

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

BACTERIEMIA POR *Staphylococcus aureus*. UN ABORDAJE INICIAL SIMPLIFICADO.

Montero Chacón, Luis Bolívar¹; Dobles-Ramírez, Carlos¹ y Salas-Segura Donato A¹.

¹Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, San José, Costa Rica.

Resumen: El *Staphylococcus aureus* es un germen causante de infecciones severas que ponen en riesgo la vida de los pacientes. La bacteriemia constituye una de las presentaciones más grave de este tipo de infecciones, con un abordaje y tratamiento que a menudo resultan complejos e incompletos. La selección de la terapia antibiótica, la duración de la misma y los niveles séricos del antibiótico, a menudo se determinan de forma empírica y especulativa, llevando con frecuencia a fallas terapéuticas. El uso concomitante de oxacilina y vancomicina, mientras se obtiene el perfil de sensibilidad, es una buena opción para iniciar el tratamiento.

Palabras clave: bacteriemia, *Staphylococcus aureus*, antibacterianos. Fuente: BIREME.

Recibido: 3 Julio 2017. Aceptado: 30 Agosto 2017. Publicado: 25 Octubre 2017.

Revista electrónica publicada por el Departamento de Farmacología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, 2060 San José, Costa Rica. ® All rights reserved. Licensed under a Creative Commons Unported License.



Contáctenos: rev.med.ucr@gmail.com. Tel: (506) 25-11 4492, Fax: 25-11-4489.

BACTEREMIA BY *Staphylococcus aureus*. A SIMPLIFIED INITIAL APPROACH

Abstract: *Staphylococcus aureus* is a germ that causes severe infections that endanger the lives of patients. Bacteremia is one of the most serious presentations of this type of infection with an approach and treatment that is often complex and incomplete.

Selection of antibiotic therapy, duration, and serum antibiotic levels are often empirically and speculatively determined, often leading to therapeutic failures. The concomitant use of oxacillin and vancomycin, while obtaining the sensitivity profile, is a good option to start treatment.

Key words: Bacteremia, *Staphylococcus aureus*, anti-bacterial agents.

Source: BIREME.

INTRODUCCION

Los cocos gram positivos (CG +) son una causa frecuentes de infecciones en el ser humano, afectando gran variedad de tejidos y con un espectro muy amplio de severidad.

El *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es el principal agente causal de bacteriemia y de endocarditis aguda, además de ocasionar infecciones osteoarticulares, de piel y tejidos blandos, pulmonares y de infecciones relacionadas a dispositivos médicos [1].

La bacteriemia es tal vez la manifestación más descrita de la infección por *S. aureus*. Su epidemiología es cambiante, dependiendo de si se trata de escenarios industrializados o no, sin embargo, en el mundo se evidencia un incremento en los casos de manera global. De forma general la incidencia varía de 10 a 30 por cada 100, 000 habitantes por año [2].

A pesar de que las tasas, en algunos países, se han mantenido estables en los últimos 20 años, la contribución del *S. aureus* meticilino resistente (SAMR) es fluctuante. Por ejemplo: en Canadá de 1991 al 2005, la incidencia de bacteriemia por SAMR aumento de 0 a 7,4 por 100.000 habitantes,

situación similar en Estados Unidos, Dinamarca y Reino Unido [3,4].

En los países en vías de desarrollo los datos son menos claros y el peso de la enfermedad es desconocida. En algunos países ha existido un bajo reporte de casos, como ocurre en Tailandia o Kenia, en donde se reportaron tasas de 2.5 por cada 100.000 habitantes – año en un periodo que abarcó del año 2004 al 2010 [5].

FACTORES DE RIESGO Y POBLACIONES SUSCEPTIBLES

La edad es un determinante importante en la incidencia, ya que presenta mayores tasas en los extremos de la vida. Es más frecuente en el género masculino, con una relación de 1.5:1. Además, se ha asociado a variables étnicas, especialmente en Norteamérica, donde la incidencia en personas negras es del doble que en personas blancas. Entre la población aborigen australiana se han reportado incidencias de 5.8 a 20 veces mayores que los australianos no aborígenes [5].

La población VIH tiene un riesgo elevado de incidencia de hasta 24 veces más que la población no VIH, sin embargo, mucho de esta es debido al uso de drogas intravenosas, no obstante, la

inmunosupresión por si sola explica los casos no asociados a uso de drogas intravenosas [6].

Aunque las manifestaciones clínicas dependen usualmente del foco primario de infección, existe una serie de patrones consistentes entre los estudios. Las manifestaciones de la bacteriemia por *S. aureus* provienen en general de una fuente primaria sea catéteres intravasculares o prótesis, infecciones de tejidos blandos, pleuro-pulmonares, osteoarticulares y endocarditis infecciosas. Sin embargo, en un 25% de los casos no se encuentra un foco de infección [1].

Los pacientes en hemodiálisis también son una población vulnerable con valores de hasta 5015 infecciones por cada 100.000 personas/año en los Estados Unidos [7].

Las bacteriemias por *S. aureus* pueden clasificarse en complicadas y no complicadas. Esta designación tiene grandes implicaciones desde el punto de vista de estudios clínicos, duración de la terapia antibiótica y pronóstico.

¿Cómo se define bacteriemia por *S. aureus*?

Una bacteriemia clínicamente significativa, o una infección del torrente sanguíneo, es usualmente definida como el aislamiento microbiológico de una bacteria en una o más de las muestras de sangre periférica (hemocultivos), en un paciente con síntomas relevantes y signos de infección.

¿Cuál es el porcentaje de cultivos falso positivos que se esperan?

Estudios prospectivos que incluyen un total de 1809 bacteriemias por *S. aureus* consideraron que únicamente un 1,5%, de los cultivos positivos, eran debidos a contaminación durante la toma de la muestra [5]. Dada la severidad del cuadro clínico, en especial el riesgo de complicaciones metastásicas, el aislamiento de este germen de un hemocultivo debe siempre considerarse como clínicamente relevante.

Las bacteriemias complicadas tienen una mortalidad atribuible al compromiso del sistema nervioso central, a los fenómenos embólicos, a la presencia de sitios metastásicos de infección y a recurrencia en las siguientes 12 semanas.

Predictores de bacteriemia complicada son la adquisición comunitaria del germen, cultivos positivos a las 48 – 96 horas, a pesar de estar recibiendo el tratamiento adecuado, fiebre persistente a las 72 horas y manifestaciones en piel que sugieran infección sistémica como petequias, pústulas, equimosis, entre otras. El sitio primario de infección también predice la mortalidad a los 30 días, con la mayor mortalidad en bacteriemia sin foco aparente (22 al 48%), endocarditis infecciosa

(25 a 60%) e infecciones pulmonares de (39 a 67%) [5,6].

¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO Y EL MANEJO INICIAL?

En las últimas décadas la tasa de fatalidad se ha estacionado entre un 15 a 50% [8].

Esta falta en la mejoría de las tasas de sobrevida evidencia, tanto una relativa disminución de la efectividad de los antibióticos, como una mayor proporción de pacientes vulnerables y con factores de riesgo. Por lo tanto los predictores de mortalidad que provienen de *S. aureus* incluyen la edad, la presencia de comorbilidades, la fuente, la extensión, la persistencia de la infección y la falla para erradicar el foco. Existen guías clínicas para

su manejo y la evidencia para apoyar las recomendaciones ha sido ampliamente revisada, sin embargo, es llamativo que la evidencia, es en sí, de baja calidad en la mayoría de los casos, por

lo tanto, como en muchos temas, aun se requiere de estudios para responder a muchas de las preguntas a las que se enfrenta el clínico.

Bacteriemia no complicada

Las guías de la Sociedad de Enfermedades infecciosas de América (IDSA) han publicado como definición de bacteriemias no complicadas: a) exclusión de endocarditis infecciosa por ecocardiografía, b) no infección de material protésico o catéteres, c) hemocultivos control negativos de 2 a 4 días de los iniciales, d) disminución de la clínica de fiebre en las primeras 72 horas de iniciado el tratamiento y e) no evidencia de enfermedad metastásica. Cualquier otro paciente debe considerarse como portador de una bacteriemia complicada [9].

A pesar de esto existen diversos puntos aceptados de manera general en el manejo de estos pacientes:

- a) Definir si el paciente tiene una bacteriemia, complicada o no complicada.
- b) Identificar y remover el foco infeccioso.
- c) Aplicar estrategias antibióticas adecuadas en cuanto a dosis, agente y duración.

¿Qué papel tiene el ecocardiograma transesofágico? ¿En cuáles pacientes debe solicitarse?

Las imágenes de las válvulas cardiacas son necesarias para determinar si existe una endocarditis infecciosa en el paciente con bacteriemia por *S. aureus*. El papel del ecocardiograma transesofágico (ETE) en este grupo de pacientes se ha tratado de dilucidar con claridad en diversos estudios, debido a su costo, riesgo y disponibilidad limitada. Existen varias condiciones en las cuales el ETE puede no ser necesario: a) hallazgos negativos en el ecocardiograma transtorácico, b) adquisición nosocomial de bacteriemia, c) cultivos negativos de seguimiento, d) ausencia de dispositivos intracardiacos, e) ausencia de dependencia de programas de hemodiálisis, f) no datos clínicos de endocarditis o lesiones embolicas [10].

IDENTIFICACIÓN Y REMOCIÓN LOS FOCOS DE INFECCIÓN

Referencias varias han determinado que para el manejo óptimo de la bacteriemia por *S. aureus* requiere el adecuado curso de antibióticos y cuando sea posible, el remover o drenar el potencial foco de infección, pues de no hacerlo será el factor más importante para recaída de la bacteriemia. La intervención quirúrgica temprana de la endocarditis por *S. aureus*, en especial remover las prótesis infectadas, mejora el pronóstico [11,12].

TRATAMIENTO

Existen realmente pocos antibióticos útiles en infecciones por *S. aureus* y, aun menos, los hay útiles en bacteriemia.

En los gérmenes sensibles, los antibióticos beta-lactámicos (oxacilina) son la mejor opción terapéutica y la primera línea de tratamiento para la bacteriemia por *S. aureus* meticilino sensible (SAMS). La dosis recomendada de oxacilina es de 2 gramos cada 4 horas.

La daptomicina es un antibiótico lipopéptido, que actúa a nivel de la membrana celular, por medio un complejo proceso que termina resultando en la despolarización y permeabilización de la membrana, pérdida de electrolitos y finalmente en la muerte celular. Es activa contra cocos gram positivos, incluyendo estafilococos y enterococos

resistentes a vancomicina y puede ser una opción válida cuando la tasa de resistencia bacteriana es alta. La dosis ideal no ha sido establecida, pero se recomienda de 6 a 10 mg/kg por día.

El glucopéptido vancomicina ha sido tradicionalmente uno de los fármacos de primera línea para el tratamiento del SAMR y de otras bacterias gram positivas cuando causan infecciones severas. Aplicar una dosis adecuada puede ser difícil, debido a que al ser un fármaco que depende de los niveles de tiempo de área bajo la curva y de la concentración mínima inhibitoria del germen (AUC/MIC), es muy afectado por la fisiología cambiante del paciente, del germen y por lo tanto de la farmacocinética y farmacodinamia. Los niveles valle de vancomicina o los niveles estables del fármaco (si se administra en infusión continua) son la medida más práctica y adecuada de monitorizar la administración de la vancomicina; se ha utilizado como un valor subrogado del área bajo la curva, sin embargo, debe tomarse este valor en el contexto del paciente y de la sensibilidad del germen, en especial si la MIC es mayor a 1. La principal recomendación de la mayoría de guías de práctica clínica es administrar dosis de 15 a 20 mg/kg cada 8 a 12 horas para alcanzar niveles de 15 a 20 mg/L [9].

La dosis de carga de vancomicina es de 25 a 30 mg/kg y se ha propuesto como una estrategia apropiada para evitar las dosis subterapéuticas en los momentos iniciales de la terapia, en donde es muy importante alcanzar adecuados niveles, en especial en los pacientes críticamente enfermos como lo demostró un estudio, sin evidenciarse aumento de la toxicidad [13]. Se han propuesto múltiples metas de niveles que ofrecen un beneficio óptimo sin mayor nefrotoxicidad. Se ha demostrado que niveles superiores a 30 mg/L se asocian a daño renal en comparación a 25 mg/L en regímenes con infusiones continuas [14].

Agregar rifampicina o un aminoglucósido (AMG) es posible que no den mayor beneficio clínico y quizás aumenten la aparición de efectos secundarios (p.e nefrotoxicidad). A pesar de lo anterior, en sentido

estricto, agregar gentamicina (un aminoglucósido) en pacientes graves, no está contraindicado.

¿Cuáles son las metas y duración? ¿Pueden variar acorde al tejido?

La recomendación de duración del antibiótico intravenoso para casos no complicados es de al menos 14 días, hasta que exista evidencia más contundente de lo contrario. Para las bacteriemias complicadas por *S. aureus*, se recomiendan de 4 a 6 semanas de tratamiento, recomendación que se ha mantenido vigente desde hace 25 años y que ha cambiado poco hasta el día de hoy.

La dosificación y monitorización de vancomicina por niveles no está exenta de controversia en especial en los últimos años, en donde se ha demostrado que la determinación de AUC/MIC es el parámetro a seguir, sin embargo, se requieren múltiples muestras de niveles para graficar dicho parámetro, por lo que sigue siendo la determinación de niveles sanguíneos, desde el año 2009, la recomendación a monitorizar [15].

La penetración a cada tejido es variable y muchas veces se ve aumentado en el caso de que exista inflamación concomitante. Algunos estudios han demostrado un patrón lineal entre las concentraciones séricas y las concentraciones en el tejido meta como los estudios de meningitis y niveles de vancomicina. Es por esta razón que las guías que recomiendan de manera constante mantener los niveles de vancomicina entre 15 a 20 mg/L para la mayoría de las enfermedades infecciosas severas causadas por *S. aureus*.

Debido a la dificultad, en comparación a otros tejidos, para el ingreso de dicho fármacos a los tejidos pulmonares y al sistema nervioso central, se ha propuesto por otros autores, concentraciones séricas de 20 a 25 mg/l. Estos niveles más elevados mejoran las concentraciones tisulares del fármaco sin asociarse a mayor toxicidad sistémica [16].

Niveles séricos de vancomicina

Para la mayoría de los procesos infecciosos: 15-20 mg/l.

Para infecciones en tejido pulmonar y sistema nervioso central: 20-25 mg/l.

Los niveles séricos deben tomarse a partir de las primeras 48 horas del inicio del tratamiento y luego cada 48 horas.

Cuando se administra en bolos, los niveles valle deben tomarse 1 hora antes de la siguiente dosis (este es el nivel valle). En administración continua se deben tomar a la misma hora cada 48 horas.

Hemocultivos

La detección de microorganismos circulantes en el torrente sanguíneo es fundamental y por ello los hemocultivos resultan esenciales en los pacientes con sospecha de bacteriemia.

Los hemocultivos se deben tomar a través de venopunción- las tomas arteriales no aumentan el rendimiento diagnóstico - salvo en 3 excepciones: a. Se toma de vías centrales cuando se sospecha de infección del catéter, b. La imposibilidad de obtener muestras de venas periféricas, y c. En pacientes con coagulopatías severas que tengan alto riesgo de complicaciones locales por la punción.

El momento de la toma de hemocultivos depende de si la bacteriemia es intermitente o persistente. Las bacteriemias por endocarditis o por infección de material protésico, usualmente son persistentes y por lo tanto la toma de 2 juegos de hemocultivos cada 8 horas en tres ocasiones es adecuado. En las bacteriemias intermitentes, el momento de la toma de la muestra no afecta significativamente la recuperación de los microorganismos, por lo cual lo recomendable es la toma de varios cultivos cercanos en tiempo pero sin periodicidad [17].

ABORDAJE INICIAL DE LA BACTERIEMIA

En la práctica clínica, el abordaje de los pacientes con bacteriemia en realidad empieza con la identificación preliminar del germen por parte del laboratorio de microbiología, que suelen reportar inicialmente "cocos gram positivos". Este reporte preliminar abre un abanico de posibilidades que incluye estafilococos y estreptococos.

De la misma forma, al iniciar el tratamiento antibiótico no es posible saber si el estafilococo es resistente o no a los betalactámicos. La oxacilina es más efectiva contra los cocos sensibles que la vancomicina, pero conlleva el riesgo inicial de que el germen sea resistente. Por ejemplo, en la Unidad de Cuidado Intensivo de nuestro hospital, el 52,5 % de todos los *S. aureus* aislados son MRSA, lo que

vuelve la selección del antibiótico en un asunto del 50/50.

En consecuencia, ante el dilema entre dar el mejor antibiótico contra un germen a un no plenamente tipificado, pero que se asocia a una alta mortalidad, lleva a que el tratamiento inicial deba ser amplio e intenso. Esto es, la cobertura antibiótica debe ser lo suficientemente extendida para cubrir a los gérmenes resistentes y no resistentes y administrarse en las dosis que aseguren alcanzar adecuados niveles séricos y una buena penetración en los tejidos afectados.

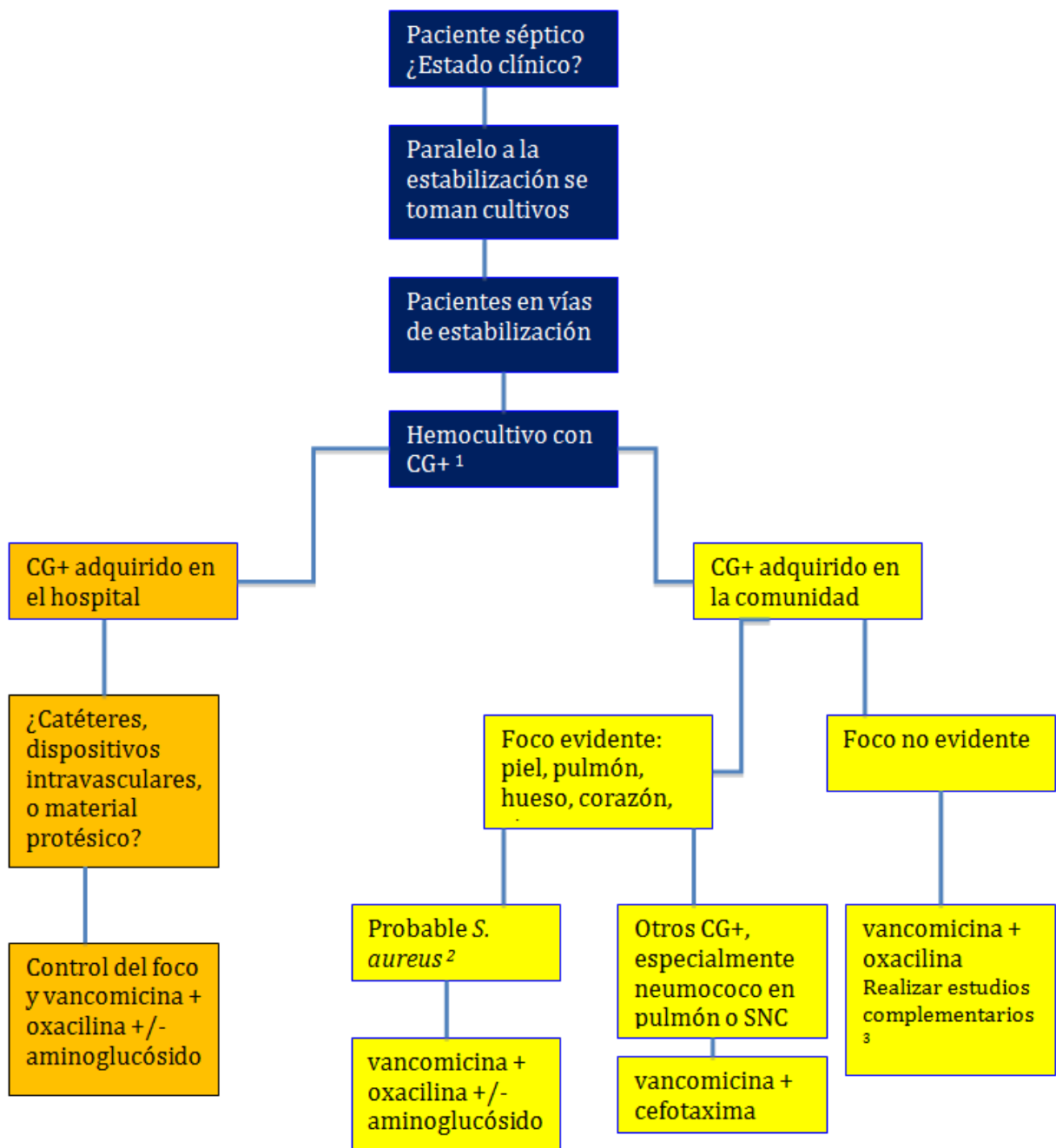


Figura n.º 1. Algoritmo de abordaje de la bacteriemia por CG+

1. Criterios de Ecocardiografía temprana: ¿soplos?, ¿fenómenos embólicos?. ¿inestabilidad hemodinámica?.
2. Pacientes de alto riesgo: jóvenes sanos, enfermedad agresiva, neumonía de focos múltiples o con cavitaciones.
3. Especialmente si presenta fiebre, hemocultivos de control a las 48-72 horas aún positivos, realizar ecocardiografía, buscar sitios oculto que actúen como reservorio del estafilococo.

REFERENCIAS

1. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG, Jr. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(3): 603 -631.
2. Laupland KB, Lyytikäinen O, Sogaard M, et al. International Bacteremia Surveillance Collaborative. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: 465 -471.
3. Allard C, Carignan A, Bergevin M, Boulais I, Tremblay V, Robichaud P, Duperval R, Pepin J. Secular changes in incidence and mortality associated with Staphylococcus aureus bacteraemia in Quebec, Canada, 1991-2005. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14:421-428.
4. El Atrouni WI, Knoll BM, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Sia IG, Baddour LM. Temporal trends in the incidence of Staphylococcus aureus bacteriemia in Olmsted County, Minnesota, 1998 to 2005: a population based study. *Clin Infect Dis*. 2009; 49: e130 -e138.
5. Laupland KB, Lyytikäinen O, Sogaard M, Kennedy KJ, Knudsen JD, Ostergaard C, et al. International Bacteremia Surveillance Collaborative. The changing epidemiology of Staphylococcus aureus bloodstream infection: a multinational population-based surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: 465 -471.
6. Larsen MV, Harboe ZB, Ladelund S, et al. Major but differential decline in the incidence of Staphylococcus aureus bacteraemia in HIV-infected individuals from 1995 to 2007: a nationwide cohort study. *HIV Med*. 2012; 13: 45-53.
7. Kallen AJ, Mu Y, Bulens S. Health care-associated invasive MRSA infections, 2005- 2008. *JAMA* 2010; 304: 641-648.
8. Van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in Staphylococcus aureus bacteriemia. *Clin Microbiol Rev* 2012. 25:362 -386.
9. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e18 -e55.
10. Joseph JP, Meddows TR, Webster DP, Newton JD, Myerson SG, Prendergast B, et al. Prioritizing echocardiography in Staphylococcus aureus bacteriemia. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68: 444 -449.
11. Fernández Guerrero ML, González López JJ, Goyenechea A, Fraile J, de Gorgolas M. Endocarditis caused by Staphylococcus aureus: a reappraisal of the epidemiologic, clinical, and pathologic manifestations with analysis of factors determining outcome. *Medicine*. 2009; 88: 1-22.
12. Murray RJ. Staphylococcus aureus infective endocarditis: diagnosis and management guidelines. *Intern Med J*. 2005; 35 (suppl 2): S25-44.
13. Wang JT, Fang CT, Chen YC, Chang SC. Necessity of a loading dose when using vancomycin in critically ill patients. *J. Antimicrob Chemother*. 2001; 47: 246-250.
14. Spapen HD, Janssen van Doorn K, Diltoer M, Verbrugghe W, Jacobs R, Dobbeleir N, Honoré PM, Jorens PG. Retrospective evaluation of possible renal toxicity associated with continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011; 19(1): 26-33.
15. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2009 Nov; 29(11): 1275-9. *Pharmacotherapy* 2009 Nov; 29(11): 1275-9.
16. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63(5): 1050e7.
17. Kirn TJ, Weinstein MP. Update on blood cultures: how to obtain, process, report and interpret. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19: 513-520.

CORRESPONDENCIA

Salas Segura, Donato
Correo: dasscom@gmail.com

