

**Bacteriemia relacionada con catéter por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada**

Catheter-related bacteremia by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with advanced chronic kidney disease

Irina Vento Valdés<sup>1\*</sup>

Gilda Toraño Peraza<sup>2</sup>

Alejandro Cesar Del Sol González<sup>1</sup>

Elsa María Piquero Lazo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Hospital Clínico Quirúrgico “General Freyre de Andrade”. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La Habana, Cuba.

\*Autor de correspondencia: irinaventov@infomed.sld.cu

**RESUMEN**

**Introducción:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina constituye la causa principal de bacteriemia relacionada a catéter en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en hemodiálisis.

**Objetivos:** Estimar la tasa de incidencia de bacteriemia relacionada con catéter por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en el Hospital “General Freyre de Andrade”, Cuba, y vigilar los valores de concentración mínima inhibitoria de vancomicina frente a los aislados recuperados de bacteriemia.

**Métodos:** El estudio se realizó entre mayo 2017 y febrero 2018, el cual incluyó 64 pacientes con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (total de los atendidos en hemodiálisis). De cada uno se recogió información acerca de tipo de acceso vascular y tiempo de uso; de los que desarrollaron un episodio sugerente de bacteriemia se obtuvieron muestras de sangre para hemocultivo. Se informó bacteriemia relacionada con catéter utilizando los criterios de Bouza y otros 2004 y estas se confirmaron debidas a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina tras determinar la concentración mínima inhibitoria de oxacilina, empleando el

método de microdilución en caldo y los criterios del CLSI 2017. Asimismo se evaluó la concentración mínima inhibitoria de vancomicina.

**Resultados:** Las tasas de incidencia de bacteriemia relacionada con catéter por *S. aureus* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina fueron de 0,66 y 0,59/1000 días-catéter, respectivamente. Predominaron las bacteriemia relacionada con catéter en los pacientes con accesos vasculares temporales. No se observó incremento en la concentración mínima inhibitoria de vancomicina (1 y 2 µg/mL) para los aislados responsables de bacteriemia a repetición y persistente.

**Conclusiones:** Las tasas de incidencia de bacteriemia relacionada con catéter indican que en la unidad de hemodiálisis se mantienen buenas prácticas clínicas. Los valores de concentración mínima inhibitoria de vancomicina sugieren una reducción en la eficacia de la droga en el tratamiento.

Palabras clave: hemodiálisis; bacteriemia; *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; catéter venoso central; acceso venoso; vancomicina.

## ABSTRACT

**Introduction:** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is the leading cause of catheter-related bacteremia in patients with advanced chronic kidney disease undergoing hemodialysis.

**Objective:** Estimate the incidence rate of catheter-related bacteremia by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with advanced chronic kidney disease from General Freyre de Andrade Hospital in Cuba, and survey the vancomycin minimum inhibitory concentration values for isolates obtained from bacteremia.

**Methods:** A study was conducted of 64 patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (total of those undergoing hemodialysis) from May 2017 to February 2018. For each one of them, information was collected about vascular access type and time of use. Blood culture samples were obtained from patients who developed an episode suggesting bacteremia. Catheter-related bacteremia was reported using Bouza et al (2004) criteria, and it was confirmed as due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* after determining oxacillin minimum inhibitory concentration by broth microdilution and CLSI 2017 criteria. Vancomycin minimum inhibitory concentration was also evaluated.

**Results:** The incidence rates for catheter-related bacteremia by *S. aureus* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* were 0.66 and 0.59/1000 catheter-days, respectively. A predominance was found of catheter-related bacteremia in patients with temporary vascular accesses. No increase was observed in vancomycin minimum inhibitory concentration (1 and 2 g/mL for the isolates responsible for recurrent and persistent bacteremia).

**Conclusions:** The incidence rates for catheter-related bacteremia show that good clinical practices are maintained in the hemodialysis unit. Vancomycin minimum inhibitory concentration values suggest a decrease in the efficacy of the drug during treatment.

**Keywords:** hemodialysis; bacteremia; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; central venous catheter; venous access; vancomycin.

Recibido: 22/01/2019.

Aprobado: 03/04/2019.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) se considera como una de las epidemias más importantes del siglo XXI por su aporte significativo a la morbilidad y mortalidad. La hemodiálisis (HD) es un tratamiento que se aplica para salvaguardar la vida de los pacientes con ERCA en grado 5 y en casos de fallo renal agudo. Es también una modalidad de tratamiento sustitutivo de la función renal que hoy permite vivir por muchos años a un millón de personas en todo el mundo. La necesidad de un acceso vascular (AV) es tan antigua como la propia HD pues para conducir sangre a un circuito de lavado es preciso acceder al torrente sanguíneo. Los comienzos de esta técnica fueron difíciles y hasta el diseño de la fístula arterio venosa (FAV) no se pudieron desarrollar programas de HD en pacientes crónicos.<sup>(1)</sup>

La FAV, los catéteres para HD o las prótesis vasculares, aunque han evolucionado gradualmente hacia el perfeccionamiento, son proclives a las infecciones debidas fundamentalmente a bacterias de la microbiota de la piel y mucosas. Esto conduce a infecciones hematógenas o bacteriemias relacionadas con el uso de catéter (BRC) cuya frecuencia a nivel internacional oscila entre 0,74 y 9,15 eventos/1 000 días-catéter. La FAV

es el tipo de AV que permite una mayor supervivencia de los pacientes y genera un menor número de infecciones.<sup>(2,3)</sup>

En este escenario *Staphylococcus aureus* se erige como el principal agente etiológico de bacteriemias y se informa hasta en el 75 % de los episodios que se producen en pacientes con catéter venoso central (CVC) y en el 25 % de los pacientes con FAV.<sup>(4)</sup> El pronóstico de la infección por *S. aureus* en HD es grave, con un rango de mortalidad que oscila entre 8 y el 30 %.<sup>(5)</sup>

En Cuba, pese al aumento de los recursos que se destinan al manejo de los pacientes sometidos a HD periódica, la mortalidad entre ellos es alta y la sepsis generalizada seguida de la bronconeumonía y las encefalitis, constituyen las principales causas.<sup>(6,7)</sup>

En este contexto se inserta la presente investigación, que tiene el objetivo de estimar la tasa de incidencia de BRC por SARM en pacientes con ERCA en el Hospital “General Freyre de Andrad”, Cuba, y vigilar los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina frente a los aislados recuperados de bacteriemia.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo transversal entre mayo 2017 y febrero 2018. El universo estuvo constituido por 64 pacientes con ERCA, que representaron el total de los que durante el período recibieron atención en la unidad de HD del Hospital “General Freyre de Andrade”, en la Habana. De cada uno de ellos se recogió información acerca de tipo de AV implantado y tiempo de uso.

Se sospechó bacteriemia cuando apareció fiebre durante la sesión de diálisis o al finalizar la sesión precedente, sin otro foco aparente y con repercusión del estado general; es decir, cuando se presentó un cuadro febril, con escalofríos y eventual compromiso hemodinámico.<sup>(8)</sup> Esta condición se certificó al inicio de cada sesión de diálisis.

De todos los pacientes que desarrollaron un episodio sugerente de bacteriemia se obtuvieron muestras de sangre para su confirmación por hemocultivo. Para los casos con retiro de catéter se propuso la realización de dos hemocultivos cualitativos de muestras de sangre venosa obtenidas de sitios diferentes y el cultivo de la punta del catéter.<sup>(9,10)</sup> En los casos en los que no se retiró el catéter se indicaron hemocultivos cualitativos y cuantitativos a partir de una muestra de sangre obtenida a través del AV y de una muestra conseguida a través de

punción venosa (PV). Todos los especímenes se colectaron antes de la administración del tratamiento antimicrobiano al paciente.

### **Procesamiento de las muestras de sangre y punta de catéter**

Las muestras se procesaron en el laboratorio de Microbiología del hospital. Para los hemocultivos se utilizaron frascos para recuperación de bacterias aerobias (HemoCen, Cuba) en los que se inocularon 10 mL de sangre. Se incubaron a 35-37 °C y a partir de ellos se realizaron resiembras a las 24, 48 h y a los 7 días, en placas de agar sangre que se incubaron en las mismas condiciones. A las 24 h estas se inspeccionaron para la detección de colonias sugerentes de *S. aureus*.<sup>(10)</sup>

Para los hemocultivos cuantitativos se colectó 1 mL de sangre por PV y 1 mL de sangre a través del AV y se transportaron al laboratorio en viales que contenían 30 µL de heparina sódica (Liorlad, 5 000 UI/mL); se sembraron en placas de agar sangre empleando espátula de Drigalski y se inspeccionaron a las 24 h para la detección y el conteo de unidades formadoras de colonias (UFC) sugerentes de *S. aureus*.<sup>(10)</sup> Para el estudio de los catéteres se propuso su cultivo sobre placas de agar sangre con incubación a 35-37 °C por 24 h y el conteo de UFC sugerentes de *S. aureus*.<sup>(9)</sup>

En todos los casos para la identificación de *S. aureus* se siguió la metodología convencional: prueba de catalasa, prueba de coagulasa en tubo y el test rápido de aglutinación de partículas látex (RapiLat- STAF de E.P.B “Carlos J. Finlay”).<sup>(11)</sup>

### **Informe de bacteriemia y bacteriemia relacionada con el uso o no de catéter**

Se siguieron los criterios de *Bouza* y otros. Se informó bacteriemia por *S. aureus* en los casos en que se obtuvo crecimiento a partir de al menos uno de los hemocultivos cualitativos. La ausencia de crecimiento a partir de los hemocultivos cualitativos excluyó la bacteriemia, aunque se obtuvieran resultados positivos para el cultivo de punta de catéter.<sup>(12)</sup>

Se notificó BRC por *S. aureus* cuando fueron positivos los cultivos cuantitativos de sangre obtenida a través del AV y PV (con una razón  $\geq 4:1$ ) y resultaron también positivos los hemocultivos cualitativos en ambos casos. Cuando los cultivos cualitativos y cuantitativos mostraron resultados discordantes, se mantuvo el informe de bacteriemia pero no se consideró BRC. Todo caso para el que no se contó con los resultados de los hemocultivos cualitativo y cuantitativo de VP se valoró como incorrectamente estudiado. Se informó colonización de AV por *S. aureus* cuando se obtuvo crecimiento a partir del hemocultivo

cualitativo y cuantitativo (uno o los dos) de las muestras obtenidas a través del AV, pero resultaron negativos ambos hemocultivos obtenidos por VP.<sup>(12)</sup>

### **Estudio de la susceptibilidad a los antimicrobianos**

En el laboratorio de Microbiología del hospital se investigó la resistencia a metilina de todos los aislados identificados como *S. aureus*, a través de la técnica de difusión en discos, empleando discos de cefoxitina (30 µg/mL). La susceptibilidad a la vancomicina se estudió por el método de la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI), empleando tiras de E-TEST (AB Biodisk, Suecia). Como control se incluyó en ambas pruebas la cepa de referencia de *S. aureus* ATCC 25923 y se siguió la metodología sugerida por el CLSI. Para la confirmación de los resultados los aislados fueron remitidos al Departamento de Bacteriología-Micología del Instituto "Pedro Kouri" (IPK), donde se determinó la CMI de vancomicina y oxacilina empleando el método de microdilución en caldo. Como control se utilizó la cepa de referencia de *S. aureus* ATCC 29213.<sup>(13)</sup>

### **Análisis e informe de los resultados**

Se informaron bacteriemias persistentes en aquellos casos en los que para un mismo paciente se obtuvieron hemocultivos positivos para *S. aureus* luego de las 72 h de un episodio inicial de bacteriemia confirmada, a pesar de la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado. Se notificó bacteriemia a repetición cuando se demostraron hemocultivos positivos para *S. aureus* en otro episodio diferente de manifestaciones de bacteriemia en un mismo paciente.<sup>(1,14)</sup>

Se calculó la tasa o densidad de incidencia de BRC por *S. aureus* y por SARM mediante el cociente: número de BRC/pacientes-días de exposición a AV x 1 000. Para este cálculo se consideró solo el primer episodio de bacteriemia diagnosticado para un mismo paciente. El denominador del cociente (pacientes-días de exposición a accesos vasculares) se determinó sumando los días de uso de los AV de todos los pacientes del universo de estudio. Usando la misma fracción se infirió la incidencia de bacteriemias totales entre pacientes con ERCA en la unidad de HD del hospital; en ese caso el numerador fue la suma de las bacteriemias por *S. aureus* y de las bacteriemias debidas a otras bacterias. Este último dato se obtuvo de los registros de la vigilancia prospectiva diaria del laboratorio de Microbiología del hospital. Para la interpretación de los resultados se utilizaron los criterios de *Beathard* y *Urbanes*.<sup>(15)</sup> Se describió además la relación entre la bacteriemia por *S. aureus* y el tipo de dispositivo utilizado para el AV y el tiempo de uso de este.

## RESULTADOS

De acuerdo con la vigilancia prospectiva de los hemocultivos del laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico Quirúrgico "General Freyre de Andrade" se diagnosticaron 27 bacteriemias entre 41 casos con sospecha clínica (tabla 1). *S. aureus* fue el agente etiológico en 17 de ellas, de las cuales 16 se confirmaron debidas a SARM, atendiendo a los resultados de la determinación de la CMI (tabla 2). En una de las bacteriemias (caso 17) el agente etiológico fue *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) y en una de las informadas como debidas a SARM se obtuvieron conjuntamente aislados con CMI para oxacilina  $\leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$  y  $\geq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$  (caso 5) por lo que se consideró una infección mixta por SARM y SASM. El 63 y 59,2 % de las bacteriemias informadas se debieron entonces a *S. aureus* y SARM, respectivamente. En uno de las bacteriemias por SARM se demostró coinfección con *Enterococcus* spp.

**Tabla 1** - Frecuencia de bacteriemia por *S. aureus* en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

Número de pacientes	
Atendidos en la unidad de hemodiálisis	64
Con sospecha clínica de bacteriemia	41
Que desarrollaron bacteriemias <sup>1</sup>	27
Número/frecuencia de pacientes que desarrollaron	
Bacteriemias por <i>S. aureus</i>	17 / 63 %
Bacteriemias por <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina	16 <sup>2</sup> y 3 <sup>3</sup> / 59,2 %

<sup>1</sup> Informadas por el Laboratorio de Microbiología del hospital para el período de estudio.

<sup>2</sup> Para una se demostró además infección por *Enterococcus* spp.

<sup>3</sup> Para una se demostró coinfección por *S. aureus* resistente y sensible a oxacilina.

En función de los resultados de los cultivos cuantitativos simultáneos de sangre obtenida a través del AV y por PV de los hemocultivos cualitativos, nueve de las 17 bacteriemias demostradas para *S. aureus* se consideraron BRC; de ellas, ocho se notificaron como debidas a SARM (tabla 3). Otras cuatro bacteriemias se informaron no relacionadas con el uso de los AV y en otros cuatro casos fue imposible concluir la relación porque uno se consideró incorrectamente estudiado y para las otros tres se obtuvieron resultados discordantes. No se indicó la retirada del catéter en ninguno de los casos con sospecha de bacteriemia, en congruencia no se informó colonización del AV.

**Tabla 2** - Concentración mínima inhibitoria de oxacilina para los aislados recuperados en los 17 casos de bacteriemia por *S. aureus* en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

No. caso	CMI de oxacilina (µg/mL) para cada aislado											Bacteriemia por	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11		
1	256	256											SARM
2	64	128	128	128	128	128	128						SARM
3	≥512	≥512	≥512	≥512	≥512	≥512	≥512	≥512					SARM*
4	4	4	4	4	4	4	4						SARM
5	0,5	2	0,5	64	128	256	256	64	64	32	16		SASM + SARM
6	64	64	64	64	128	128							SARM
7	128	256											SARM
8	64	64											SARM
9	128	128											SARM
10	4	4	4	4									SARM
11	128	128	128	128	128	128	128						SARM
12	8	16	8										SARM
13	128	128	128	128	128	128							SARM
14	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128			SARM
15	8	8	8	8	8	8	16	16					SARM
16	128	128	64	64									SARM
17	2	1	2	1	2	2							SASM

SARM: *S. aureus* resistente a meticilina; SASM: *S. aureus* sensible a meticilina.

\* Coinfección con *Enterococcus* spp

Sensibilidad a oxacilina - CMI ≤ 2 µg/mL y resistencia a oxacilina - CMI ≥ 4 µg/mL.

**Tabla 3** - Bacteriemias por *S. aureus* y SARM relacionadas con el uso de accesos vasculares, durante el primer episodio de bacteriemia demostrado para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

Bacteriemias por <i>S. aureus</i>	Número
Total	17
Relacionadas con el uso del acceso vascular	9*
No relacionadas con el uso del acceso vascular	4
Discordantes o dudosas	3
Incorrectamente estudiadas	1
Colonización del acceso vascular	0

\* Ocho se demostraron producidas por SARM y una por SASM.

Se contabilizaron un total de 13 448 pacientes-días de exposición a AV, atendiendo a que: el período de estudio se extendió por 10 meses (304 días) y a que 34 pacientes se mantuvieron recibiendo los servicios en la unidad de HD todo ese tiempo (10 336 días de catéter), 16 se incorporaron en el transcurso del estudio (1 699 días de catéter) y 14 fallecieron (1 413 días de



catéter). De este modo, las tasas de incidencia de BRC por *S. aureus* y SARM fueron de 0,66 y 0,59 por 1 000 catéter-días, respectivamente (tabla 4).

**Tabla 4** - Tasa de incidencia de bacteriemia por *S. aureus* y por SARM asociada con el uso de acceso vascular, entre pacientes con enfermedad renal crónica avanzada

Pacientes-días de exposición a accesos vasculares	
-34 pacientes x 10 meses	10 336
-16 pacientes incorporados durante el curso de la investigación	1 699
-14 pacientes fallecidos antes de concluir el estudio	1 413
Número total pacientes-días de exposición a accesos vasculares	13 448
Número de bacteriemias asociadas con el uso de catéter	
-Bacteriemias por <i>S. aureus</i>	9
-Bacteriemias por <i>S. aureus</i> resistentes a meticilina	8
Tasa de bacteriemia por <i>S. aureus</i> asociada con el uso de catéter	0,66
Tasa de bacteriemia por SARM asociada con el uso de catéter	0,59

A través de los resultados del laboratorio de Microbiología del hospital se conoció que seis de las 10 bacteriemias informadas en el período como debidas a otras bacterias diferentes de *S. aureus* fueron también BRC. En función de este dato sumaron 15 las BRC y esto condujo a inferir una tasa de incidencia total de 1,1 por 1 000 catéter-días entre pacientes con ERCA en la unidad de HD del hospital.

En la tabla 5 se muestra el número de aislados de *S. aureus* por episodios de bacteriemia. En seis de los casos se demostró bacteriemias a repetición (casos 3, 5, 11, 13, 14 y 17 con dos episodios) y en solo uno de ellos se documentó un tercero (caso 5). Entre los 17 episodios primarios se informaron ocho persistencias (casos 2-6 y 13-15) y una entre los segundos episodios (caso 5). La persistencia no se produjo en el único tercer episodio de bacteriemia. Otras dos BRC se informaron en el transcurso de los segundos episodios (caso 11 y 14); una de ellas solo durante el segundo (caso 11). En resumen, sumaron 12 BRC en 10 casos.

Tres de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* fallecieron durante el transcurso del estudio. Uno de ellos desarrolló una BRC pero esta no se consideró como la causa directa de la muerte, sino un padecimiento cardiovascular; en el segundo, la bacteriemia no se asoció al AV y la causa de muerte fue una neoplasia uterina. En cambio, en el tercer caso, que sí falleció por un *shock* séptico, no se demostró BRC aunque sí bacteriemia persistente.

**Tabla 5** - Bacteriemia relacionada con catéter, episodios de bacteriemia y número de aislados de *S. aureus* recuperados por pacientes (n= 17)

Caso de bacteriemia	Número de aislados por episodios de bacteriemia								Total
	1ro	Persis-tencia	BRC	2do	Persis-tencia	BRC	3ro	Persis-tencia	
1	2	-		-	-		-	-	2
2	4	3	X	-	-		-	-	7
3	4	2	X	2	-		-	-	8
4	4	3	X	-	-		-	-	7
5 <sup>1</sup>	3	2		2	2		2	-	11
6	4	2	X	Fallecido					6
7	2	-		-	-		-	-	2
8	2	-		-	-		-	-	2
9	2	-		Fallecido					2
10	4	-	X	-	-		-	-	4
11	3	-		4	-	X	-	-	7
12	3	-		-	-		-	-	3
13	2	2		2		Fallecido			6
14	4	2	X	4	-	X	-	-	10
15	4	4	X	-	-		-	-	8
16	4	-	X	-	-		-	-	4
17 <sup>2</sup>	4	-	X	2	-		-	-	6
Total	71			22			2		95

BRC: bacteriemia relacionada con catéter.

<sup>1</sup> Caso para el que la bacteriemia se debió conjuntamente a SARM y SASM.

<sup>2</sup> BRC por SASM.

Sumaron 95 los aislados de *S. aureus* recuperados durante los primeros episodios de bacteriemia, 22 durante los segundos y dos recuperados en un tercer episodio. El número de aislados para cada caso varió en correspondencia con el número de hemocultivos positivos (tabla 5). Asimismo, fue evidente la correspondencia entre los que se informaron como BRC y aquellos casos con cuatro aislados durante el primer y segundo episodios. El paciente del que se recuperó un mayor número de aislados se corresponde con aquel en el que se demostraron tres episodios de bacteriemia y persistencia (caso 5); sin embargo, estas no estuvieron relacionadas con el AV y fueron producidas al mismo tiempo por aislados de SARM y SASM.

En la tabla 6 se resume el tipo de AV y tiempo de uso para los 10 casos en los que se demostró BRC por *S. aureus*. Los tiempos de uso de los AV al momento de la confirmación de la bacteriemia oscilaron entre 11 y 97 días. Para ocho de ellas el tipo de AV al momento de la infección fue un catéter venoso central (temporal) y para las otras dos se trató de un catéter tunelizado (permanente). En solo dos de las BRC se produjo un cambio a FAV

durante el período de estudio (casos 2 y 4, ambos con AV temporales implantados en ese momento). En cambio, para los dos casos con AV permanente (casos 3 y 14) esa transición no fue posible porque los pacientes mostraron desgaste del capital venoso periférico. Los pacientes de los casos 6, 10, 11, 15, 16 y 17 tenían implantado un AV temporal al momento del diagnóstico por 97, 11, 95, 19, 29 y 89 días, respectivamente; todos ellos estaban a la espera del implante de una FAV.

**Tabla 6** - Tipo de acceso vascular y tiempo de uso en el momento de la confirmación de bacteriemia por *S. aureus* relacionada con catéter (n=10)

Caso de BRC	Tipo de AV	Tiempo de uso (días)	Observaciones
Bacteriemia relacionada con catéter en el primer episodio			
2	Catéter temporal	35	Implante posterior FAV
3	Catéter permanente	60	No aplica para implante FAV
4	Catéter temporal	47	Implante posterior de FAV
6	Catéter temporal	97	No implante de FAV Fallecido
10	Catéter temporal	11	En espera de implante de FAV
14	Catéter permanente	89	BRC en el primer y segundo episodio No aplica para implante de FAV
15	Catéter temporal	95	En espera de implante de FAV
16	Catéter temporal	19	En espera de implante de FAV
17	Catéter temporal	29	En espera de implante de FAV
Bacteriemia relacionada con catéter en el segundo episodio			
11 <sup>4</sup>	Catéter temporal	89	BRC en el segundo episodio No aplica para FAV

BRC: bacteriemia relacionada con catéter; AV: acceso vascular; FAV: fístula arteriovenosa.

Para los 95 aislados de *S. aureus* se registraron valores altos de CMI de vancomicina (36 aislados con CMI= 1 µg/mL y 59 con CMI= 2 µg/mL) aunque dentro de los límites de sensibilidad. No se hizo evidente un incremento de la CMI para los aislados obtenidos como responsables de bacteriemias en un mismo paciente en episodios repetidos o en las persistencias.

## DISCUSIÓN

La comparación de la frecuencia de bacteriemias por *S. aureus* y SARM en la unidad de HD del hospital "General Freyre de Andrade" (63 y 59 %, respectivamente) con la de otros hospitales

cubanos se dificulta porque son pocos los informes y publicaciones al respecto. Entre los escasos estudios se encuentra uno realizado en el Hospital “Lucia Iníguez Landín”, en Holguín, en el que se demuestra el 41,1 % de bacteriemias debidas a *S. aureus* entre pacientes de HD con catéteres temporales y uno desarrollado en el Hospital “Camilo Cienfuegos”, provincia Sancti Spiritus, donde se notifica un porcentaje menor (34,4 %), también entre pacientes de HD con catéteres transitorios.<sup>(16,17)</sup> Otro estudio, realizado entre enfermos crónicos de la unidad de HD del Hospital Pediátrico de Centro Habana, informa que el 53,8 % de ellos desarrollaron BRC por cocos grampositivos (53,7 %), mayoritariamente debidas a *Staphylococcus coagulasa negativa*.<sup>(18)</sup> En ninguno de estos estudios se especifican las bacteriemias debidas a SARM.

Entre investigaciones análogas ejecutadas en otros países como, por ejemplo, Argentina, se notifica el 68 % de bacteriemias por cocos grampositivos en pacientes en HD y SARM como el patógeno más frecuente.<sup>(19)</sup> Otra, realizada en Perú, comunica el 60 % de bacteriemias por *S. aureus* en pacientes sometidos a HD, prácticamente igual a la informada en la presente investigación.<sup>(20)</sup> Aunque de manera general hay unanimidad en considerar a *S. aureus* como la causa más frecuente de bacteriemias y dentro de estas, las debidas al uso de AV, algunos estudios comunican resultados divergentes. Por ejemplo, una investigación en España indica excelentes índices de bacteriemias relacionadas a los AV (0,23 y 0,56/1 000 días-catéter) e informan como las más frecuentes las debidas a *Staphylococcus coagulasa negativa*.<sup>(21)</sup>

Para la unidad de HD del Hospital “General Freyre de Andrade”, las tasas de incidencia de BRC por *S. aureus* y SARM demostradas en el período de estudio se consideran excelentes pues ambas estuvieron por debajo de un evento por cada 1 000 días-catéter (0,66 y 0,59, respectivamente). Al mismo tiempo, estas fueron inferiores a la tasa de incidencia de bacteriemias totales registradas en igual período, que aunque clasificada como buena fue ligeramente superior (1,1 por 1 000 catéter-días).<sup>(22)</sup> A partir de ambos resultados puede inferirse que en la unidad de HD se mantienen buenas prácticas clínicas que conducen a la prevención de las bacteriemias asociadas a los AV.

La frecuencia de BRC a nivel internacional oscila entre 0,7 y 9,1 eventos/1000 días-catéter; este rango amplio refleja importantes diferencias en las prácticas clínicas. Por consenso se indica entonces que aquellas unidades hospitalarias donde las tasas de incidencia de BRC sean superiores a 2 eventos/1000 días-catéter deben proponerse estrategias de prevención.<sup>(2,15)</sup>

Nuevamente la comparación de este resultado con los de estudios semejantes en Cuba resulta prácticamente imposible pues no se encuentran trabajos publicados en los que se precisen las tasas de incidencia de BRC y menos aún que especifiquen las debidas a *S. aureus* y SARM. Las publicaciones disponibles se centran en describir los aspectos clínicos relacionados con el uso de los AV para HD, las vías de acceso utilizadas, las causas de su retirada, las complicaciones relacionadas con su uso y las tasas de mortalidad y letalidad por ERCA.<sup>(16,17,18)</sup>

La demostración en el presente estudio de ocho bacteriemias persistentes entre los 17 episodios primarios de bacteriemia y una entre los segundos episodios confirmados, alertó al personal médico sobre la elevada probabilidad de la permanencia de la infección hematógena, de su connotación en el pronóstico clínico y sugirió la necesidad de retirar los AV. Sin embargo, esto no se indicó en ninguno de los casos con sospecha de bacteriemia ni tras su confirmación. El hecho de que las 10 BRC demostradas en este estudio (nueve durante el primer episodio y una durante un segundo episodio) se presentaran predominantemente entre pacientes con AV temporales no es un resultado accidental.

En las unidades de HD el AV de elección es la FAV, a pesar de que un importante porcentaje de pacientes portan CVC y tunelizados. El uso de estos está orientado a la espera de la FAV, aunque ante dificultades en el estudio vascular pueden llegar a adquirir carácter definitivo. Debido a que la gran mayoría de pacientes en HD son de avanzada edad y con comorbilidad diabética y cardiovascular asociada, su lecho vascular resulta no apto para implantar una FAV, por lo que un buen porcentaje de ellos tienen que ser dializados mediante un CVC tunelizado (permanente). Su uso requiere medidas de esterilidad, asepsia e higiene, a pesar de las cuales no están exentos de riesgos.<sup>(23)</sup>

Lo comentado anteriormente se ratifica en este estudio tanto para la observación del predominio de BRC entre pacientes con AV temporales como en el hecho de que en solo dos de ellos se concretó el implante quirúrgico de una FAV tras la infección hematógena. Así mismo, la demostración de BRC entre pacientes con diferencias entre los días de uso de los AV temporales está en congruencia con los reportes internacionales, pues la vida útil de estos depende de los cuidados y buenas prácticas clínicas desde el momento de su inserción, durante las sesiones de HD y en el hogar.<sup>(23)</sup>

Aunque el uso de un AV temporal es inadecuado, no hay duda que estos juegan un importante papel en el manejo de los pacientes que requieren HD. En el Hospital “General Freyre de Andrade” la mayoría de los pacientes con diagnóstico de ERCA inician las sesiones de HD de forma urgente y por consiguiente haciendo uso de CVC. Pocos pacientes

se incorporan de una manera programada a través de la consulta de pre-diálisis en la que se indica el implante de una FAV si las condiciones del paciente lo admiten. La estrategia que de manera general se sigue en los casos que se dializan de forma urgente es la de colocar un catéter temporal y si el paciente clasifica para una FAV proceder después a su implante, para cuyo uso (maduración) deberán esperarse entre tres y cuatro meses. Si el paciente no es candidato al implante de una FAV se le inserta un catéter permanente. En resumen, en el Hospital “General Freyre de Andrade” la implantación de un CVC se considera siempre que no sea posible una FAV o un catéter tunelizado, o cuando sea necesario iniciar una sesión de HD sin disponer de un AV definitivo y maduro.

A pesar de que diversas guías clínicas distinguen a los CVC permanentes y temporales como “tercera opción” y “elección de necesidad”, respectivamente, un estudio multinacional europeo demuestra que no se hace un uso óptimo de estos últimos, incluso en los países industrializados.<sup>(23,24,25)</sup> En la unidad de HD del Hospital “General Freyre de Andrade” las razones que condicionan la extensión en los días de uso de los AV temporales son similares a las descritas por otras instituciones. La edad, la diabetes y la mayor supervivencia de los pacientes son factores que empeoran el estado cardiovascular e inmunológico, lo que condiciona la existencia de vasos sanguíneos en peor estado para la FAV. A estas razones se añaden los fracasos en la gestión de los AV, que se concretan en la negativa del paciente a que se le implante una fístula, y a la no disponibilidad sistemática de los recursos necesarios para transitar del catéter temporal a permanente, pues el implante de este último requiere de técnicas de Imagenología y de personal entrenado. Esto conlleva a que en ocasiones se prolongue inadecuadamente el tiempo de uso de los AV temporales.

Diversos autores han comprobado que es mayor la mortalidad de los pacientes que se dializan a través de CVC respecto a los que lo hacen a través de FAV, que esta es dependiente del tiempo y que se mantiene incluso tras ajustarse a otros factores comórbidos.<sup>(23,24,25)</sup> Para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas al uso de CVC es imprescindible, siempre que sea posible, iniciar la terapia de HD de manera programada, garantizando así que se realicen con antelación los estudios pertinentes para comprobar si es factible la construcción de una FAV y que la intervención quirúrgica se efectúe con tiempo suficiente para su maduración. La derivación tardía al nefrólogo en los meses previos a la diálisis puede ser causa de la mala evolución de los pacientes con ERCA. Ese período es el momento crucial para la preparación del paciente para el tratamiento, en el que además de la

implantación del AV se produce el ajuste psicosocial a un nuevo estilo de vida, el tratamiento de la anemia y del estado nutricional.<sup>(26)</sup>

Los resultados de la prueba de susceptibilidad a la vancomicina obtenidos para los aislados sucesivos de *S. aureus* recuperados de un mismo paciente no pusieron de manifiesto un incremento en los valores de la CMI de la droga. Esto es posible afirmarlo porque en ninguno de los casos para los que se constataron episodios de bacteriemia a repetición o persistencia se demostró variación trascendente en la CMI de la vancomicina; solo se observaron pequeñas fluctuaciones que implicaron cambios en una dilución de la droga (de 1 a 2 µg/mL).

Durante los últimos años se ha producido una emergencia de aislados de SARM con sensibilidad intermedia y heterorresistencia a la vancomicina, así como un aumento de aislados de SARM con sensibilidad reducida, es decir, sensibles pero con CMI en el límite superior del rango de sensibilidad.<sup>(27,28)</sup> Asimismo se ha demostrado que la mortalidad asociada a la bacteriemia por SARM es superior cuando se utiliza vancomicina en el tratamiento de infecciones por cepas con una CMI de 2 µg/mL. El riesgo de fracaso durante el tratamiento con vancomicina hace necesaria la evaluación de la susceptibilidad a esta droga de cada uno de los aislados de un mismo paciente porque el tratamiento previo y sostenido condiciona la aparición de la resistencia.<sup>(29)</sup>

El parámetro farmacodinámico que correlaciona con la mayor eficacia del tratamiento con vancomicina es el valor del área bajo la curva de su concentración a lo largo del tiempo dividido por la CMI durante 24 h (ABC24 h/CMI). Un valor superior a 345 mgL/h se relaciona con una respuesta clínica favorable y un valor superior a 866 mgL/h con una respuesta microbiológica favorable. En aislados con CMI de 2 µg/mL la probabilidad de alcanzar este objetivo es prácticamente nula.<sup>(30)</sup> En aislados con CMI > 1 µg/mL obliga a aumentar la dosis de vancomicina o a la administración del fármaco en perfusión continua pero esto puede comportar una mayor nefrotoxicidad, especialmente cuando el paciente recibe otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, se le administra vancomicina por más de siete días o sufre de insuficiencia renal.<sup>(31,32)</sup>

Pese a que varios autores coinciden en la observación del incremento del fracaso terapéutico con vancomicina en las infecciones por SARM con valores de CMI superiores a 1 µg/mL, se mantiene la recomendación de su empleo como primera opción para el tratamiento empírico de infecciones por bacterias grampositivas en las unidades de HD. No obstante, actualmente se sugiere utilizar daptomicina para el caso de BRC en las unidades de HD en las que para



los cultivos de SARM se demuestren concentraciones de vancomicina  $\geq 1,5 \mu\text{g/mL}$  y en pacientes con *shock* séptico o con alergia conocida a este antibiótico.<sup>(23)</sup>

Si en la unidad de HD del Hospital “General Freyre de Andrade” se confirma baja eficacia de la vancomicina en el tratamiento de las bacteriemias por SARM, tras lo demostrado en el presente estudio en relación con los niveles de CMI para esta droga, deberá mantenerse entonces una vigilancia sistemática con el objetivo de reorientar el tratamiento empírico inicial. Del mismo modo, la identificación de factores demográficos, antecedentes o manifestaciones clínicas asociadas a la infección por SARM o la referencia de tratamientos previos con vancomicina permitiría reconocer a los pacientes tributarios de tratamiento con dosis adaptadas de la droga para obtener un valle en torno a 15-20 mg/L. Igualmente, constituiría la forma de identificar los pacientes candidatos al tratamiento con linezolid o daptomicina cuando estas drogas se encuentren disponibles.

Hasta el día de hoy la vancomicina es el antibiótico más utilizado en el tratamiento de la bacteriemia por SARM a nivel mundial y la estrategia que se sigue en la unidad de HD del hospital “General Freyre de Andrade” se ajusta a esta recomendación. Ante la detección de BRC debidas a SARM es necesario plantearse la modificación del tratamiento, y las opciones posibles son: a) mejorar la dosificación de la vancomicina para alcanzar una concentración plasmática por encima de 15 mg/mL; b) asociar a la vancomicina un segundo antibiótico con actividad frente a SARM, o c) cambiar a un antibiótico alternativo. Sin embargo, para adoptar una de estas opciones es preciso realizar consideraciones específicas que exigen de un enfoque multidisciplinario.<sup>(33)</sup> Al respecto, entre las limitaciones del presente estudio figuran: a) el no haberse planteado como objetivo la descripción de la conducta seguida ante cada caso de BRC, profundizando en las razones por las cuales no se decidió en ninguno de ellos la retirada de los AV y b) seguir la evolución de los pacientes tras el tratamiento con vancomicina a las dosis habituales, no obstante a haberse demostrado valores de CMI para la droga  $\geq 1,5 \mu\text{g/mL}$ .

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Española de Nefrología. Guías de Acceso Vascular en Hemodiálisis. 2004 [citado 20 Feb 2018]. Disponible en: [http://www.seden.org/files/rev49\\_1.pdf](http://www.seden.org/files/rev49_1.pdf)
2. Feely T, Copley A, Bleyer AJ. Catheter locks solutions to prevent blood stream infections in high-risk hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2007;27:24-9.
3. Power A, Duncan N, Singh SK, Brown W, Dalby E, Edwards C, et al. Sodium citrate



versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:1034-41.

4. Katneni R, Hedayati SS. Central-venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Nephrol.* 2007;3:256-66.

5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients - United States MMWR. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2015[cited 2018 Feb 20];56:197-9. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5609a3.htm>

6. Pérez MM, Herrera N, Pérez E. Comportamiento de la mortalidad del adulto en hemodiálisis crónica. *Rev Arch Med Camagüey.* 2017;21(1):773-86.

7. Ramírez LC, Martínez YN, González Y, Santos Y. Caracterización clínico epidemiológica de los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. *Acta Médica del Centro.* 2016 [citado 20 Feb 2018];10(3). Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>.

8. Aroca A, López M, López A, Martínez MC, Martínez MJ, Martínez M *et al.* Catéter Venoso Central Para Hemodiálisis Manejo y prevención de bacteriemias. *Unidad De Hemodiálisis Hospital General Universitario De Albacete Nefrología. CHUA.* 2013 [citado 20 Feb 2018];3:4. Disponible en: <https://www.chospab.es/publicaciones/protocolosEnfermeria/documentos/4eabc6dd46b963e97e1e9165654563f2.pdf>.

9. Maki DG, Weise CE, Sarafin HW A. semiquantitative culture method for identifying intravenous-catheter-related infection. *N Engl J Med* 1977;296(23):1305-9).

10. Velasco J, Araque MC, Araujo E, Long A, Nieves B, Ramírez AC *et al.* Manual práctico de bacteriología clínica, Colección Textos Universitarios, Universidad de Los Andes. 2011 [citado 20 Feb 2018]. Disponible en: <http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/manual-procedimientos- tecnicos.pdf>.

11. Brooks GF, Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Jawetz, Melnick, Adelberg's Medical Microbiology. 25th ed. New York: McGraw Hill Medical; 2010.

12. Bouza E, Liñares J, Pascual A. Diagnóstico microbiológico de las infecciones asociadas a catéter intravascular. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2004 [citado 20 Feb 2018]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/.../seimc-procedimientomicrobiologia15.pdf>.
13. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017.
14. Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(2):111-30.
15. Beathard GA, Urbanes A. Infection associated with tunneled hemodialysis catheter. *Semin Dial* 2008;21:528-38.
16. Cuba M, Marrero JL. Bacteriemias relacionadas con el uso de catéteres temporales de hemodiálisis. *Correo Científico Médico de Holguín*. 2009 [citado 20 Feb 2018];1(1). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no131/pdf/n131ori2.pdf>
17. Lamadrid B, Ramos M, Guerra M, Martínez L. Infecciones bacterianas asociadas a catéter venoso central. *Sancti Spíritus*. 8th Cuban Congress on Microbiology and Parasitology, 5th National Congress on Tropical Medicine and 5th International Symposium on HIV/aids infection in Cuba. 2009 [cited 2018 Feb 20] Available from: [http://www.microbio\\_parasito\\_sida\\_med\\_tropical.sld.cu/index.php/microbiologia/2014/paper/view/768](http://www.microbio_parasito_sida_med_tropical.sld.cu/index.php/microbiologia/2014/paper/view/768)
18. Durán D, Pérez L, Florín J, Marchena J, Levis O, Valmaña C. Infecciones asociadas a catéteres en niños tratados con hemodiálisis. *Rev Cubana Pediatr* 2007 [citado 20 Feb 2018];79(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v79n2/ped03207.pdf>
19. Zárate L, Vargas J, Lanza A, Relloso S, Díaz C, Smayevsky J. Estudio microbiológico de bacteriemias y fungemias en pacientes en hemodiálisis crónica, informe breve. *Revista Argentina de Microbiología*. 2005;37:145-9.
20. Morales CY. Factores asociados a infección por catéter en los pacientes diabéticos hemodializados del hospital nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2015-2017. Tesis presentada para optar por el Título de Médico Cirujano. Universidad Ricardo

- Palma, Facultad de Medicina Humana Manuel Huamán Guerrero Lima, Perú. 2018 [citado 11 Feb 2019]. Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1179>
21. Crehuet I, Bernárdez MA, Ramírez M, Méndez P, Ruiz-Zorrilla C. Bioconectores: ¿Son realmente eficaces en la reducción de las bacteriemias relacionadas con el catéter permanente para hemodiálisis? *Enferm Nefrol.* 2013;16(4):235-40.
22. Albalate M, Pérez R, de Sequera P, Alcázar R, Puerta M, Ortega M, et al. ¿Hemos olvidado lo más importante para prevenir las bacteriemias en pacientes portadores de catéteres para hemodiálisis? *Nefrología.* 2010;30(5):573-7.
23. Báez Y, Lugo FE, Rodríguez N, Báez JM, Alfonso RA. Aspectos clínicos relacionados con los catéteres centrovenosos temporales y permanentes para hemodiálisis. *Revista Cubana de Medicina Militar.* 2011;40(2):104-13.
24. Ibeas J, Roca-Teyb R, Vallespínc J, Morenod T, Moñuxe G, Martí A *et al.* Guía Clínica Española del Acceso Vascular para Hemodiálisis. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología* 2017 [citado 20 Feb 2018];37(Sup11):1-177. Disponible en: [www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)
25. NFK/DOQI. Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006;48 (Supl 1):S176-273.
26. Noordzij M, Jager KJ, Van der Veer SN, Kramar R, Collart F, Heaf JG, et al. Use of vascular access for haemodialysis in Europe: a report from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1956-64.
27. Rhee KY, Gardiner DF, Charles M. Decreasing *in vitro* susceptibility of clinical *Staphylococcus aureus* isolates to vancomycin at the New York Hospital: quantitative testing redux. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1705-6.
28. Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3883-6.
29. Steinkraus G, White R, Friedrich L. Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:788-94.

30. Carmona F, Rúa M, Del Pozo JL. Aproximación terapéutica dirigida de las infecciones por *Staphylococcus aureus*. Aspectos clínicos de la prescripción. Área de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. 2016;29(Suppl. 1):15-20
31. Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*. Am J Health Syst Pharm 2000;57(Suppl. 2):4-9.
32. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med. 2006;166:2138-44.
33. Álvarez R, López Cortes LE, Molina J, Cisneros JM, Pachon J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60(5):2601-9.