Las ITS por ERV fueron comunicadas por primera vez en 1988, y poco tiempo después, se reportaron algunos casos en Estados Unidos de América (E.U.A.) y en algunos países europeos. En 1996 se informó del primer paciente con ITS por ERV en Taiwán. En E.U.A., los ERV se han convertido en importantes patógenos nosocomiales y su incidencia ha aumentado de 0,3% en el año 1988, a 30% en el 2003, de acuerdo con la información del Sistema de Vigilancia Nacional de Infecciones Nosocomiales; además, los ERV representaron 14% de las cepas aisladas de *Enterococcus* en pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Aunque los ERV representan menos de 2% de los enterococos identificados en el Programa de Vigilancia de Resistencia Antimicrobiana en Taiwán en el año 2000, se ha reportado un rápido crecimiento en la resistencia a vancomicina, desde 1,2% en el año 1996, a 6,1% en el 2003, entre los aislados de enterococos

nosocomiales en hospitales de distintas universidades en Taiwán.

La existencia de *E. faecium* es preocupante debido a las limitadas opciones de tratamiento existentes. De igual manera, los ERV representan un tema clínico importante.

La mayoría de las publicaciones sobre ITS debidas a *Enterococcus* spp están relacionada con la infección en general, con la geografía de la infección y con la resistencia a vancomicina. Además, la mayoría de los estudios publicados a la fecha se han llevado a cabo en E.U.A., donde las condiciones epidemiológicas pueden ser diferentes a las existentes en Asia. Se han analizado los factores de riesgo asociados a la mortalidad intrahospitalaria por ITS *E. faecium*, pero la mayoría de éstos son indicadores de ciencias médicas básicas y bio-marcadores moleculares, que no son útiles para los médicos tratantes. Por otra parte, la información correspondiente a ITS *E. faecium* es escasa en Taiwán central.

El objetivo del presente estudio es analizar la incidencia de la ITS causadas por *E. faecium* y los factores de riesgo de mortalidad por ITS *E. faecium* en Taiwán central. También nos enfocamos en evaluar la presentación clínica y los resultados de una ITS por ERV.



Materiales y Métodos

Escenario clínico y población en estudio

La población residente en las áreas rurales del Taiwán central es mayoritariamente atendida en el Sistema del Hospital Changhua Christian (SHCC), que cuenta con 4.000 camas. El Hospital Changhua Christian (HCC) es una de las nueve sucursales de hospitales del SHCC y es un centro médico de derivación de atención terciaria, con 1.800 camas, ubicado en Taiwán central. Este estudio fue llevado a cabo en el SHCC y fue aprobado por el Consejo de Revisión Institucional de HCC. Los casos de ITS *E. faecium* fueron analizados revisando los registros médicos; se llevó a cabo un estudio retrospectivo de corte transversal entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2013, en el SHCC.

Análisis de los casos

Los casos de ITS *E. faecium* fueron identificados a partir de la base de datos microbiológicos y los registros médicos, en concordancia con la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª edición, con algunas modificaciones clínicas (ICD-9-CM), realizadas en el SHCC, en Taiwán central. Utilizamos índices computarizados para detectar casos con los siguientes códigos ICD-9-CM: V09.8, 041.04, 790.7, 038, y 038.9. Todos los pacientes diagnosticados con ITS *E. faecium* durante el período de estudio fueron incluidos.

Criterios de exclusión

Edad < 18 años, información clínica insuficiente, inconsistencia entre la información de los códigos ICD-9 y el conjunto de datos microbiológicos y malinterpretación de los exámenes microbiológicos, incluyendo identificación incorrecta, contaminación bacteriana e información con importancia clínica desconocida.

Para cada caso se efectuó un registro médico, conteniendo diagnósticos, datos de intervenciones quirúrgicas y otra información importante. Los registros médicos de todos los casos con ITS *E. faecium* fueron revisados manualmente por el investigador principal (C.H.H.) para confirmar el diagnóstico (usando los recursos del SHCC). Los casos clínicamente erróneos fueron registrados por el investigador secundario (C.C.Y). Se incluyó en el análisis estadístico sólo el primer episodio de ITS por *E. faecium* en cada paciente durante el período de estudio. Para calcular la incidencia de enfermedad, fue considerada bajo riesgo de infección la población total de pacientes del SHCC.

Identificación bacteriana y análisis

Todas las cepas aisladas de *E. faecium* entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2013 fueron consideradas clínicamente significativas, de las cuales, 18 cepas

fueron identificadas como ERV en Taiwán central. Sólo se analizó la primera cepa de cada paciente. La identificación de laboratorio para ERV fue realizada utilizando NaCl 6,5% /test de agar bilis-esculina y se confirmó mediante Vitek-2 para especies grampositivas (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Francia). Se evaluó la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* para vancomicina, ampicilina, altas concentraciones de estreptomina y de gentamicina, teicoplanina y linezolid. Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de vancomicina y teicoplanina fueron calculadas utilizando en método de prueba E (AB Biodisk, Solna, Suecia) en agar Mueller-Hinton. Se utilizó los puntos de corte recomendados por Clinical Laboratory Standards Institute para determinar la susceptibilidad de las cepas. La resistencia a vancomicina fue definida como CIM \geq 32 μ g/mL.

Definiciones

ITS significativa: más de dos hemocultivos positivos con *E. faecium* o uno solo positivo con *E. faecium*, asociados a una fuente de infección clínicamente significativa.

Fecha de inicio de una ITS: fecha en la cual el cultivo de la primera muestra de sangre fue positivo.

Bacteriemia polimicrobiana: presencia de más de un microorganismo en un mismo hemocultivo.

La gravedad subyacente fue clasificada de acuerdo a los criterios de McCabe y Jackson. Durante las primeras 24 h desde la aparición de una ITS por *E. faecium*, un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave y shock séptico, definido como fue descrito previamente. En el SHCC se evaluaron los resultados 30 días después de la aparición de una ITS por *E. faecium*.

Se consideró como muerte asociada a una ITS si el paciente falleció en menos de dos semanas después de la aparición de la ITS, siempre y cuando no se hubiera identificada alguna otra causa de muerte.

El grupo de fallecidos comprende a los pacientes con ITS por *E. faecium* que fallecieron dentro de los 30 días después de ser diagnosticados.

Se clasificó una ITS por *E. faecium* de acuerdo a una versión modificada de la descripción de Horan, ya fuese al comienzo de la atención médica o al momento de ser adquirida por el paciente en su comunidad.

El grupo ERV corresponde a los pacientes cuyas cepas de *E. faecium* mostraron CIM \geq 32 μ g/mL para vancomicina.

Se definió como: *tratamiento antimicrobiano apropiado* a los pacientes que recibieron antimicrobianos de forma efectiva, así como el ser evaluado con pruebas de susceptibilidad durante el período de la terapia empírica.

Análisis estadístico

Fue realizado usando la prueba χ^2 o la prueba de dos colas exacta de Fisher para variables binarias, y el test



de *Student* o el test de *Mann-Whitney* para la escala de variables continuas.

La información continua fue expresada como el promedio \pm desviación estándar, o como la mediana y el rango. El análisis univariado y multivariado se realizó para determinar los factores de riesgo independientes para una mortalidad a 30 días, todo esto utilizando los modelos de regresión logística. Se consideró como estadísticamente significativo al valor $< 0,05$. Todas las pruebas fueron realizadas utilizando el software SPSS, versión 17.0 (SPSS).

Resultados

Población de estudio

Durante el periodo de estudio, de las 1.490 muestras de sangre positivas, 133 (7,6%) arrojaron la presencia de *E. faecium*, ya fuese como único aislado o en combinación con otros microorganismos. Posteriormente, se definió en 92 pacientes que eran una ITS clínicamente significativa, habiendo excluido duplicados de 21 pacientes. Diez y seis pacientes fueron excluidos y, consecuentemente, fueron analizados 76 pacientes (Figura 1). La incidencia de ITS debida a *E. faecium* fue de 0,29 casos por cada 1.000 pacientes ingresados.

Información microbiológica

A partir de los aislados de *E. faecium* recolectados de 76 pacientes, 18 fueron ERV (23,7%). Diez pacientes presentaron una bacteriemia polimicrobiana (13,2%). Entre los microorganismos encontrados, se incluyen: *Escherichia coli* (n: 4), *Klebsiella pneumoniae* (n: 2), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii* y *Acinetobacter baumannii* (1 paciente por cada uno). Correspondiente a los 10 casos con bacteriemia polimicrobiana, 7 (70%) no presentaron ERV y 3 sí fueron ERV (30%). Durante el periodo de estudio, 18 pacientes fueron identificados con ITS por ERV (23,7%). La susceptibilidad antimicrobiana de los 18 ERV aislados se muestra en la Tabla 1.

Información epidemiológica y enfermedades subyacentes en los grupos con ERV y sin ERV

Las características epidemiológicas y las condiciones subyacentes de los 76 pacientes se muestran en la Tabla 2. La distribución de todas las características analizadas no fue significativamente diferente entre el grupo con ERV (8/76; 23,7%) y el grupo sin ERV (58/76; 76,3%). Treinta y nueve pacientes fueron hombres (51,8%), y la edad promedio fue de 59,1 años (DS 17,8; rango: 21-89 años). La enfermedad subyacente más común fue la enfermedad biliar (75%), seguida por cáncer de órganos sólidos (44,6%). De acuerdo con el criterio de McCabe y Jackson, las enfermedades subyacentes no fueron fatales

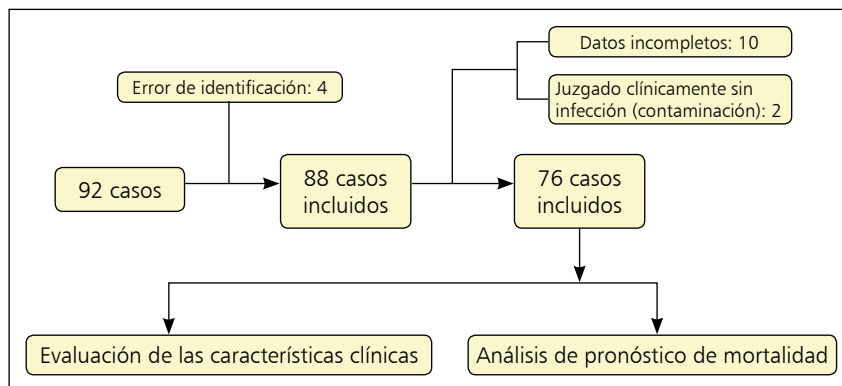


Figura 1.

Tabla 1. Susceptibilidad antimicrobiana de 18 aislados de ERV

Antimicrobiano	CIM ₅₀ (µg/mL)	CIM ₉₀ (µg/mL)	
Ampicilina	1,5	2	1-6
Vancomicina	> 256	> 256	> 256
Teicoplanina	16	64	8-128
Gentamicina	24	> 1.024	12-> 1.024
Streptomicina	> 1.024	> 1.024	96-> 1.024
Linezolid	2	2	1,5-2

en 41 pacientes (53,6%); no obstante, fueron fatales para 34 pacientes (44,6%), y rápidamente mortales en un paciente (1,8%). Entre los factores que predispusieron a los pacientes a una ITS, 29 pacientes (37,5%) tuvieron catéteres de drenaje biliar, 23 (30,4%) tuvieron un historial de ingreso en el hospital, 10 (12,5%) tuvieron leucopenia y 7 (8,9%) tenían catéteres venosos centrales. Treinta y nueve episodios de ITS ocurrieron en el hospital, con un periodo de internación previo a la aparición de la ITS de 9,0 días (DS 6,8; rango: 3-89 años). Veintiocho pacientes (36,8%) estaban en la UCI al momento del comienzo de la ITS.

Análisis de mortalidad a 30 días por ITS causada por *E. faecium*

Los resultados están resumidos en la Tabla 3. El rango de mortalidad a 30 días fue de 13,1% (10 de 76 pacientes). El análisis de regresión logística multivariada (Tabla 4), incluyendo el análisis univariado de variables con $p < 0,05$, mostró que la ITS con un origen no biliar (OR = 8,43; IC95% = 1,32-54,0; $p = 0,002$) y el ingreso a la UCI (OR = 4,2; IC 95% = 1,7-10; $p = 0,002$) fueron los únicos factores de riesgo para mortalidad a 30 días. El tratamiento adecuado de antimicrobianos fue un factor protector en mortalidad a 30 días (OR = 0,33; IC95% = 0,14-0,79; $p = 0,013$).



Tabla 2. Características clínicas y microbiológicas de pacientes con ITS por ERV y no ERV

Características	No ERV, n: 58 (%)	ERV, n: 18 (%)	Todos, n: 76 (%)	p
Sexo masculino	31 (53,4)	8 (44,4)	39 (51,3)	0,672
Edad (años) (\pm SD) [rango]	62,1 \pm 9,9 [21-89]	58,1 \pm 19,8 [40-77]	21-89	0,149
<i>Enfermedades subyacentes o factores de riesgo¹</i>				
Enfermedad biliar	44 (75,9)	13 (72,2)	57 (75)	0,792
Cáncer de tumor sólido	28 (48,2)	6 (33,3)	34 (44,7)	0,689
Hipertensión arterial	8 (13,8)	4 (22,2)	12 (15,8)	0,412
Diabetes mellitus	7 (12,1)	4 (22,2)	11 (14,5)	0,517
Cirrosis hepática	3 (5,2)	1 (5,6)	4 (5,3)	0,289
Enfermedad neurológica	0	2 (11,1)	2 (2,6)	-
Trauma múltiple	1 (1,7)	0	1 (1,3)	-
Neoplasia hematológica	1 (1,7)	0	1 (1,3)	-
<i>Criterio de McCabe y Jackson</i>				
Enfermedad no fatal	27 (46,6)	14 (77,8)	41 (53,9)	0,165
Enfermedad finalmente fatal	30 (51,7)	5 (27,8)	34 (44,7)	0,412
Enfermedad rápidamente fatal	1 (1,7)	0	1 (1,3)	-
<i>Factores de riesgo¹</i>				
Catéter de drenaje biliar	25 (43,1)	4 (22,2)	29 (38,2)	0,415
Previo al ingreso al hospital, dentro de los 6 meses	17 (29,3)	6 (33,3)	23 (30,3)	1
Leucopenia ²	8 (13,8)	1 (5,6)	10 (13,2)	0,83
Catéter venoso central	3 (5,2)	4 (22,2)	7 (9,2)	0,075
Catéter vesical permanente	1 (1,7)	4 (22,2)	5 (6,6)	0,066
Previo a la Unidad de Cuidados Intensivos ³	1 (1,7)	4 (22,2)	5 (6,6)	0,066
Cirugía reciente ³	1 (1,7)	2 (11,1)	3 (3,9)	0,897
Ventilación mecánica	1 (1,7)	2 (11,1)	3 (3,9)	0,79
Tratamiento inmunosupresor ⁴	4 (6,9)	0	4 (5,3)	-
Sangrado en las dos semanas anteriores	1 (1,7)	0	1 (1,3)	-
Quimioterapia por cáncer ³	1 (1,7)	0	1 (1,3)	-
<i>Lugar de adquisición de la bacteriemia</i>				
Hospital	31 (53,4)	8 (44,4)	39 (51,3)	0,064
Comunidad	27 (46,5)	10 (55,6)	37 (48,7)	0,076
<i>Pabellón al momento de la infección por bacteriemia</i>				
Pabellón médico	30 (51,7)	8 (44,4)	38 (50)	0,059
Sala de emergencias	20 (34,5)	5 (27,8)	24 (31,6)	0,067
Pabellón de cirugías	7 (12,1)	2 (11,1)	9 (11,9)	0,78
Unidad médica de cuidados intensivos	20 (34,5)	7 (38,9)	27 (35,3)	-
Unidad de cuidados intensivos de cirugía	1 (1,7)	0	1 (1,3)	-
<i>Tiempo de estadía en el hospital antes de la bacteriemia</i>				
Media de días (rango) ⁵	10,0 (3-46)	8,0 (3-89)	9,0 (3-89)	0,875
Tratamiento antimicrobiano adecuado	53 (91,4)	4 (22,2)	67 (88,2)	0,025
<i>Manifestación inicial dentro de las primeras 24 h</i>				
Bacteriemia sin SRIS ⁶	10 (17,2)	5 (27,8)	15 (19,7)	0,418
Sepsis	40 (68,9)	11 (61,1)	50 (65,8)	0,68
Sepsis grave	6 (10,3)	1 (5,5)	7 (9,2)	0,79
Shock séptico	3 (5,2)	1 (5,5)	4 (5,3)	0,789
Bacteriemia polimicrobiana	8 (13,8)	2 (11,1)	10 (13,2)	0,429

Notas: La información va escrita por n° (%) de pacientes, a no ser que se indique lo contrario. ¹Algunos pacientes presentaron > 1 enfermedades subyacentes (o factores de riesgo). ²Recuento de leucocitos, < 4.000/mm³. ³Dentro del mes anterior al momento del estudio. ⁴Recepción de tratamiento con corticosteroides > 10 días o el uso de otros inmunosupresores (tacrolimus, micofenolato mofetilo, azatioprina, ciclosporina A, o anticuerpo monoclonal anti-CD3 [OKT-3]) dentro del primer mes. ⁵El análisis de los casos adquiridos por el hospital sólo incluye los adquiridos por el SHCC. ⁶SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Tabla 3. Pronóstico de los pacientes con ITS debida a *E. faecium*

Características	Grupo sobreviviente, n = 66 (%)	Grupo de fallecidos ¹ , n = 10 (%)	Valor p
Edad (años) (± SD) [rango]	65,1 ± 9,9 [21-89]	52,1 ± 19,8 [40-77]	0,049*
Edad > 60 años	29 (43,9)	5 (50)	0,63
Sexo masculino	30 (45,5)	9 (90)	1
<i>Lugar</i>			
Pabellón general y sala de emergencias	63 (95,5)	8 (80)	0,15
Unidad de Cuidados Intensivos	18 (27,3)	10 (100)	0,015*
Infección adquirida en el hospital	32 (48,5)	7 (70)	0,42
<i>Criterio McCabe y Jackson</i>			
No fatal	38 (57,6)	3 (30)	0,22
Rápidamente fatal y fatal como último caso	27 (40,9)	8 (80)	
Tratamiento antimicrobiano adecuado	65 (98,5)	2 (20)	0,014*
<i>Enfermedades subyacentes</i>			
Hipertensión arterial	10 (15,2)	2 (20)	0,19
Diabetes mellitus	9 (13,6)	2 (20)	0,38
Enfermedad neurológica	1 (1,5)	1 (10)	0,98
Cirrosis hepática	2 (3,0)	2 (20)	0,8
Enfermedad biliar	54 (81,8)	3 (30)	0,71
Trauma múltiple	0	1 (10)	0,51
Cáncer con tumor sólido	25 (37,9)	9 (90)	0,65
Neoplasia maligna hematológica	0	1 (10)	0,59
<i>Origen</i>			
Tracto biliar	24 (36,4)	5 (50)	0,59
Catéter central	3 (4,5)	4 (40)	0,11
Tracto urinario	3 (4,5)	2 (20)	0,48
Tracto respiratorio	2 (3,0)	1 (10)	0,12
Herida de piel o tejidos blandos	2 (3,0)	1 (10)	0,33
Desconocido	25 (37,9)	4 (40)	0,26
<i>Microorganismo</i>			
No-ERV	50 (75,8)	8 (80)	0,12
ERV	16 (24,2)	2 (20)	0,69
Bacteriemia polimicrobiana	3 (4,5)	7 (70)	0,015*

Notas: ¹Muerte por alguna causa. *p < 0,05.

Tabla 4. Análisis multivariado de regresión logística de los factores de pronóstico asociados a la mortalidad por ITS debida a *E. faecium* a 30 días

Variables testeadas (n = 76)	Modelo de regresión logística multivariada		p
	OR	95% CI	
Bacteriemia polimicrobiana	1	0,83-4,3	0,12
Tratamiento antimicrobiano adecuado	0,33	0,14-0,79	0,01
Ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos	4,2	1,7-10	0
Bacteriemia de origen no tracto biliar	8,43	1,32-54,0	0,002

Notas: Las variables con p < 0,05 en el análisis univariante fueron incluidos en el modelo multivariante. OR: odds ratio; IC 95% CI.

Discusión

Éste es el primer estudio que describe la incidencia de una ITS causada por *E. faecium* e identifica los factores de riesgo de mortalidad. Después de comparar nuestros resultados con otros estudios recientes de ITS por *Enterococcus* sp., pudimos apreciar que la proporción de ITS debidas a *E. faecium* fue similar a la suma total de episodios de ITS (6,8 vs 5,0-7,1%). La proporción de una ITS debida a ERV, respecto de ITS causada por *E. faecium*, fue concordante con los resultados anteriores (23,7%). De los 76 pacientes evaluados, sólo tres pacientes recibieron vancomicina parenteral antes de desarrollar una ITS por ERV, y ninguno recibió vancomicina por vía oral.



Se han reportado las infecciones por ERV en animales utilizados como fuente de alimentos como sucedió en la producción industrial de pollos. Como no ocurrió brote alguno, asumimos que no hubo una expansión clonal predominante en el año en que se desarrolló el estudio.

Entre nuestros pacientes, el rango de mortalidad a 30 días (10/76; 13,2%) de una ITS por *E. faecium* fue más bajo de lo observado en estudios anteriores. Esta mortalidad más baja puede deberse a múltiples factores, incluyendo la población del paciente, variaciones en cuanto a puerta de entrada o condiciones subyacentes mayores y la ausencia de expansión de un clon letal. Se necesitan estudios futuros para dilucidar estos factores.

Una de las causas de ingreso más comunes en nuestros pacientes fue una enfermedad biliar (38,2%), en la cual, con frecuencia, el drenaje adecuado alivió los síntomas clínicos. Una ITS por *E. faecium* con un origen no biliar fue un factor de riesgo para la mortalidad a 30 días; las cepas de *E. faecium* con un origen biliar fueron más frecuentemente susceptibles a vancomicina y fueron drenadas más fácilmente. Con todo lo expresado, nuestros resultados hacen hincapié a la necesidad de prestar una atención especial a los pacientes con una ITS por *E. faecium* con un origen no biliar, así como controlar la fuente de infección. Nuestros resultados concordaron con los principios internacionales del manejo de sepsis grave y de *shock* séptico.

El surgimiento de bacterias resistentes a antimicrobianos, incluyendo a ERV, es un complejo desafío para los médicos tratantes, quienes disponen de limitadas opciones terapéuticas. Los pacientes críticos ingresados a la UCI tienen un riesgo mayor de adquirir estas bacterias resistentes, lo que tendrá un impacto desfavorable en la mortalidad. El estudio de Jung mostró que la colonización de ERV está asociada al incremento de la mortalidad. Los resultados de nuestro estudio mostraron que la ITS presente al momento del ingreso de los pacientes a las UCI fue otro factor significativo de riesgo de mortalidad a 30 días. La estadía en la UCI (lo que puede reflejar la gravedad de la ITS) estuvo también fuertemente relacionada con las causas de muerte por ITS debida a *E. faecium* y ERV. Ciertamente, los pacientes críticos ingresados a la UCI están bajo un riesgo de mortalidad mayor y *E. faecium* tiene un rol importante como agente causal.

Dentro del rango de mortalidad a 30 días, un factor protector fue justamente una antibioterapia adecuada para la ITS por *E. faecium* (OR = 0,33; IC95% = 0,14-0,79; p = 0,013). En este respecto, nuestros resultados fueron similares a los de estudios anteriores. Cabe destacar que los resultados del presente estudio sugieren que un tratamiento antimicrobiano apropiado ayuda a bajar las probabilidades de mortalidad dentro del hospital. Los principios internacionales del manejo de sepsis grave

y de *shock* séptico recomiendan la administración de antibioterapia de amplio espectro dentro de la primera hora del diagnóstico de *shock* séptico (1B) y de sepsis grave sin *shock* séptico (1C), siendo esto el objetivo del tratamiento. Por consiguiente, destacamos la necesidad de dar especial cuidado a los pacientes ingresados a la UCI con una ITS por *E. faecium* con origen no biliar, además de la necesidad de utilizar un tratamiento antimicrobiano adecuado con el propósito de sacar adelante a más pacientes con este tipo de infecciones.

El presente estudio tiene varias fortalezas. Lo más importante es que reunimos una serie completa de datos longitudinales, abarcando cuatro años. Tuvimos acceso a una excelente fuente de información para evaluar las características demográficas de las ITS causadas por *E. faecium*. Asimismo, estos hallazgos nos otorgan una información epidemiológica invaluable acerca de una ITS debida a ERV en Taiwán central.

Nuestro estudio, sin embargo, tiene varias limitaciones. Primeramente, debido a su naturaleza retrospectiva, la tipificación de las cepas aisladas no fue realizada por limitaciones de recursos técnicos; por lo tanto, la clonación y el genotipo de las cepas aisladas no pudieron ser evaluados. En segundo lugar, no se evaluó la susceptibilidad *in vitro* a daptomicina. Sader y cols., reportaron que todas las cepas aisladas de *Enterococcus* fueron susceptibles a daptomicina (CIM, ≤ 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$). En tercer lugar, evaluamos la utilidad de un tratamiento antimicrobiano utilizando los puntos de corte recomendados por NCCLS. El tratamiento para cepas de vancomicina con CIM ≤ 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ se consideró adecuado, ya existe, no obstante, información que sugiere que la resistencia puede ser inducible en algunas cepas. Por consiguiente, el tratamiento con vancomicina contra una infección debida a ERV-VanC, se ha considerado inadecuado. Más aún, no realizamos un análisis molecular por limitaciones en los recursos técnicos, asumimos que ocurrió un fenómeno similar en nuestra institución, como fuera comunicado con anterioridad.

Como conclusión, nuestros resultados sugieren que una ITS causada por *E. faecium* está comúnmente asociada con la enfermedad biliar, y a su vez, estar asociada con un riesgo de mortalidad menor. El rango de mortalidad debido a una ITS no biliar (OR = 8,43; IC95% = 1,32-54,0, p = 0,002) y el ingreso a la UCI (OR = 4,2; IC95% = 1,7-10; p = 0,002) fueron los únicos factores de riesgo de mortalidad significativos, dentro del rango de los 30 días. Un tratamiento antimicrobiano adecuado fue, en definitiva, un factor protector para la mortalidad a 30 días plazo (OR = 0,33; IC95% = 0,14-0,79; p = 0,013). En consecuencia a todo lo mencionado en este estudio, destacamos la necesidad de prestar una especial atención a los pacientes ingresados a la UCI con ITS *E. faecium* de origen no biliar y la necesidad de utilizar un tratamiento



antimicrobiano adecuado para ITS por *E. faecium* con el objetivo de recuperar a más pacientes con estas infecciones.

Resumen

Antecedentes: Las infecciones del torrente sanguíneo por *Enterococcus faecium*, particularmente aquellas causadas por enterococos resistentes a vancomicina (ERV), representan aún un desafío para los tratamientos. Este estudio está orientado a la evaluación de la mortalidad debido a la infección del torrente sanguíneo (ITS) por *E. faecium* y por enterococos resistentes a vancomicina (ERV) en Taiwán central. **Materiales y Métodos:** Analizamos de forma retrospectiva casos de ITS causadas por *E. faecium* genuinas en el Sistema del Hospital Changhua Christian, entre los días 1 de enero de 2010 y 31 de diciembre de 2013. **Resultados:** De los 76 casos analizados, 28 pacientes fueron ingresados a las Unidades de Cuidados

Intensivos (UCI) al comienzo de una ITS (36,8%), 10 casos fueron asociados a bacteriemia polimicrobiana (13,2%), y 29 casos tuvieron como puerta de entrada la vía biliar. En 18 casos se pudieron observar ERV (23,7%). La mortalidad a 30 días fue de 13,1% (10/76). El análisis multivariado mediante regresión logística mostró que la bacteriemia de origen no biliar (OR = 8,43, 95% intervalo de confianza (95% CI) = 1,32-54,00; $p = 0,002$), y el ingreso a la UCI (OR = 4,2; 95% CI = 1,7-10,0; $p = 0,002$), fueron factores de riesgo significativos para el rango de mortalidad de 30 días, así como un tratamiento de antimicrobiano apropiado constituye un factor protector en contra la mortalidad (OR = 0,33; 95% CI = 0,14-0,79; $p = 0,013$). **Conclusiones:** Nuestros resultados destacan la necesidad de asistir a los pacientes ingresados a la UCI con ITS por *E. faecium* con origen no biliar. Hacemos énfasis a la aplicación de una antibioterapia adecuada para sacar adelante a un mayor número de pacientes con este tipo de infecciones.

Referencias bibliográficas

- 1.- Uttley A H, Collins C H, Naidoo J, George R C. Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1988; 103 (1): 57-8.
- 2.- LeClercq R, Perlot E, Duval J, Courvalin P. Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 1988; 319 (3): 157-61.
- 3.- Ben R J, Lu J J, Young T G, Chi W M, Wang C C, Chu M L, et al. Clinical isolation of vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1996; 95 (12): 946-9.
- 4.- National Nosocomial Infections Surveillance System. National nosocomial infections surveillance (NNIS) system report. data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32 (8): 470-85.
- 5.- McDonald L C, Lauderdale T L, Shiao Y R, Chen P C, Lai J F, Wang H Y, et al. The status of antimicrobial resistance in Taiwan among gram-positive pathogens: The Taiwan Surveillance of Antimicrobial Resistance (TSAR) programme, 2000. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23 (4): 362-70.
- 6.- Hsueh P R, Chen W H, Teng L J, Luh K T. Nosocomial infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 1991 to 2003: Resistance trends, antibiotic usage and in vitro activities of newer antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26 (1): 43-9.
- 7.- Conde-Estévez D, Grau S, Albanell J, Terradas R, Salvadó M, Knobel H. Clinical characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30(1):103-8. doi: 10.1007/s10096-010-1029-5.
- 8.- Fortún J, Coque T M, Martín-Dávila P, Moreno L, Cantón R, Loza E, et al. Risk factors associated with ampicillin-resistance in patients with bacteremia caused by *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (6): 1003-9.
- 9.- McBride S J, Upton A, Roberts S A. Characteristics and outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* bacteraemia-a five-year retrospective review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29 (1): 107-14. doi: 10.1007/s10096-009-0830-5.
- 10.- Ghanem G, Hachem R, Jiang Y, Chemaly R F, Raad I. Outcomes for and risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28 (9): 1054-9.
- 11.- Martínez-Odrizola P, Muñoz-Sánchez J, Gutiérrez-Macias A, Arriola-Martínez P, Montero-Aparicio E, Ezpeleta-Baquedano C, et al. Análisis de 182 episodios de bacteriemia por enterococo: Estudio de la epidemiología, microbiología y evolución clínica. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2007; 25 (8): 503-7.
- 12.- Suppola J P, Kuikka A, Vaara M, Valtonen V V. Comparison of risk factors and outcome in patients with *Enterococcus faecalis* vs *Enterococcus faecium* bacteremia. *Scand J Infect Dis* 1998; 30 (2): 153-7.
- 13.- Arias C A, Murray B E. The rise of the enterococcus: Beyond vancomycin resistance. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10 (4): 266-78. doi: 10.1038/nrmicro2761.
- 14.- Treitman A N, Yarnold P R, Warren J, Noskin G A. Emerging incidence of *Enterococcus faecium* among hospital isolates (1993 to 2002). *J Clin Microbiol* 2005; 43 (1): 462-3.
- 15.- Chang C M, Wang L R, Lee H C, Lee N Y, Wu C J, Ko W C. Characterisation of vancomycin-resistant enterococci from hospitalised patients at a tertiary centre over a seven-year period. *J Hosp Infect* 2010; 74 (4): 377-84. doi: 10.1016/j.jhin.2009.10.025.
- 16.- Campanile F, Bartoloni A, Bartalesi F, Borbone S, Mangani V, Mantella A, et al. Molecular alterations of VanA element in vancomycin-resistant enterococci isolated during a survey of colonized patients in an Italian intensive care unit. *Microbial Drug Resistance* 2003; 9 (2): 191-9.
- 17.- Wang J, Chen Y C, Chang S C, Chen M L, Pan H J, Chang Y Y, et al. Control of vancomycin-resistant enterococci in a hospital: A five-year experience in a Taiwanese teaching hospital. *J Hosp Infect* 2004; 58 (2): 97-103.
- 18.- Tan C, Lai C C, Wang J Y, Lin S H, Liao C H, Huang Y T, et al. Bacteremia caused by non-*faecalis* and non-*faecium* *Enterococcus* species at a medical center in Taiwan, 2000 to 2008. *J Infect* 2010; 61 (1): 34-43.
- 19.- Chang C, Wang L, Lee H, Lee N, Wu C, Ko W. Characterisation of vancomycin-resistant enterococci from hospitalised patients at a



- tertiary centre over a seven-year period. *J Hosp Infect* 2010; 74 (4): 377-84.
- 20.- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 16th Informational Supplement. CLSI document, M100-S16 CLSI, Wayne, PA (2006).
- 21.- Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically- Seventh ed: Approved standard M7-A7. 2007.
- 22.- McCabe W R, Jackson G. Gram-negative bacteremia. I. etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962; 110 (6): 847-55.
- 23.- Bone R C, Sibbald W J, Sprung C L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 101 (6): 1484-3.
- 24.- Horan T C, Andrus M, Dudeck M A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36 (5): 309-32.
- 25.- Caballero-Granado F J, Becerril B, Cuberos L, Bernabeu M, Cisneros J M, Pachón J. Attributable mortality rate and duration of hospital stay associated with enterococcal bacteraemia. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (4): 587-94.
- 26.- Peset V, Tallón P, Sola C, Sánchez E, Sarrión A, Pérez-Bellés C, et al. Epidemiological, microbiological, clinical, and prognostic factors of bacteremia caused by high-level vancomycin-resistant enterococcus species. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19 (10): 742-9.
- 27.- Clark N C, Teixeira L M, Facklam R R, Tenover F C. Detection and differentiation of *vanC*-1, *vanC*-2, and *vanC*-3 glycopeptide resistance genes in enterococci. *J Clin Microbiol* 1998; 36 (8): 2294-7.
- 28.- Zhao C, Sun H, Wang H, Liu Y, Hu B, Yu Y, et al. Antimicrobial resistance trends among 5608 clinical gram-positive isolates in China: Results from the gram-positive cocci resistance surveillance program (2005-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 73 (2): 174-81.
- 29.- Chang C M, Wang L R, Lee H C, Lee N Y, Wu C J, Ko W C. Characterisation of vancomycin-resistant enterococci from hospitalised patients at a tertiary centre over a seven-year period. *J Hosp Infect* 2010; 74 (4): 377-84.
- 30.- Aslam M, Diarra M S, Checkley S, Bohaychuk V, Masson L. Characterization of antimicrobial resistance and virulence genes in *Enterococcus* spp. isolated from retail meats in Alberta, Canada. *Int J Food Microbiol* 2012; 156: 222-30.
- 31.- Xu J, Wang L, Wang K, Zhou Q. Eight-year surveillance of antimicrobial resistance among *Enterococcus* spp. isolated in the first bethune hospital. *Physics Procedia* 2012; 33: 1197-200.
- 32.- Nilsson O. Vancomycin resistant enterococci in farm animals-occurrence and importance. *Infect Ecol Epidemiol* 2012; 20: 3402.
- 33.- Shay D K, Maloney S A, Montecalvo M, Banerjee S, Wormser G P, Arduino M J, et al. Epidemiology and mortality risk of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infections. *J Infect Dis* 1995; 172: 993-1000.
- 34.- Suppli M, Aabenhus R, Harboe Z B, Andersen L P, Tvede M, Jensen J U. Mortality in enterococcal bloodstream infections increases with inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1078-83.
- 35.- Han S H, Chin B S, Lee H S, Jeong S J, Choi H K, Kim C O, et al. Vancomycin-resistant enterococci bacteremia: Risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. *J Infect* 2009; 58: 182-90.
- 36.- Dellinger R P, Levy M M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S M, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013; 39: 165-228.
- 37.- Cornejo-Juárez P, Vilar-Compte D, Pérez-Jiménez C, Namendys-Silva SA, Sandoval-Hernández S, Volkow-Fernández P. The impact of hospital-acquired infections with multidrug-resistant bacteria in an oncology intensive care unit. *Int J Infect Dis* 2015; 31: 31-4.
- 38.- Jung E, Byun S, Lee H, Moon S Y, Lee H. Vancomycin-resistant enterococcus colonization in the intensive care unit: Clinical outcomes and attributable costs of hospitalization. *Am J Infect Control* 2014; 42: 1062-6.
- 39.- Cheah A L, Spelman T, Liew D, Peel T, Howden B P, Spelman D, et al. Enterococcal bacteraemia: Factors influencing mortality, length of stay and costs of hospitalization. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19: e181-9.
- 40.- Sader H S, Flamm R K, Jones R N. Antimicrobial activity of daptomycin tested against gram-positive pathogens collected in Europe, Latin America, and selected countries in the Asia-Pacific region (2011). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 75: 417-22.
- 41.- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. M7-A5 approved standard (5th ed.), NCCLS, Wayne, PA (2000).
- 42.- Billot-Klein D, Gutmann L, Sable S, Guittet E, van Heijenoort J. Modification of peptidoglycan precursors is a common feature of the low-level vancomycin-resistant VANB-type enterococcus D366 and of the naturally glycopeptide-resistant species *Lactobacillus casei*, *Pediococcus pentosaceus*, *Leuconostoc mesenteroides* and *Enterococcus gallinarum*. *J Bacteriol* 1994; 176: 2398-405.
- 43.- Lu C L, Chuang Y C, Chang H C, Chen Y C, Wang J T, Chang S C. Microbiological and clinical characteristics of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteraemia in Taiwan: Implication of sequence type for prognosis. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2.