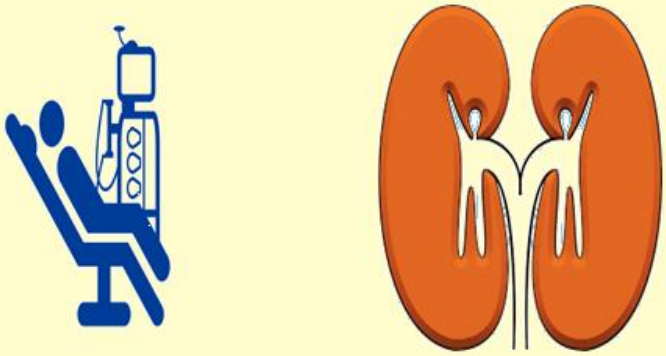
Hospital Clínico Quirúrgico "General Freyre de Andrade"

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada, Hospital "General Freyre de Andrade", 2017-2018



Tesis para optar por el título de Máster en Bacteriología-Micología

Autora: Lic. Irina Vento Valdés

La Habana 2018

Hospital Clínico Quirúrgico "General Freyre de Andrade"

Instituto de Medicina Tropical ”Pedro Kourí”

Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada, Hospital ¨General Freyre de Andrade¨,2017-2018

Tesis para optar por el título de Máster en Bacteriología- Micología

Autora:

Lic. Irina Vento Valdés

Tutora:

Lic. Gilda T Toraño Peraza, DrC

Asesores:

Dr. Alejandro César del Sol González, Especialista 1er Grado Nefrología

Lic. Enfermería Elsa María Piquero Lazo. MSc

La Habana 2018

Agradecimiento.

Si pudiera expresarme de la manera que debiera ser, lo haría, pero el no tener esa elocuencia se me hace difícil agradecer de una forma elegante a todas las personas que me apoyaron cuando yo tome la decisión de realizar la maestría, a mis amigas y compañeras Mayda y Alina, Antonia; Ileana, Albis Mariana y Mariurys.

A mi tutora Gilda agradecerle por toda la paciencia que tuvo que tener para guiarme en la realización y discusión de la tesis. Gracias.

A mis asesores Elsa y Alejandro por aceptarme y ayudarme. Gracias.

A todas las compañeras del dpto. De IRAB del IPK en especial a Miriam y Yoima por su ayuda en los momentos que necesitaba.

A Misleydes, Grechen, del dpto. De TB que me permitieron entrar en sus vidas y en el tiempo que pase allá sentirme una más de ellas. Gracias.

A mis compañeras de Maestría que en el tiempo que estuvimos juntos fuimos un grupo muy unido en especial a Nathalie y Laritza. Gracias.

Mis hijos por su cariño y amor y, por último, pero no menos importante a mi esposo Tony por estar conmigo siempre, apoyarme en mis decisiones, aconsejarme y principalmente por escucharme haciendo cada día mejor como profesional y ser humano. Gracias por estar a mi lado.

Gracias a todos desde lo más profundo de mi corazón.

Dedicatoria.

A todos lo que de una forma u otra han hecho posible que yo realizara mis sueños, a mis padres que aunque no estén conmigo físicamente están siempre junto a mí, a mis hijos Yuri y Willian, A mi esposo por ser amigo y compañero y para la persona más importante de mi vida que siempre siempre estará al lado mío. Mi viejita, **mi abuela Blanca**. Gracias por siempre estar ahí.

Gracias para todos.

RESUMEN

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) se erige como el principal agente etiológico de bacteriemia relacionas a catéter (BRC) en pacientes en hemodiálisis (HD). Entre el 2017-2018 se realizó un estudio para la descripción de los episodios de bacteriemia por *S. aureus* en el total de pacientes (n=64) con enfermedad renal crónica avanzada, en la Unidad de HD del Hospital ¨General Freyre de Andrade¨. Se determinó la frecuencia y las tasas de incidencia de BRC de bacteriemia por *S. aureus* y SARM, se describió la asociación de estas con el tipo de acceso vascular (AV) y se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina para los aislados responsables de bacteriemia a repetición y persistente, empleando el método de microdilución en caldo. Se demostró una alta frecuencia de bacteriemias por *S. aureus* (63%) y SARM (59,2%) pero se notificaron tasas excelentes de incidencia de BRC (0,66 y 0,59/1000 días-catéter, por *S. aureus* y SARM, respectivamente). Las BRC predominaron entre los pacientes con AV temporales. No se observó un incremento en la CMI de vancomicina para los aislados responsables de bacteriemia a repetición y persistente; para todos se informaron valores entre 1 y 2 μg/mL. Los resultados evidencian que en la Unidad de HD se mantienen buenas prácticas clínicas que propician una baja ocurrencia de BRC por *S. aureus*. Así mismo, de los valores de CMI de vancomicina, aun en el rango de la sensibilidad, puede predecirse una reducción en la eficacia de la droga durante el tratamiento de estas infecciones.

Abreviaturas y acrónimos

AV: Acceso vascular

BRC: Bacteriemia relacionada al catéter

CDC: Centro para el Control y Prevención de Enfermedades

CLSI: *Clinical and Laboratory Standards Institute*, de sus siglas en inglés. Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio de EUA

CMI: Concentración mínima inhibitoria

CVC: Catéter venoso centrales

ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada

FAV: Fistula arterio venosa

HD: Hemodiálisis

IPK: Instituto "Pedro Kourí"

MH: Mueller- Hinton

PV: Punción venosa

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

UFC: Unidades formadoras de colonias

VP: Vena periférica.

TABLA DE CONTENIDO

	INTRODUCCIÓN		1
	Objetivos		6
I.	**REVISION BIBLIOGRAFICA**		**7**
	1.1	Generalidades.	8
		1.1.1 Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA). Factores de riesgos asociados.	8
		1.1.2 Definición de Hemodiálisis (HD).	8
	1.2	Accesos vasculares (AV).	10
		1.2.1 Patogenia de las bacteriemias asociadas a los AV.	11
	1.3	Métodos de diagnóstico microbiológico de Bacteriemia relacionada a catéter (BRC).	12
	1.4	Infecciones por *S. aureus* en pacientes en HD.	13
	1.5	Tratamiento de las bacteriemias por *S. aureus.*	15
II.	**MATERIALES Y MÉTODOS**		**18**
	2.1	Diseño general del estudio.	19
	2.2	Procesamiento de las muestras de sangre para hemocultivo.	20
		2.2.1 Cultivo de punta de catéter	21
	2.3	Identificación como *S. aureus* de los aislados recuperados a partir del procesamiento de las muestras.	21
	2.4	Informe de bacteriemia y bacteriemia relacionada o no al uso de catéter	22
	2.5	Estudio de la susceptibilidad a los antimicrobianos	22

2.5.1 Confirmación de la identificación de los aislados informados como *S. aureus* resistentes a meticilina. 23

2.5.2 Determinación de la CMI de vancomicina. 26

2.6 Análisis e informe de los resultados. 27

2.7 Consideraciones éticas. 29

III. RESULTADOS 30

IV. DISCUSIÓN 40

V. CONCLUSIONES **52**

VI. RECOMENDACIONES **54**

VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS **56**

ANEXOS

Introducción

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica Avanzada (ERCA) es considerada como unas de las epidemias más importantes del siglo XXI y aporta una carga significativa de morbilidad y mortalidad (Ramírez LC y *col*., 2016). 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 (Pérez- Oliva JF y *col.*, 2003; Estenoz G y Álvarez M., *2011)*.

La necesidad de un acceso vascular (AV) es tan antigua como la propia HD, ya que, para conducir una cantidad de sangre a un circuito de lavado, es preciso acceder al torrente sanguíneo. Los comienzos de esta técnica ya fueron difíciles por la falta de un AV adecuado y hasta el diseño de la Fístula Arterio Venosa (FAV), no se pudieron desarrollar programas de HD en pacientes crónicos (Brescia MJ y *col*., 1996; Sociedad Española de Nefrología, 2004). Desde que se comenzó a utilizar en la práctica clínica como tratamiento básico y rutinario de la ERCA la construcción y mantenimiento de un AV es uno de los retos más importante pues las consecuencias de su uso pueden ser tanto clínicas como económicas (Gruss E *y col*., 2009).

Las infecciones son un problema de salud importante a nivel mundial en las que la gravedad se incrementa cuando se presentan como procesos sobreañadidos a una enfermedad preexistente y se asocian a la resistencia los antimicrobianos utilizados para su tratamiento (Giuffré C, 2010; Valdivia J, 2007). Tal es el caso de los pacientes en programa de HD por ERCA cuyo número se acrecienta en la actualidad. Con el desarrollo de estos procedimientos se ha incrementado la sobrevida de los pacientes, lo cual ha mejorado en los últimos años con el conocimiento de los factores de riesgo y esto ha permitido optimizar el manejo de la HD y el trasplante renal (Valdivia J, 2007).

Para el proceder dialítico es necesario un aporte de sangre superior a 250 mL/min, lo cual se logra a través de la implementación de una FAV, de catéteres para HD o de prótesis vasculares. Estos dispositivos, aunque han evolucionado gradualmente hacia el perfeccionamiento, son proclives a las infecciones, debidas fundamentalmente a bacterias de

la microbiota de la piel y mucosas, pues resultan afectados en su integridad por los procedimientos obligados para la realización de la HD conduciendo a infecciones hematógenas o bacteriemias relacionadas al uso de catéter (BRC) cuya frecuencia a nivel internacional es variable y oscila entre 0,74 y 9,15 eventos/1.000 días-catéter (Peréz- Oliva JF y *col*., 2003; Feely T y *col*., 2007; Power A y *col*., 2009). La FAV es el tipo de AV con mayor supervivencia, menor número de infecciones y costo. En el otro extremo, diversos estudios y registros establecen el efecto deletéreo en el pronóstico del paciente cuando se emplean AV temporales pues a estos se asocian un elevado riesgo de disfunción e infección. Los catéteres venosos centrales deben ser utilizados solo como un recurso temporal hasta la realización de una fístula FAV y lo ideal es que esta se implante al inicio del programa de HD (Gruss E *y col*., 2009).

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 y en el 25% de los pacientes con FAV (Jacobsson G *y col*., 2007). Por ejemplo, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, en Estados Unidos de América, reporta una incidencia de infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) de 45,2 casos por 1000 pacientes en diálisis, contra solo 0,2 – 0,4 infecciones por 1000 pacientes en la población general (CDC, 2015). Así mismo, en Suecia, un estudio prospectivo de casos de infecciones por *S. aureus*, muestra que el factor predisponente más común es el proceder de HD, con un riesgo relativo de 291 (Sociedad Española de Nefrología, 2004).

El pronóstico de la infección por *S. aureus* en HD es grave; el rango de mortalidad oscila entre 8 y el 30% (Katneni R y Hedayati SS, 2007; CDC, 2015). El riesgo de recurrencia de la bacteriemia por *S. aureus* es frecuente, particularmente en los pacientes con AV en sitios de salida con secreciones, que no han sido adecuadamente tratados. Estas infecciones además del evidente efecto sobre el paciente inciden directamente en el incremento de los presupuestos de las instituciones sanitarias, llevando implícito la disminución de la calidad y eficiencia de los servicios médicos, lo que constituye un problema de salud de extraordinaria importancia (Troidle L, y *col*., 2007; CDC, 2015).

En Cuba, auspiciado por el Estado, se realiza un importante trabajo encaminado a brindar una atención de excelencia a los pacientes con ERCA sometidos a tratamiento de HD, pero pese al aumento de los recursos que se destinan a este propósito para un mejor manejo de los pacientes la mortalidad es alta (Pérez M y *col*., 2017). Entre las primeras causas de muerte se reconocen a las complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, así como la sepsis pero al respecto de este tema es escasa la bibliografía disponible en el país (Pérez- Oliva JF, 2003). La gran mayoría de los trabajos con posibilidad de ser consultados se refieren al estudio de la transmisión de infecciones virales como la hepatitis y los encaminados a evitar brotes como consecuencia del empleo de soluciones contaminadas durante la diálisis. No obstante, los estudios de algunos grupos de trabajo, como por ejemplo los realizados en la provincia de Santiago de Cuba, demuestran que la sepsis generalizada seguida de la bronconeumonía y las encefalitis, constituyen las principales causas de muerte en pacientes sometidos a HD periódica (Cuevas CC y *col*., 2012; Ramírez LC y *col*., 2016).

En el hospital Clínico-Quirúrgico ¨General Freyre de Andrade¨, en la Habana, que asiste a la población de los municipios de Centro Habana, Habana Vieja y Guanabacoa, el Servicio de HD se inicia en noviembre del 2010 y se mantiene hasta el presente con un promedio anual de atención a 42 pacientes. Los datos del laboratorio de Microbiología de esta institución evidencian un número estable de bacteriemias relacionadas a los AV, pero con una tendencia al incremento de las producidas por SARM. Por ejemplo, en el 2011 se reporta que un 73% de las infecciones por bacterias Gram positivas se deben a *S. aureus* y el 31,7% de ellas a SARM; mientras que en el 2016 ya se informa un incremento a 86,4% *y* un 72,9%, respectivamente. Ante un caso de infección por *S. aureus* el protocolo establecido en el hospital para el tratamiento regula la administración de cefalosporina de tercera generación y si no se produce mejoría o se confirma una infección por SARM, entonces se administra vancomicina, pero no se vigila el comportamiento de la susceptibilidad de esta droga para aislados de *S. aureus* recuperados de infecciones recurrentes y persistentes en un mismo paciente.

En este contexto se inserta la presente investigación, a través de la cual se persigue responder a las siguientes interrogantes:

¿Las bacteriemias por *S. aureus*, sensible y resistente a meticilina constituyen un problema en el Servicio de HD del Hospital Clínico Quirúrgico ¨General Freyre de Andrade¨?

¿Cuáles son las tasas de incidencia de las BRC por S. *aureus* y SARM en dicho hospital?

¿Para los aislados de SARM responsables de episodios de bacteriemia recurrente y persistente se observa un incremento de la concentración mínima inhibitoria (CMI) de la vancomicina?

La ejecución de este estudio brindará datos útiles para la decisión de una antibióticoterapia adecuada ante una bacteriemia por *S. aureus* en pacientes con ERCA atendidos en la Unidad de HD del Hospital Clínico Quirúrgico ¨General Freyre de Andrade¨, así como a la futura adopción de medidas de control para evitar su diseminación. Todo esto redundará en una mejor atención a los pacientes y en la disminución de los costos de atención médica por este concepto.

Objetivos

Objetivo General

Describir los episodios de bacteriemia por *S. aureus* en pacientes de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Clínico Quirúrgico ¨General Freyre de Andrade¨, en el período 2017-2018.

Objetivos específicos.

1. Determinar la frecuencia de bacteriemia por *S. aureus* y SARM entre pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada.

2. Estimar las tasas de incidencia de bacteriemia por *S. aureus* y SARM asociadas al uso de accesos vasculares.

3. Describir la asociación entre la bacteriemia por *S. aureus* y el tipo de acceso vascular.

4. Comprobar si entre los aislados sucesivos de *S. aureus* recuperados de episodios repetidos de bacteriemia y de bacteriemia persistente en un mismo paciente se produce un incremento de la CMI de la vancomicina.

Revisión Bibliográfica

I. REVISION BIBLIOGRAFICA

1.1 Generalidades

1.1.1 Enfermedad Renal Crónica Avanzada. Factores de riesgo asociados.

ERCA es un término genérico que define un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. La variabilidad de su expresión clínica obedece a la etiopatogenia, la estructura del riñón afectada (glomérulo, vasos, túbulos o intersticio renal), su severidad y el grado de progresión Se presenta asociada a cuatro patologías crónicas de alta prevalencia como son la diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica, y su prevalencia aumenta de forma progresiva con el envejecimiento (22% en mayores de 64 años y 40% en mayores de 80 años), y con otras enfermedades como la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial y la arterioesclerosis. En la práctica, muchos de estos pacientes son pluripatológicos y pacientes crónicos complejos (NFK/DOQI, 2006; Ibeas J *y col.*, 2017).

Toda afección, enfermedad o evento que dañe los riñones, puede causar la enfermedad renal. El daño renal puede ocurrir de manera súbita (agudo) o desarrollarse lentamente durante un largo período (crónico). La ERCA es una condición clínica cada vez más frecuente, que afecta a cerca del 10% de la población mundial. Suele ser progresiva y no presentar síntomas hasta etapas avanzadas, cuando su tratamiento (diálisis y trasplante de riñón) es ya altamente invasivo y costoso (Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Cuba, 2016).

1.1.2 Definición de Hemodiálisis.

La HD es un proceso mediante el cual se intercambian bidireccionalmente el agua y los solutos entre dos soluciones de diferente composición y que están separadas entre sí por una membrana semipermeable (Alvarado MG, 2014).

El término de diálisis es instaurado por el químico escocés Thomas Graham en 1854, tras revelar la forma elemental de aislar solutos *in vitro* usando membranas semipermeables. No es hasta 1914 en la Universidad de Medicina Johns Hopkins, Baltimore, Estados Unidos, que se

concibe el primer "riñón artificial"; y en 1924, en Alemania, se realizan por primera vez diálisis en humanos utilizando una membrana de celoidina a la cual se incorporó un prototipo de bomba de sangre para contrarrestar la resistencia del flujo sanguíneo arterial. A partir de ese momento se produce un vertiginoso desarrollo de técnicas extracorpóreas mejoradas, reconocidas como precursoras de los dializadores actuales. Finalmente, en 1966 se propone el concepto de AV a través de una FAV. Esta consiste en la unión quirúrgica de una arteria a una vena, preferentemente una de las más distales del brazo, y se considera el AV de preferencia para HD hasta el presente (Silva SD, 2016).

La HD es un método sustitutivo de la función renal, capaz de garantizar por varios años una adecuada calidad de vida a pacientes con insuficiencia renal crónica terminal. El número de años de supervivencia de estos pacientes podría elevarse hasta 20 y más cuando la HD se realiza con los requerimientos establecidos, lo cual es posible si el proceso se efectúa sin grandes desviaciones en los parámetros que determinan su calidad y con un riesgo mínimo atribuible a enfermedades adquiridas en la institución hospitalaria o por la ocurrencia de accidentes. (Estenoz G, y Álvarez M, 2011).

El tratamiento por HD, que mantiene con vida a los pacientes con ERCA es el paradigma de una tecnología "intermedia", ya que la enfermedad "per se" no puede ser curada, y a la luz de los conocimientos actuales muy difícilmente prevenida. Tan solo es posible mitigarla mediante la realización del tratamiento sustitutivo e iterado de HD durante muchos años o, en el mejor de los casos, mediante la realización del trasplante renal para los pacientes que tengan indicación o posibilidades de acceder al mismo, cuando resulta exitoso (Pérez-Oliva JF *y col.*, 2003).

El principio físico de la HD es el de interponer dos compartimentos líquidos, la sangre del paciente por un lado y el líquido del dializado por el otro, a través de una membrana semipermeable llamada filtro o dializador de fibra hueca, con poros microscópicos que hacen variable su eficacia). De esta forma, por diferencia de concentración, las toxinas sanguíneas (urea creatinina, potasio, etc.) pasan al líquido del dializado y los componentes del dializado (sodio, potasio, bicarbonato, minerales) pasan a la sangre, logrando un equilibrio

hidroelectrolítico y ácido-base entre los dos medios mediante difusión, adsorción y convección (Silva SD, 2016).

1.2. Accesos vasculares.

Los AV se definen como la instalación o cateterización venosa central, así como la inserción de un catéter dentro del espacio intravenoso, lo que se puede lograr por diferentes técnicas (Castro JE, 2014). En los pacientes con ERCA suponen una parte fundamental del proceso de HD. De ellos depende la adecuada eficacia y calidad de la diálisis y a ellos se asocian una gran parte de las complicaciones y la morbilidad/mortalidad en estos pacientes. Se clasifican en temporales o de corta duración y en permanentes tunelizados. Estos a su vez se subdividen, de acuerdo como se muestra en la Figura 1.1 (Aroca A y *col*., 2013).

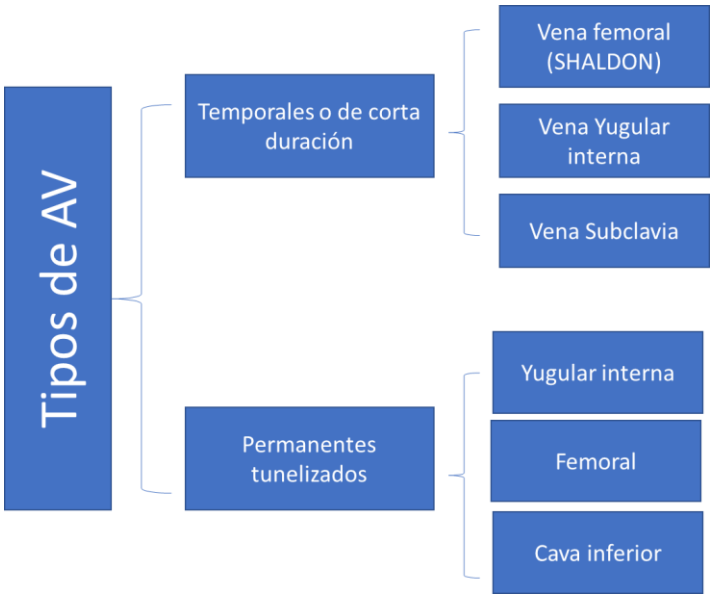


Figura 1.1 Tipos de accesos vasculares utilizados en hemodiálisis.

Fuente: Aroca A *y col.*, 2013.

Los AV normalmente se insertan en una vena del antebrazo o de la mano. El riesgo de bacteriemia con su uso es bajo (0,5 por 1000 días de catéter) (Lomas JM y Luque R, 2011). Los CVC son dispositivos de AV que termina en el corazón o en una gran vena del tórax. Dentro de estos últimos el catéter venoso central no tunelizado es el más usado; se inserta

percutáneamente en venas centrales (yugular interna, subclavia o femoral). Generalmente su longitud es superior a 8 cm. Suponen el 90% de las BRC (2,7 por 1000 días de catéter). La localización yugular aumenta el riesgo de infección, aunque presenta menores complicaciones mecánicas. La localización en subclavia se relaciona con menor riesgo de infección, aunque presenta más complicaciones como neumotórax, punción traqueal, punción arterial y lesión nerviosa periférica. La localización femoral se recomienda en niños pues en adultos presenta mayor riesgo de trombosis venosa profunda y complicaciones infecciosas (Manisha DD, 2016).

En cambio los *c*atéteres venosos centrales tunelizados implican la implantación quirúrgica. La porción tunelizada está en contacto con la piel y el anillo se sitúa en la salida, de manera que estimula el crecimiento del tejido circundante evitando la progresión de microorganismos. Se usan para proporcionar un AV en pacientes que requieren quimioterapia intravenosa prolongada, terapias de infusión domiciliaria o HD. El riesgo de bacteriemia con su uso es menor que la de los CVC (1, 6 por 1000 días de catéter) (Manisha DD, 2016).

El AV ideal es la FAV nativa pero si esta no fuera posible se recurre a una FAV protésica, que es la creación de un circuito arteriovenoso interno mediante la interposición de un material autólogo (vena safena del paciente) o heterólogo (habitualmente derivados plásticos de politetrafluoroetileno), respectivamente (Sociedad Española de Nefrología, 2004). Si ninguna de las dos alternativas fuera factibles se coloca un CVC. En paciente ancianos con elevada morbilidad asociada, el CVC se erige habitualmente como la única opción (Aroca A y *col*., 2013).

1.2.1. Patogenia de las bacteriemias asociadas a los AV.

La infección originada por catéter implica la colonización previa del mismo mediante la formación de biopelículas, la infección del punto de salida y su diseminación sanguínea. La infección puede originarse por las vías que se relacionan a continuación (Manisha DD, 2016):

1. De la superficie del catéter a través de la piel. Los microorganismos pueden acceder por capilaridad a través del túnel dérmico que queda alrededor del catéter hasta alcanzar la punta. Esta vía es la más frecuente.

2. De la luz del catéter a través de la conexión por una mala manipulación del mismo. Suponen el 10-50% de los casos de infección, siendo más frecuente en catéteres de larga duración en donde hay mayor manipulación de las conexiones.

3. Por diseminación hematógena. El paciente sufre una bacteriemia de cualquier origen que coloniza posteriormente el catéter utilizado.

4. Por contaminación de la infusión que se está utilizando. No es la vía más frecuente (<3%). Suele presentarse en brotes autolimitados causados por microorganismos poco habituales.

1.3 Métodos de diagnóstico microbiológico de Bacteriemia Relacionada a Catéter.

El método clásico para confirmar la BRC consiste en el aislamiento concomitante del mismo microorganismo en hemocultivos obtenidos por punción percutánea y por punción a través del AV. Para ello se proponen las variantes del método que se describen a continuación. (Lorente L, 2012; García P y *col.*, 2003).

1. Tiempo diferencial de positividad de los cultivos de muestras de sangre obtenidas de forma simultánea a través del catéter y por punción de vena periférica. De acuerdo con este método se considera BRC cuando la muestra de sangre obtenida a través de cualquiera de las luces del catéter muestra crecimiento por lo menos 120 minutos antes que el cultivo de la muestra de sangre obtenida al mismo tiempo pero por punción de una vena periférica.
2. Cultivo diferencial cuantitativo de hemocultivos extraídos a través del catéter y de forma percutánea. A través de este método se considera BRC cuando el recuento de unidades formadoras de la bacteria a partir de la muestra de sangre obtenida por el catéter es por lo menos cuatro veces mayor que el recuento del cultivo de la muestra de sangre obtenida de una vena periférica).
3. Métodos de diagnóstico no conservadores que incluyen la remoción del catéter. Este se considera un método semicuantitativo. Fue descrito por Maki y colaboradores en 1977 y se

entiende como el método de referencia para demostrar colonización del catéter. Consiste en hacer rodar un segmento de este (aproximadamente 5 cm del extremo distal) sobre una placa de agar sangre, cuatro veces hacia adelante y atrás, que se incuba durante 24 horas a 37° C. El desarrollo de 15 UFC o más constituye el criterio para informar colonización del catéter.

4. Hemocultivo cuantitativo. Consiste en la obtención de una muestra de sangre heparinizada por venopunción y, simultáneamente, una muestra de sangre heparinizada a través del catéter, además de que implica la realización de dos hemocultivos de sangre periférica.

Sobre la base del empleo de los diferentes métodos mencionados anteriormente, ante un paciente con cuadro clínico de sepsis y sin otro foco aparente de infección, es posible informar (Fariñas MC y *col.*, 2008):

Bacteriemia relacionada a catéter:

- si tras su retirada y cultivo de la punta de este se demuestra el aislamiento/crecimiento del mismo microorganismo (especie e idéntico antibiograma) en el hemocultivo extraído de una vena periférica y en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo de la punta del catéter.

- Cuando en ausencia del cultivo del catéter, se demuestra el aislamiento/crecimiento del mismo microorganismo en hemocultivos simultáneos cuantitativos de muestras extraídas a través de catéter y por venopunción (proporción superior ≥4:1).

- Bacteriemia no relacionada al catéter, cuando solo se obtiene crecimiento de hemocultivos a través de la vena periférica.

1.4. Infecciones por *S. aureus* en pacientes en HD.

Las infecciones producidas por *S. aureus* se han expandido a nivel global, debido a su resistencia a múltiples agentes antimicrobianos y por su alto grado de patogenicidad, llegando a constituirse en la bacteria que se aísla con mayor frecuencia entre las infecciones asociadas a la atención sanitaria. En pacientes sometidos a diálisis peritoneal y a HD es el principal microorganismo responsable de las infecciones del punto de inserción o de la tunelización del

catéter, provocando infecciones que pueden progresar hasta la peritonitis o pérdida del catéter, o hasta otros procesos infecciosos del AV, fistula, inmunidad disminuida y venopunciones para la diálisis (Fowler VG *y col*., 2005)

Los microorganismos responsables de una de las dos terceras partes de las BRC son bacterias Gram positivas y entre ellas *S. aureus* y los estafilococos coagulasa negativos son las más frecuentes. Debido a la elevada tasa de portadores de *S. aureus* en pacientes en HD (prevalencia del 30-60% en algunos centros) se observa para esta especie una mayor tasa de BRC respecto a otros grupos de pacientes con AV (Alvarado MG, 2014; Cruz CY, 2016).

La presentación de un paciente en HD con fiebre es uno de los hechos más frecuentes en la práctica clínica diaria. La bacteriemia persistente por SARM tiene una incidencia variable, entre el 15% - 50% de los casos según las series y poblaciones seleccionadas. (Chang FY *y col*., 2003). Estudios como los realizados en una unidad de Nefrología en España para demostrar que el mantenimiento de tasas bajas de BRC es posible con la aplicación estricta de un protocolo de cuidados de catéter tunelizado con un personal entrenado, registró valores de solo 0,24 eventos/1000 días-catéter, durante 8372 días (Albalate M *y col*., 2010).

La definición de bacteriemia persistente comprende la detección de hemocultivos positivos más allá de las 72 horas del episodio inicial, a pesar de la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado. La práctica de hemocultivos a las 72 horas del episodio inicial ha de ser una rutina en su manejo clínico y terapéutico, la bacteriemia persistente por SARM tiene una incidencia variable, entre el 15% - 50% de los casos según las series y poblaciones seleccionadas. La práctica de hemocultivos a las 72 horas del episodio inicial ha de ser una rutina en su manejo clínico y terapéutico (Chang FY *y col*., 2003).

La relevancia clínica de la bacteriemia y BRC por *S. aureus* y SARM es enorme y su incremento está en relación con el uso creciente de AV y su manipulación (Gudiol F *y col*., 2009).

1.5 Tratamiento de las bacteriemias por *S. aureus*.

El tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas al uso de AV está basado en su mayor parte en recomendaciones derivadas del estudio de series clínicas, sugerencias de expertos, guías clínicas y de un reducido número de estudios caso-control. No se dispone lamentablemente de ensayos clínicos aleatorizados que permitan efectuar recomendaciones sólidas para el manejo de sus complicaciones (Contreras L, y *col.* 2003).

En el Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por SARM publicado por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la estrategia de actuación depende de tres situaciones clínicas: que se trate de BRC, de bacteriemia persistente o de endocarditis infecciosa por SARM (Gudiol F *y col*., 2009). A continuación se profundiza en las recomendaciones para las dos primeras.

1. En los casos de BRC la indicación de retirada o mantenimiento del catéter son las mismas, independientemente de la sensibilidad del microorganismo a la meticilina.

La detección de una bacteriemia por *S. aureus*, incluido SARM, en un paciente portador de un catéter vascular de cualquier tipo, asociado a la existencia de signos inflamatorios en el lugar de su inserción, obliga a su retirada inmediata. Tres estudios prospectivos observacionales han comprobado que la retirada de CVC se asocia con una respuesta clínica más rápida y con una tasa inferior de recidivas (Gudiol F *y col*., 2009) El mantenimiento de un catéter vascular tunelizado o de un catéter de inserción quirúrgica causantes de una bacteriemia por SARM en pacientes en HD es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones (Fowler VG *y col*.; 2005) Por lo tanto, esta estrategia de tratamiento conservador únicamente deberá aplicarse a pacientes muy seleccionados.

En un paciente portador de catéteres vasculares con hemocultivos positivos a cocos Gram positivos ha de valorarse el inicio de una pauta de tratamiento antibiótico sistémico como, vancomicina a dosis de 30 mg/kg de peso/día, una cobertura amplia para SARM o *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) (Mermel LA, *y col*., 2001). La sensibilidad a la vancomicina de SARM es un factor importante en el pronóstico de la bacteriemia y debe tenerse en cuenta junto con la respuesta clínica (Sakoulas G *y col*., 2004; Soriano A, *y col.,* 2008).

2. En los pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, tanto sensible como resistente a la meticilina, la persistencia de hemocultivos positivos a pesar de haber instaurado un tratamiento de antibiótico adecuado es un hecho relativamente frecuente, especialmente si se compara con la bacteriemia causada por otros microorganismos. Algunos autores han observado que la bacteriemia persistente es más frecuente cuando la etiología es SARM, que cuando se trata de SASM Una vez documentado que el paciente tiene una bacteriemia persistente, el clínico debe:

a) Retirar el catéter vascular, en el caso de que se trate de una BRC, como ya se comentó anteriormente.

b) Descartar la endocarditis mediante anamnesis y exploración física, así´ como mediante la realización de una ecocardiografía, aunque esto es motivo de discusión en la bibliografía.

c) Realizar una exploración clínica completa para detectar síntomas o signos clínicos indicativos de metástasis sépticas (artritis, osteomielitis, endoftalmitis, abscesos esplénicos, etc.) y, en caso de sospecha de complicaciones, practicar las exploraciones complementarias necesarias para confirmar el diagnóstico.

La vancomicina es el antibiótico más utilizado en el tratamiento de la bacteriemia por SARM, por lo que la inmensa mayoría de pacientes con bacteriemia persistente se favorecen con esta droga para el cual es necesario plantearse la modificación del tratamiento y las opciones son:

- mejorar la dosificación de la vancomicina para alcanzar una concentración plasmática en el valle por encima de 15 mg/ml;
- asociar un segundo antibiótico con actividad frente a SARM, o
- cambiar a un antibiótico alternativo.

La sensibilidad a la vancomicina de SARM es un factor importante en el pronóstico de la bacteriemia y debe tenerse en cuenta junto con la respuesta clínica. En los pacientes sin fiebre y con situación clínica estable transcurridas las primeras 24–48h tras el inicio del tratamiento antibiótico y la retirada del catéter, podría recomendarse continuar el tratamiento inicial con glucopéptido, independientemente de la CMI Dado el caso de que la respuesta clínica inicial no sea tan clara favorablemente, aunque no hay estudios controlados, parece razonable utilizar antibióticos alternativos a los glucopéptido en la bacteriemia de catéter causada por cepas de

SARM con sensibilidad reducida a la vancomicina (CMI >1 mg/l). A la luz de la información disponible, la daptomicina y el linezolid son los candidatos principales a considerar.

Material y Métodos

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño general del estudio.

Se realizó un estudio prospectivo transversal para la descripción de los episodios de bacteriemia por *S. aureus* en pacientes con ERCA en la Unidad de HD del Hospital ¨General Freyre de Andrade¨ entre Mayo 2017 -Febrero 2018. Este se llevó a cabo de manera conjunta con el Departamento de Bacteriología-Micología del Instituto ¨Pedro Kouri¨ (IPK).

El universo estuvo constituido por el total de pacientes con ERCA atendidos durante el período en el servicio de HD de dicho hospital. De cada uno de ellos se recogió información acerca de:

- Tipo de AV implantado: catéter temporal, catéter centrovenoso tunelizado (catéter permanente) o FAV.

- Tiempo de uso del AV: días de uso del dispositivo en el marco del período definido para la investigación.

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 (Aroca A y *col*., 2013). Esta condición la certificó el personal médico del servicio a cargo de la atención específica de cada paciente, al inicio de cada sesión de diálisis.

De todos los pacientes que en el período de estudio desarrollaron un episodio sugerente de bacteriemia se obtuvieron muestras de sangre para su confirmación. Aquellas a los que se les retirara el catéter se propuso la realización de dos hemocultivos cualitativos de muestras de sangre venosa (10 mL c/u) obtenidas de sitios diferentes y el cultivo de la punta del catéter retirado empleado la técnica semicuantitativa de Maki (Maki DG y *col.*, 1977; Lalueza A, 2008). Así mismo, para los pacientes con sospecha de bacteriemia a los que no se les retirara el catéter, la realización de hemocultivos cualitativos y cuantitativos a partir de una muestra de sangre obtenida a través del AV y (10 mL) de una muestra conseguida a través de punción

venosa (PV) (10 mL); cualitativo y cuantitativo para ambas muestras. El algoritmo general se presenta en la Figura 2.1.

Las muestras se colectaron siempre antes de administrar tratamiento antimicrobiano al paciente. Estas fueron obtenidas por el personal de enfermería del servicio de HD del hospital y transportadas de inmediato al laboratorio de Microbiología.

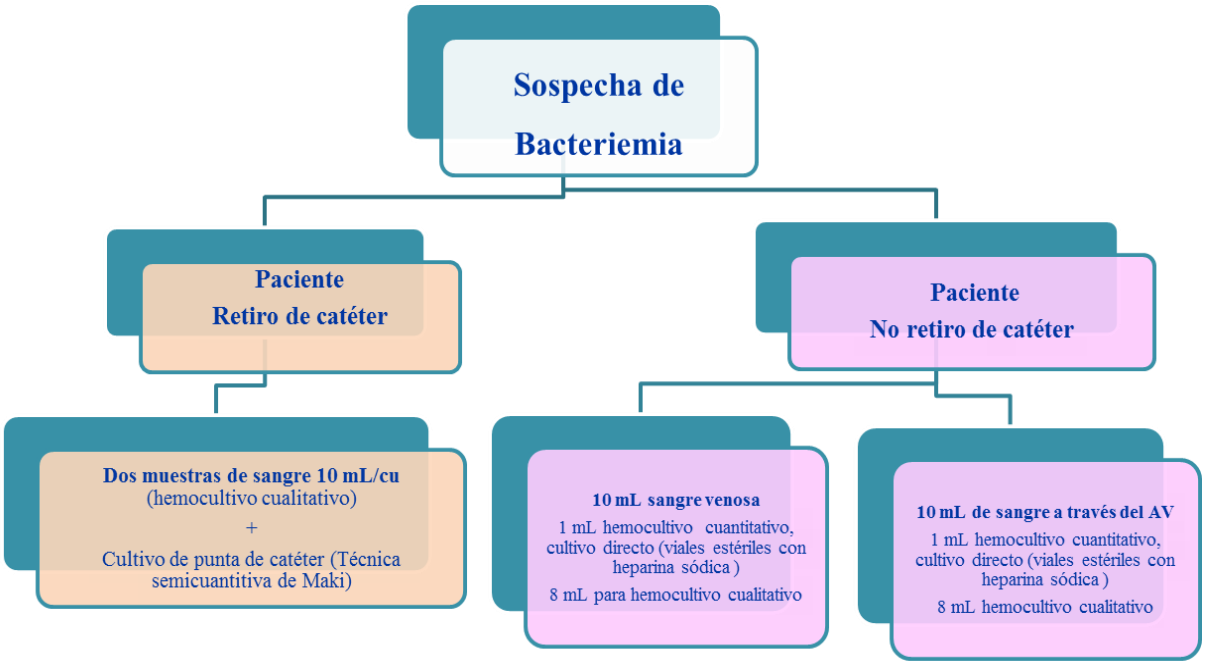


Figura 2.1 Algoritmo de toma y procesamiento de las muestras para el diagnóstico de bacteriemia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada, Hospital "General Freyre de Andrade", 2017-2018.

2.2 Procesamiento de las muestras de sangre para hemocultivo.

El procesamiento de las muestras de sangre se realizó en el laboratorio de Microbiología del hospital. Para los hemocultivos cualitativos se empleó el método. Se utilizaron frascos de hemocultivos aerobio (HemoCen, Cuba). En cada frasco se colocaron 8 mL de sangre para mantener una razón 1:10 y estos se incubaron a 35 - 37 ºC en atmósfera de aerobiosis, de 18 a 24 horas. Se realizaron resiembras a las 24 h, 48 h y a los 7 días sobre placas de agar

sangre, las que se incubaron nuevamente en las mismas condiciones por 18 a 24 horas y se inspeccionaron para la detección de colonias sugerentes de *S. aureus* (Velasco J y *col*., 2011).

Para los hemocultivos cuantitativos, 1 mL de sangre obtenida por PV y AV se colocaron en el momento de la toma de las muestras en viales plásticos estériles (un vial en cada caso) conteniendo una gota (30 µL) de heparina sódica (Liorlad, 5000 UI/mL). En el laboratorio de Microbiología las muestras se diseminaron sobre una placa de agar sangre, empleando espátula de Drigalski, y se incubaron por 24 h, al cabo de las cuales se inspeccionaron para la detección de colonias sugerentes de *S. aureus* (Velasco J *y col*., 2011).

2.2.1 Cultivo de punta de catéter.

Para los pacientes con sospecha de bacteriemia a los que se les retirara el catéter se concibió el cultivo de la punta de este empleado la técnica semicuantitativa de Maki, como ya se comentó anteriormente. De acuerdo con este procedimiento, el catéter se siembra por rodamiento sobre placas de agar sangre y agar chocolate, que se incuban a 35-37 ºC en microaerofilia y se inspeccionan a las 24 y 48 h para proceder al conteo de unidades formadoras de colonias (UFC). Para la interpretación de los resultados se propuso el siguiente criterio: cultivo positivo aquel para el que se observan 15 UFC o más (Maki DG y *col.*, 1977*).*

2.3 Identificación como *S. aureus* de los aislados recuperados a partir del procesamiento de las muestras.

Los cultivos a partir de los cuales se obtuvieron colonias sugerentes de *Staphylococcus* (color gris amarillo o blanco crema, de 3 a 4 mm de diámetro, rodeadas por zonas claras de hemólisis de aproximadamente 1 cm de diámetro, que microscópicamente se apreciaron como cocos en racimos Gram positivos) se identificaron siguiendo la metodología convencional, a través de las pruebas: catalasa, coagulasa en tubo y el test rápido de aglutinación de partículas látex (RapiLat- STAF de E.P.B "Carlos J. Finlay") (Brooks GF *y col*., 2010).

A los aislados recuperados de diferentes muestras de un mismo paciente se les asignó número en orden consecutivo y se antepuso el código de identificación del paciente. Estos se conservaron en caldo triptona soya con glicerol al 15% en congelación (-20 °C) para el estudio

de la susceptibilidad a cefoxitina y vancomicina como se describe más adelante y para su traslado posterior al IPK.

2.4 Informe de bacteriemia y bacteriemia relacionada o no al uso de catéter.

Se consideraron los siguientes criterios (Bouza E y *col.*, 2004):

Bacteriemia confirmada para *S. aureus* - Todo caso sugerente para el que se obtuvo crecimiento de la bacteria a partir de al menos uno de los hemocultivos cualitativos.

Bacteriemia no confirmada para *S. aureus* - Todo caso sugerente para el que no se obtuvo crecimiento de la bacteria a partir de ninguno de los hemocultivos cualitativos, aunque se obtuvieran resultados positivos para el cultivo de punta de catéter.

Bacteriemia confirmada para *S. aureus* relacionada al catéter - Todo caso sugerente para el que se obtuvieron cultivos cuantitativos positivos simultáneos de sangre obtenida a través del catéter y por venopunción (con una razón $\geq$ 4:1) y hemocultivos cualitativos positivos en ambos casos.

Cuando los cultivos cualitativos y cuantitativos mostraron resultados discordantes se mantuvo el informe de bacteriemia, pero esta no se relacionó al catéter.

Bacteriemia confirmada para *S. aureus* incorrectamente estudiada - Todo caso para el que no se contó con los resultados de los hemocultivos (cualitativo y cuantitativo) de vena periférica (VP).

Colonización de AV por *S. aureus* - Todo caso para el que se obtuvo crecimiento de *S. aureus* 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.

2.5 Estudio de la susceptibilidad a los antimicrobianos

En el laboratorio de Microbiología del hospital se investigó la resistencia a meticilina de todos los aislados identificados como *S. aureus*, a través de la técnica de difusión en discos, empleando discos de cefoxitina (30 μg) y siguiendo las recomendaciones del CLSI 2017. La susceptibilidad a la vancomicina se estudió por el método de la determinación de la CMI,

empleando tiras de E-TEST (AB Biodisk, Suecia) (CLSI, 2017). Como control se incluyó en ambas pruebas la cepa de referencia ATCC *S. aureus* 25923.

2.5.1 Confirmación de la identificación de los aislados informados como *S. aureus* resistentes a meticilina.

La resistencia a meticilina informada por el hospital se confirmó en el IPK a través del método de microdilución en caldo para la determinación de la CMI para oxacilina, siguiendo el procedimiento descrito por el CLSI 2017.

Se utilizaron placas de microdilución estériles y apirogénicas, de 96 pocillos y de fondo U. Se prepararon 25 mL de una solución madre de oxacillina en agua destilada estéril, a una concentración de 1 280 µg/mL, partiendo de una droga con 928 µg/mg de potencia. Para el cálculo de la cantidad de droga se utilizó la siguiente fórmula:

$$m = V \times [\ ] / P$$

Donde:

m: cantidad que se debe pesar de la droga (mg)

V: volumen que se desea preparar de la solución madre (mL)

[ ]: Concentración a la que debe quedar la droga en la solución madre (µg/mL)

P: potencia de la droga (µg/mg)

$$m = 25\ mL \times 1280\ \mu g/mL / 928\ \mu g/mg$$

$$= 34,48\ mg = 0,034\ g$$

La solución así preparada se distribuyó en alícuotas de 5 mL que se conservaron a - 20 ^{0}C. Para el recubrimiento de las placas de microdilución se siguió el procedimiento que se describe a continuación, que permite la obtención de 10 placas.

- Se removió un vial del antimicrobiano de la conservación (-20 ^{0}C).
- Se calculó el volumen necesario para preparar 10 mL de la primera dilución de la droga a colocar en la placa de microdilución, considerando un intervalo de concentración de la oxacilina entre 512 y 0,5 µg/mL.

$$\mathbf{1\ 280\ \mu g/mL \times V_1 = 512\ \mu g/mL \times 10\ mL}$$

$$\mathbf{V_1 = 4mL}$$

- Se colocó el volumen antes calculado (4 mL) en un balón volumétrico y se llevó hasta 10 mL con caldo Müller Hinton (MH) suplementado con NaCl al 2%.
- Se prepararon 12 tubos estériles de 15 mL.
- A partir del segundo tubo se añadieron 5 mL de Caldo MH + NaCl al 2%.
- Al primer tubo se añadieron los 10 mL de la dilución del antimicrobiano preparada previamente en el volumétrico.
- Se transfirieron 5 mL del primer tubo al segundo; 5 mL de este al tercero y proceder así sucesivamente, hasta llegar al tubo 11.
- Se reservó el tubo 12 para emplear como control de crecimiento (medio sin antimicrobiano).
- Se volcó el contenido del tubo 12 sobre la tapa de una placa petri o "comedero" estéril y con una pipeta multicanal (ocho canales) se cargó 50 µL para llenar la columna 12 de 10 placas de microdilución que se sensibilizaron con la droga.
- Se procedió de la misma forma para cada una de las diluciones del antimicrobiano (de la 11 a la 1) en las columnas correspondientes.
- Se taparon las placas con plástico autoadhesivo y se almacenaron a -20 ^{0}C hasta su uso.

En cada placa se estudiaron simultáneamente hasta ocho aislamientos, incluyendo la cepa de referencia (*S. aureus* ATCC 29213). Los inóculos de cada aislamiento se prepararon directamente a partir de una colonia de un cultivo de 18-24 horas en solución salina estéril. Se ajustó la concentración a 5×10^4 UFC/mL, equivalente al tubo 0,5 de la Escala de Mac Farland.

Se prepararon ocho tubos conteniendo 4,95 mL de caldo MH suplementado con NaCl al 2% (identificando cada tubo con un aislamiento en estudio). De las suspensiones antes preparadas se tomarán 50 µL y se añadieron al tubo correspondiente (dilución 1/100).

Para la inoculación de las placas de microdilución se volcó el contenido del primer tubo en una tapa de placa petri y se tomó 50 µL con una pipeta multicanal; estos se descargaron en la

placa de microdilución, en la hilera correspondiente al aislamiento en cuestión. Las placas de microdilución se incubaron a 30 ^{0}C y se realizó la lectura a las 24 h, de forma visual. Tras la inoculación de las placas el intervalo de diluciones quedó de la forma que se muestra en la Figura 2.2

Justo antes de proceder a la incubación se realizó un control de inóculo a partir del pocillo 12 (control de crecimiento) para algunos de los aislados en estudio (al azar). Para esto se tomaron 10 µL y se diluyeron en 10 mL de solución salina estéril, se transfirieron 100 µL a una placa de agar MH y con una espátula de vidrio se expandió el inóculo. Se incubo a 35 ^{0}C por 24 h, al término de las cuales el conteo debió oscilar entre 10 y 50 colonias.

Concentración de oxacilina (µg/mL) *

Tubos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[ ]	**256**	**128**	**64**	**32**	**16**	**8**	**4**	**2**	**1**	**0,5**	**0,25**	**CC**
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

Figura 2.2 Esquema de una placa de oxacilina utilizada para la determinación de la concentración mínima inhibitoria de la droga frente a aislados de *S. aureus* responsables de bacteriemia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada, Hospital "General Freyre de Andrade" 2017-2018.

* Los números al inicio de cada columna significan la concentración de oxacilina que se añade en cada fila.

A-G - cada fila se corresponde con un aislamiento en estudio.

H - Cepa control, *S. aureus* ATCC 29213.

CC - Control de crecimiento (caldo MH sin droga).

[ ] - Concentración del antibiótico µg/mL

Se informaron los valores de CMI siguiendo el criterio del CLSI (2017), de acuerdo con el cual se consideró SARM a todo aislado con una CMI > 4 µg/mL para oxacilina (CLSI, 2017).

2.5.2 Determinación de la CMI de vancomicina.

Se determinó la CMI de vancomicina para los aislados de *S. aureus* recuperados de episodios repetidos de bacteriemia y bacteriemia persistente en un mismo paciente. Se siguió la misma rutina descrita anteriormente para la oxacilina. Tras la inoculación de las placas el intervalo de diluciones quedó de la forma que se muestra en la Figura 2.3.

Concentración de vancomicina (µg/mL) *

Tubos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[ ]	**128**	**64**	**32**	**16**	**8**	**4**	**2**	**1**	**0,5**	**0,25**	**0,125**	**CC**
A												
B												
C												
D												
E												
F												
G												
H												

Figura 2.3. Esquema de una placa de vancomicina utilizada para la determinación de la concentración mínima inhibitoria de la droga frente a aislados de *S. aureus* responsables de bacteriemia en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada, Hospital "General Freyre de Andrade" 2017-2018.

* Los números al inicio de cada columna significan la concentración de vancomicina que se añade en cada fila.

A-G - cada fila se corresponde con un aislamiento en estudio.

H - cepa control, *S. aureus* ATCC 29213.

CC - Control de crecimiento (caldo MH sin droga).

[ ] - Concentración del antibiótico µg/mL

Para esto, brevemente se preparó una solución madre de vancomicina, en agua destilada estéril, a una concentración de 1280 µg/mL, partiendo de una droga con 1 101 µg/mg de potencia (110.1%).

$$\mathbf{m = V \times [\ ] / P}$$

$$\mathbf{m = 25\ mL \times 1280\ \mu g/mL / 1067,97\ \mu g/mg = 29,96\ mg = 0,029\ g}$$

Se calculó el volumen necesario de la solución madre para preparar 10 mL de la primera dilución de vancomicina a colocar en la placa de microdilución.

$$\mathbf{1280\ \mu g/mL \times V_1 = 256\ \mu g/mL \times 10\ mL}$$

$$\mathbf{V_1 = 2\ mL}$$

Las placas de microdilución se inocularon de la misma manera descrita para la oxacilina y se incubaron a 37 °C por 24 h, tras las cuales se realizó la lectura, de forma visual.

Se informaron los valores de CMI siguiendo los criterios del CLSI (2017), de acuerdo con los cuales se consideran aislamientos de *S. aureus* con susceptibilidades disminuidas y resistentes, aquellos para los que se demuestren valores de CMI para vancomicina entre 8 y 16 µg/mL y $\geq$32 µg/mL, respectivamente.

2.6 Análisis e informe de los resultados

El número total de pacientes con sospecha clínica de bacteriemia durante el período se infirió a partir del número de pacientes de los cuales se obtuvieron muestras de sangre para hemocultivo. Cada paciente se contó una única vez, independientemente de que en el período desarrollara episodios subsecuentes de sospecha clínica de bacteriemia.

Para el informe del total de bacteriemias confirmadas en el período y los agentes etiológicos implicados se obtuvieron los datos de los libros registros del laboratorio de Microbiología del hospital. Estas determinaciones no constituyeron objetivos específicos de la investigación, pero resultaron necesarios para el cálculo posterior de las frecuencias de bacteriemias por *S. aureus* y por SARM, que en última instancia son responsabilidad directa de la autora de este estudio, quien se desempeña como Jefa del laboratorio de Microbiología.

En los casos en que se demostró bacteriemia por *S. aureus* se consideraron como:

Bacteriemia persistente: aquella en la que para para un mismo paciente se detectaron hemocultivos positivos para *S. aureus* más allá de las 72 horas del episodio inicial de manifestaciones clínicas de bacteriemia, a pesar de la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado.

Bacteriemia a repetición cuando se demostraron hemocultivos positivos para *S. aureus* en otro episodio diferente de manifestaciones de bacteriemia en un mismo paciente. (Cisnero JM y *col*., 2007; Sociedad Española Nefrología 2009; González C y *col*., 2011).

Se calculó la tasa o densidad de incidencia de la bacteriemia por *S. aureus* y SARM asociada al uso del AV (bacteriemia relaciona al catéter) mediante el cociente entre el número de bacteriemias asociadas al uso del dispositivo (catéter) y la suma total de los días de exposición a este, multiplicado por 1000. Este cálculo se realizó considerando solamente el primer episodio de bacteriemias diagnosticado para un mismo paciente.

Número de bacteriemia por *S. aureus*/número total de días catéter x 1000

Número de bacteriemia por SARM/número total de días catéter x 1000

En el cociente anterior el número total de días catéter (pacientes-días de exposición a accesos vasculares) se determinó a través de la suma de los días de uso de los dispositivos de todos los pacientes del universo de estudio en el marco del período definido para la investigación.

Usando el mismo cociente se infirió la incidencia de bacteriemias totales entre pacientes con ERCA en la Unidad de Hemodiálisis del Hospital ¨General Freyre de Andrade¨, sumando al número de bacteriemia por *S. aureus* el número de bacteriemias debidas a otras bacterias. Este dato se obtuvo de la vigilancia prospectiva diaria del laboratorio de Microbiología del hospital.

Número de bacteriemia por *S. aureus* + Número de bacteriemias por otras bacterias /número total de días catéter x 1000

Para la interpretación de los resultados se utilizaron los criterios propuestos por Beathard GA y Urbanes A, 2008, de acuerdo con los cuales una tasa de incidencia <1/1000 días-catéter se considera Excelente, entre 1 y 2 Buena, entre 3 y 4 Regular, entre 6 y 7 Mala y Muy Mala si el valor es superior a 7 eventos/1000 días-catéter.

Se describió además la asociación entre la bacteriemia por *S. aureus* y el tipo de dispositivo utilizado para el AV y el tiempo de uso de este.

2.7 Consideraciones éticas

El estudio se incluyó en el Proyecto ¨Vigilancia de la resistencia a antimicrobianos de aislados de *Staphylococcus aureus* responsables de infecciones en hospitales cubanos¨, presentado por el Departamento de Bacteriología-Micología del IPK a la convocatoria de proyectos institucionales del 2017. Fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del IPK con código: CEI-IPK 47-17 y por el Consejo Científico y el Comité de Ética del Hospital¨ General Freyre de Andrade¨.

Los procedimientos en el laboratorio de Microbiología del hospital y en el IPK se realizaron cumpliendo con las regulaciones y normas correspondientes al nivel de seguridad biológica II, según establece la Resolución No. 103 del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente del 2002, pues *S. aureus* pertenece al grupo de agentes biológicos con riesgo individual moderado y comunitario limitado (Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, Cuba, 2006).

El manejo de la información clínica de cada paciente incluido en el estudio fue confidencial. No se requirió de ellos un consentimiento informado adicional pues el estudio se enmarcó en el algoritmo de diagnóstico que se sigue en el hospital, para lo cual cada paciente da su anuencia al ser incluido en el programa de HD.

Los resultados de la caracterización de cada aislado de *S. aureus* atendiendo a la susceptibilidad a los antimicrobianos se informó oportunamente al personal médico del servicio de HD a cargo de la atención específica de cada paciente porque estos constituyeron datos útiles para el tratamiento.

Resultados

III. RESULTADOS

Entre Mayo 2017 y Febrero 2018 recibieron atención en la Unidad de HD del hospital ¨General Freyre de Andrade¨ 64 pacientes con ERCA; 14 de ellos fallecieron en el transcurso del estudio. De acuerdo con la vigilancia prospectiva diaria de los resultados de los hemocultivos del laboratorio de Microbiología se diagnosticaron 27 bacteriemias entre 41 casos con sospecha clínica certificada por el personal médico de la unidad al inicio de cada sesión de diálisis (Tabla 3.1). Los agentes etiológicos notificados fueron: *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* spp, *Alcaligenes faecalis*, *Klebsiella pnuemoniae*, *Pantoea aglomerans*, *Citrobacter* spp, *Enterobacter cloacae* y *Hafnia alvei*.

Tabla 3.1 Frecuencia de bacteriemia por *S. aureus* y bacteriemia por SARM entre pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade¨, Mayo 2017-Febrero 2018.

Número de pacientes:	
atendidos en el Servicio de Hemodiálisis	64
con sospecha clínica de bacteriemia	41
que desarrollaron bacteriemias[1]	27
Número/frecuencia de pacientes que desarrollaron:	
bacteriemias por *S. aureus*	17 / 63%
bacteriemias por *S. aureus* resistentes a meticilina	16[2 y 3] / 59,2%

[1] Informadas por el laboratorio de Microbiología del hospital para el período de estudio.

[2] Para una se demostró además infección por *Enteroccoccus* spp.

[3] Para una se demostró coinfección por *S. aureus* resistente y sensible a oxacilina.

S. aureus se demostró como agente etiológico en 17 de las bacteriemias y en 16 de ellas se notificó SARM atendiendo a los resultados de la determinación de la CMI (Tabla 3.2). En una de las bacteriemias (caso 17) el agente etiológico fue un SASM y en una de las informadas como debidas a SARM se obtuvieron conjuntamente aislados con CMI para oxacilina ≤ 2 μg/mL y ≥ 4 μg/mL (caso 5) por lo que se consideró una infección mixta por SARM y SASM. El 63 y 59,2% de las bacteriemias informadas en la unidad de HD en el período de

estudio se debieron entonces a *S. aureus* y SARM, respectivamente (Tabla 3.1). En uno de los casos de bacteriemia por SARM se demostró coinfección con *Enteroccoccus* spp.

Tabla 3.2 Concentración mínima inhibitoria de oxacilina para los aislados recuperados en los 17 casos de bacteriemia por *S. aureus* entre pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade¨, Mayo 2017-Febrero 2018.

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**

* Coinfección con *Enterococcus* spp

SARM - *S. aureus* resistente a meticillina **SASM** - *S. aureus* sensible a meticillina

Sensibilidad a oxacillina - CMI ≤ 2 µg/mL y Resistencia a oxacillina - CMI ≥ 4 µg/mL

En función de los resultados de los cultivos cuantitativos simultáneos de sangre obtenida a través del catéter y por PV (con una razón ≥ 4:1) y de los hemocultivos cualitativos, nueve de las 17 bacteriemias demostradas para *S. aureus* durante un primer episodio se consideraron como BRC; de ellas, ocho se notificaron como debidas a SARM (Tabla 3.3).

Tabla 3.3 Bacteriemias por *S. aureus* y SARM relacionadas al uso de accesos vasculares, durante el primer episodio de bacteriemia demostrado para los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade, Mayo 2017 -Febrero 2018.

Bacteriemias por *S. aureus*	**Número**
Total	17
Relacionadas al uso del acceso vascular	9*
No relacionadas al 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.

Otras cuatro bacteriemias se informaron no relacionadas al uso de los accesos vasculares y en otros cuatro casos fue imposible concluir la asociación porque una de ellas se estudió incorrectamente (no se tomaron muestras de VP para la realización de los hemocultivos cualitativo y cuantitativo); para las otras tres, ambos cultivos mostraron resultados discordantes. Como en ningún caso con sospecha de bacteriemia el personal médico del servicio de HD indicó la retirara del catéter, el cultivo de la punta de este, empleado la técnica semicuantitativa de Maki, no se hizo necesario durante el estudio. En congruencia no se demostró ningún caso de colonización del AV por *S. aureus* (Tabla 3.3).

Tras conocer el número de bacteriemias diagnosticadas durante un primer episodio para un mismo paciente se procedió entonces al cálculo de la incidencia de estas por *S. aureus* y por SARM, como se describió en el capítulo Materiales y Métodos. 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 la mayoría de los pacientes (34) se mantuvieron recibiendo los servicios de la unidad de HD todo ese tiempo (10 336 días de catéter), 16 se incorporaron (1 699 días de catéter) y 14 fallecieron (1 413 días de catéter) en el curso de la investigación (Tabla 3.4 y Anexo 1). De este modo, retomando el número de bacteriemias demostradas para *S. aureus* y SARM, las tasas de incidencia fueron de 0,66 y 0,59 por 1 000 catéter-días, respectivamente.

Tabla 3.4 Tasa de incidencia de bacteriemia por *S. aureus* y bacteriemia por SARM asociada al uso de acceso vascular, entre pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade, Mayo 2017-Febrero 2018.

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 al uso de catéter	
bacteriemias por *S. aureus*	9
bacteriemias por *S. aureus* resistentes a meticilina	8
Tasa de bacteriemia por *S. aureus* asociada al uso de catéter	0,66
Tasa de bacteriemia por SARM asociada al uso de catéter	0,59

De acuerdo con la vigilancia prospectiva diaria de los resultados de los hemocultivos del laboratorio de Microbiología se conoció que seis de las 10 bacteriemias informadas en el período debidas a otras bacterias diferentes de *S. aureus* (del total de 27 comentadas al inicio de este capítulo) se demostraron también asociadas al uso de AV o BRC. En función de este dato sumaron 15 las bacteriemias asociadas al uso de AV y esto condujo a inferir una tasa **de incidencia de bacteriemias totales de 1,1 por 1 000 catéter-días** entre pacientes con ERCA en la Unidad de HD del hospital.

En la Tabla 3.5 se muestra el número de aislados de *S. aureus* por episodios de bacteriemia. En seis de los casos se demostró bacteriemia a repetición pues los pacientes desarrollaron un segundo episodio (casos 3, 5, 11, 13, 14 y 17) y solo uno de ellos un tercero (caso 5). Entre los 17 episodios primarios de bacteriemia se informaron ocho persistencias (casos 2- 6 y 13- 15) y una entre los segundos episodios (caso 5). La persistencia no se demostró en el único tercer episodio de bacteriemia.

Tabla 3.5 Bacteriemia relacionada a catéter, episodios de bacteriemia y número de aislados *S. aureus* recuperados por pacientes (n=17), Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade¨, Mayo 2017-Febrero 2018.

Caso de bacteriemia		**Número de aislados por episodios de bacteriemia**							**Total**
	1ero	**Persistencia**	**BRC**	**2do**	**Persistencia**	**BRC**	**3ero**	**Persistencia**	
1	2	-		-	-		-	-	2
2	**4**	3	**X**	-	-		-	-	7
3	**4**	2	**X**	2	-		-	-	8
4	**4**	3	**X**	-	-		-	-	7
5[1]	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[2]	**4**	-	**X**	2	-		-	-	6
Total	**71**			**22**			**2**		**95**

BRC - Bacteriemia relacionada a catéter

[1] Caso para el que la bacteriemia se debió conjuntamente a SARM y SASM

[2] BRC por SASM

En la Tabla 3.5 es posible observar que otras dos BRC se informaron en el transcurso de los segundos episodios (caso 11 y 14); una ellas solo durante el segundo (caso 11). De este modo sumaron 12 las BRC y estas se presentaron en 10 casos. Tres de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por *S. aureus* fallecieron durante el transcurso del estudio, del total de 14 anunciados al inicio de este capítulo. Uno de los fallecidos desarrolló BRC pero esta no se asoció a la causa de muerte, la que se informó como debida a un padecimiento cardiovascular. Para el segundo, en el que la bacteriemia no se asoció al AV, la causa de muerte fue una neoplasia uterina. En cambio en el tercer caso que si falleció por un shock séptico, no se demostró BRC aunque si bacteriemia persistente.

Finalmente, sumaron 95 los aislados de *S. aureus* recuperados: 71 durante los primeros episodios de bacteriemia/persistencia, 22 durante los segundos episodios de bacteriemia/persistencia, y dos recuperados en un tercer episodio. El número de estos para cada caso varió en correspondencia con el número de hemocultivos positivos (cualitativos y cuantitativos de VP y AV).

Nótese en la Tabla 3.5 que lógicamente a partir de aquellos en los que se constataron bacteriemias persistentes y un segundo y tercer episodio de bacteriemia se recuperaron un mayor número de aislados (entre 6 y 11). Así mismo, es evidente la correspondencia entre los que se informan como BRC y aquellos con cuatro aislados durante el primer y segundo episodio. El caso 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 al AV y fueron producidas al mismo tiempo por aislados de SARM y SASM.

En la Tabla 3.6 se resume el tipo de AV y tiempo de uso de este 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 en uso 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 (caso 2 y 4, ambos con AV temporales implantados en ese momento). En cambio, para los dos casos con AV permanente (caso 3 y 14) esa transición no

fue posible porque los pacientes mostraban desgaste del capital venoso periférico. Para los casos 6, 10, 11, 15, 16 y 17 los paciente tenía implantado un AV temporal (por 97, 11, 95, 19, 29 y 89 días, respectivamente) al momento del diagnóstico; todos ellos estaban a la espera del implante de una FAV.

Tabla 3.6 Tipo de acceso vascular y tiempo de uso en el momento de la confirmación de bacteriemia por *S. aureus* relacionada a catéter (n=10) en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade¨, Mayo 2017-Febrero 2018.

Caso de BRC	Tipo de AV	Tiempo de uso (días)	Observaciones
Bacteriemia relacionada a catéter en el 1er 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 1er y 2do 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 a catéter en el 2do episodio			
11[4]	Catéter temporal	89	BRC en el 2do episodio No aplica para FAV

BRC - Bacteriemia relacionada a catéter; AV- Acceso vascular; FAV - Fístula arteriovenosa

En la Tabla 3.7 se muestran los valores de CMI de vancomicina obtenida para cada uno de los aislados recuperados (95 aislados) en los 17 casos de bacteriemia por *S. aureus* y en la Figura 4.1 se resume el número de aislados con CMI de 1 y 2 μg/mL. De este modo se cuantificaron

59 con una CMI de 2 μg/mL y 36 con una CMI de 1 μg/mL para un 62,1 y 37,9%, respectivamente.

Tabla 3.7 Concentración mínima inhibitoria de vancomicina para cada uno de los aislados recuperados en los 17 casos de bacteriemia por *S. aureus* entre pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade¨, Mayo 2017-Febrero 2018.

No. caso	CMI de vancomicina (μg/mL) para cada aislado											BR/BP
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
1	1	1										
2	1	1	1	1	1	1	1					x
3	2	2	2	2	2	2	2	2				x
4	2	2	2	1	2	2	2					x
5	2	2	2	1	1	1	2	2	1	2	2	x
6	2	2	2	1	2	2						x
7	1	1										
8	1	2										
9	2	1										
10	2	2	1	1								
11	2	1	2	1	1	1	2					x
12	1	1	2									
13	2	2	2	2	2	2						x
14	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		x
15	2	1	1	2	2	2	2	2				x
16	1	1	2	1								
17	2	1	1	2	1	1						x

BR/BP - Bacteriemia a repetición y bacteriemia persistente

Para todos los aislados de *S. aureus* se registraron valores altos de CMI de vancomicina (1 y 2 μg/mL), aunque dentro de los límites de sensibilidad (Tabla 3.7). De manera general no se comprobó un incremento de la CMI para los aislados obtenidos de manera sucesiva en los distintos episodios de bacteriemia y en las persistencias de estos (casos 2-6, 11, 13-15 y 17).

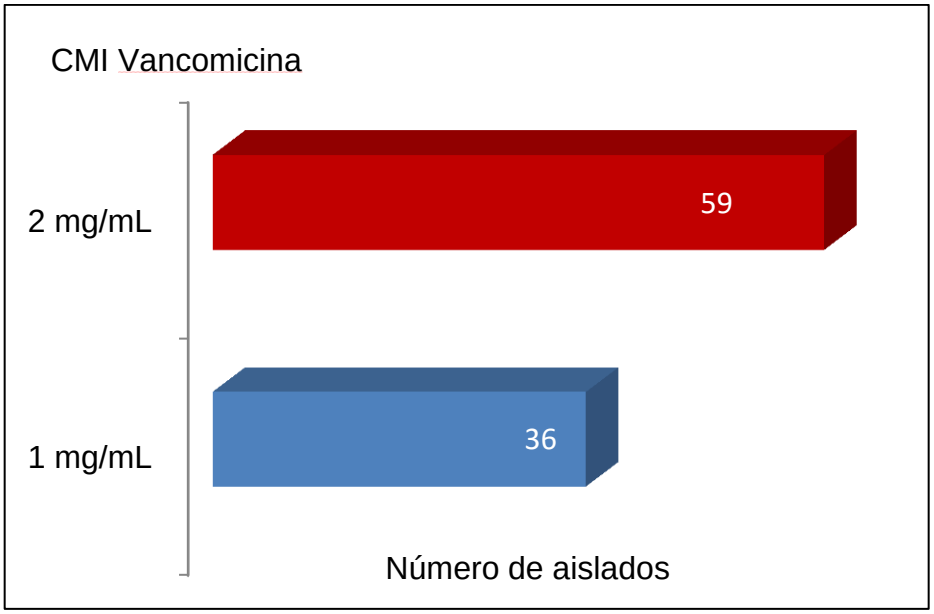


Figura 3.1 Número de aislados de *S. aureus* con CMI para vancomicina de 1 y 2 μg/mL entre los recuperados como responsables de bacteriemia en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade¨, Mayo 2017-Febrero 2018.

Discusión

IV. DISCUSIÓN

La frecuencia de bacteriemias por *S. aureus* y SARM demostrada entre los pacientes con ERCA, entre Mayo 2017 - Febrero 2018 en la Unidad de HD del hospital ¨General Freyre de Andrade¨ (63 y 59%, respectivamente; Tabla 4.1) es ligeramente inferior a la anunciada por la propia institución durante el 2016 (86,4% *y* un 72,9%, respectivamente) (Datos obtenidos de la revisión de los informes anuales de laboratorio de Microbiología del hospital). Igualmente, es similar a la documentada en la bibliografía internacional pero la comparación con estudios desarrollados en otros hospitales en Cuba se dificulta porque son pocos los informes y publicaciones en el tema, específicamente para unidades de HD.

Por ejemplo, entre los escasos estudios cubanos se encuentra uno realizado en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico" Lucia Iñiguez Landin", Holguín, en el que se demuestra un 41,1% de bacteriemias debidas a *S. aureus* entre pacientes con catéteres temporales de HD (Cuba M y Marrero JL, 2009). De la misma forma, un estudio desarrollado en el Hospital General ¨Camilo Cienfuegos¨, provincia Sancti Spiritus, indica una frecuencia un poco menor (34,4%) entre pacientes con catéteres transitorios de HD (Lamadrid B y *col*. 2009).

Otro estudio realizado entre 22 pacientes incluidos en el plan de enfermos crónicos del Servicio de HD del Hospital Pediátrico de Centro Habana durante el 2005, informa que el 53,8% de ellos desarrollan bacteriemia asociada al uso del catéter también producida predominantemente por Gram positivos (53,7%), pero mayoritariamente por *Staphylococcus* coagulasa negativa (Durán D y *col*., 2007). En ninguno de ellos se especifican las bacteriemias debidas a SARM.

Entre investigaciones análogas ejecutadas en otros países destaca la publicada en Argentina en el 2005, en la que se notifica que el 68% de los agentes responsables de las bacteriemias y fungemias en pacientes en HD crónica son cocos Gram positivos y que entre ellos SARM es el más prevalente (23%) (Zárate L *y col*., 2005). De la misma forma un estudio en la Unidad de Nefrología del Hospital Universitario Reina Sofía, en Córdoba, España, reitera a los cocos Gram positivos como los principales responsables de bacteriemia en HD, ocupando el primer lugar entre ellos SARM y *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina (Carrasco *y col*.,

2013). Más recientemente, una investigación conducida en Lima, Perú, en el período 2015-2017 entre pacientes hemodializados encuentra una frecuencia de bacteriemias por *S. aureus* del 60%, prácticamente igual a la informada en el presente estudio (Morales C, 2018).

De manera general hay unanimidad en la bibliografía existente en considerar a *S. aureus* como la causa más frecuente de bacteriemias y dentro de estas, las debidas al uso de AV. No obstante, se encuentran estudios divergentes, como el de Crehuet I y colaboradores en el 2013 en España, en el que los índices de bacteriemia relacionadas al AV oscilan entre 0,23 y 0,56/1000 días-catéter, no demuestra ninguna infección por *S. aureus* y se informan más frecuentemente debidas *Staphylococcus* coagulasa negativa.

Las diferencias entre los resultados informados por diferentes países y dentro de estos por diferentes instituciones, podrían deberse a actitudes diagnósticas distintas, disímiles criterios en la toma de muestras para hemocultivos y a la imposición de tratamiento empírico. *S. aureus* y especialmente SARM se ha consolidado como un patógeno importante de infecciones asociadas a la atención sanitaria y al respecto se aducen entre las posibles causas una estrecha relación entre la higiene y lavado de manos y la colonización nasal y cutánea (Nassar GM y Ayus JC, 2001; Schild AF y *col*., 2003; Ibeas J y *col*., 2017). De este modo varios ensayos y revisiones sugieren que el cribado y tratamiento de los portadores podría disminuir el riesgo de BRC y de bacteriemias debidas a *S. aureus (*García O *y col*., 2005; Richie K *y col*., 2006).

La bacteriemia por SARM comporta una elevada mortalidad, muy superior a la producida por los aislados sensibles, que se sitúa en diversos estudios ente el 20 y 50% de los episodios informados (Cosgrove SE *y col*., 2003). Las causas de esta elevada mortalidad son objeto de discusión actual y parece motivada principalmente por factores intrínsecos de la bacteria, su capacidad de producir bacteriemias persistentes y la disminución de la efectividad de la vancomicina, tratamiento considerado de elección (Kim SH *y col*., 2008).

El hallazgo en el presente estudio de nueve bacteriemias por *S. aureus* asociadas al uso del AV durante un primer episodio, de las cuales ocho se demostraron como debidas a SARM (Tabla 4.3), condujo a notificar en la unidad de HD del hospital una tasa excelente de

incidencia de BRC, pues esta fue inferior a 1/1000 días-catéter. También fue inferior a la tasa de incidencia de bacteriemias totales registradas en el mismo período, aunque igualmente fue bueno el comportamiento de esta última (entre 1 y 2 eventos por 1 000 días-catéter) (Tabla 4.4).

A partir de ambas tasas puede inferirse que en el Servicio de HD del hospital ¨General Freyre de Andrade¨ se mantienen buenas prácticas clínicas que en última instancia son las que conducen a la prevención de las bacteriemias asociadas a los AV. Se impone comentar que con este resultado se logró la comunicación de ambos indicadores (tasa total de BRC y tasa de BRC debida a *S. aureus* y SARM) por vez primera en el hospital y quedó implementada la metodología en el laboratorio de Microbiología para sistematizar su notificación al Servicio de HD.

La frecuencia de BRC reportada en diferentes estudios es variable y oscila entre 0,7 y 9,1 eventos/1000 días-catéter. Este amplio rango refleja importantes diferencias en la práctica clínica y se plantea que aquellas unidades con tasas superiores a 2 eventos/1000 días-catéter deben proponerse mejorar sus prácticas de prevención (Feely T y *col*., 2007; Beathard GA y Urbanes A, 2008; Power A y *col*., 2009).

El papel de enfermería en la prevención de la BRC es fundamental. Las medidas universales de asepsia para cualquier maniobra sobre el catéter, como la conexión y desconexión al circuito de HD o la inversión de líneas, deben ser el eje primordial de los cuidados para mantener y prolongar su supervivencia. Otros factores que pueden contribuir a disminuir el número de infecciones como el hecho de contar con personal entrenado, controles analíticos seriados y la utilización de determinados dispositivos, deberían ser tenidos en cuenta en todos los servicios de HD (National Kidney Foundation, 2006). Así por ejemplo, un estudio realizado en una unidad de Nefrología en España para demostrar que el mantenimiento de tasas bajas de BRC es posible con la aplicación estricta de un protocolo de cuidados de catéter tunelizado con un personal entrenado, registró valores de solo 0,24 eventos/1000 días-catéter, durante 8372 días (Albalate M y *col*., 2010).

Nuevamente, la comparación con 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 entre estas las debidas a *S. aureus* y SARM. Los trabajos encontrados por esta autora 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 (Durán D y *col*., 2007; Cuba M y Marrero JL, 2009; Báez Y y *col*., 2011).

El segundo aspecto relevante que comporta una mayor mortalidad para las BRC debidas a SARM es la elevada frecuencia de bacteriemia persistente que se observa entre esos casos. La definición de bacteriemia persistente comprende la detección de hemocultivos positivos más allá de las 72 horas del episodio inicial, a pesar de la instauración de un tratamiento antibiótico adecuado. La bacteriemia persistente por SARM tiene una incidencia variable, entre el 15% - 50% de los casos según las series y poblaciones seleccionadas. La práctica de hemocultivos a las 72 horas del episodio inicial ha de ser una rutina en su manejo clínico y terapéutico (Chang FY *y col*., 2003).

Diversos estudios han puesto de manifiesto que la resistencia a la meticilina es un factor de riesgo independiente para su ocurrencia. Este dato refuerza el concepto que otros factores relacionados con el huésped desempeñan también un papel relevante en la patogenia de la bacteriemia persistente; entre estos se señalan justamente la HD, el uso de un AV que no puede ser retirado y los portadores de otros dispositivos o cuerpos extraños (Fowler VG *y col.*, 2005; Hawkins C *y col.* 2007).

La demostración de ocho persistencias entre los 17 episodios primarios de bacteriemia confirmados en el presente estudio, y de una entre los segundos episodios, se corresponde totalmente con lo descrito en investigaciones similares (Tabla 4.5). Este constituyó un resultado relevante para el personal médico a cargo de la atención específica de cada paciente para el que se registró BRC en la Unidad de HD del hospital ¨General Freyre de Andrade¨, pues alertó sobre la elevada probabilidad de la causa de permanencia de la infección hematógena y de su connotación en el pronóstico clínico, sugiriendo la necesidad de retirar el AV. Sin embargo, esto no se indicó en ninguno de los casos con sospecha de bacteriemia ni tras su confirmación.

Para el tratamiento de la BRC existen diferentes medidas de abordaje, que van desde los antibióticos locales hasta la retirada del AV pues estas son las principales causas de morbilidad, hospitalización y mortalidad entre los pacientes en HD. El abordaje venoso profundo, aún en manos expertas, no está exento de complicaciones; su práctica repetida en los pacientes a quienes no se les puede realizar un trasplante renal conduce a la utilización de vías alternativas, en ocasiones de manera urgente y al agotamiento vascular. Es por ello que la demostración de una BRC y la persistencia de esta no siempre conlleva a la decisión terapéutica de retirar el AV (Segura RJ y Gutiérrez JM, 2005; Mermel LA *y col*., 2009).

Para el tratamiento de las BRC en los servicios de HD se recomiendan las siguientes opciones según los síntomas y manifestaciones clínicas de los pacientes y los microorganismos aislados: tratamiento antibiótico sistémico y retirada del AV con requerimiento posterior de inserción de uno nuevo, tratamiento antibiótico sistémico y recambio del AV y tratamiento antibiótico sistémico y tratamiento conservador del AV mediante sellado antibiótico (Mermel LA *y col*., 2009; Ibeas J *y col*., 2017).

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 (Tabla 4.6) no es un resultado accidental. El AV de elección en HD es la FAV, a pesar de que un importante porcentaje de pacientes portan CVC y tunelizado, principalmente yugular. 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, lo que provoca que su lecho vascular no sea apto para una FAV, 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 (Ibeas J *y col*., 2017).

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 (Tabla 4.6). 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 (Ibeas J *y col*., 2017).

En el Servicio de HD del Hospital ¨General Freyre de Andrade¨ la mayoría de los pacientes con diagnóstico de ERCA inician las sesiones de forma urgente y por consiguiente haciendo uso de CVC; es decir, pocos pacientes luego del diagnóstico 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 inician de forma urgente es la de colocar un catéter temporal y si el paciente clasifica para una FAV proceder al implante de esta, para cuyo uso (maduración) deberán esperarse entre 3 y 4 meses. Si el paciente no es candidato al implante de una FAV se le inserta un catéter permanente. En resumen, 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.

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. La primera razón para ello es que se pueden utilizar, al menos virtualmente, en cualquier paciente, que se colocan con facilidad y que están disponibles para su utilización inmediata tras la inserción. En la práctica clínica diaria pueden encontrase dos tipos de AV centrales: catéteres venosos no tunelizados (temporales) utilizados fundamentalmente en situaciones agudas y los catéteres venosos tunelizados (permanentes) que se emplean habitualmente como AV de larga duración. Los temporales ofrecen entre sus ventajas la facilidad de colocación, inserción en la propia cama del paciente, no precisan tuberización, colocación rápida y un mínimo de trauma, aunque proporcionan un menor flujo. Los AV permanentes son de mayor complejidad en su colocación pero presentan una menor tasa de complicaciones y alcanzan flujos más elevados, por lo que se consideran de elección para períodos prolongados (Ibeas J *y col*., 2017).

A pesar de que diversas guías clínicas publicadas distinguen, luego de las FAV, a los AV permanentes y temporales como “tercera opción” y “elección de necesidad”, respectivamente, un estudio multinacional europeo efectuado a partir de los datos del registro de la *European*

Renal Association-European Dialysis and Transplant Association demuestra que no se hace un uso óptimo de estos últimos, incluso en los países industrializados (NFK/DOQI, 2006; Tordoir J *y col*., 2007; Noordzij M *y col*., 2014).

En el Servicio 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 entre los pacientes que ingresan al programa de HD. La edad, la diabetes y la mayor supervivencia de los pacientes son factores que empeoran el estado cardiovascular e inmunológico y esto condiciona vasos (arterias y venas) en peor estado para la FAV. A estos se añade la propia negativa del paciente a que se le implante una fístula (fracaso en la gestión del AV) y a la no disponibilidad sistemática en el servicio 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 y que esta es dependiente del tiempo y se mantiene tras ajustarse a otros factores comórbidos (Antón G *y col.*, 2012). La mayor morbimortalidad asociada al CVC hace que reducir su uso como AV para HD deba ser un objetivo primordial. Para ello es imprescindible que siempre que sea posible, el inicio de un paciente en terapia de HD se lleve a cabo de manera programada. Solo así se puede garantizar 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 falta de atención nefrológica en los 24 meses previa a la diálisis y la derivación tardía al nefrólogo puede ser causa de la mala evolución de los pacientes con ERCA y factores causales de fallecimiento, que se puede disminuir en el primer año del inicio de la diálisis si se logra una atención nefrológica temprana. Ese período es el momento crucial para la preparación del paciente al tratamiento, que incluye ajuste psicosocial a un nuevo estilo de vida, realización de AV, tratamiento de la anemia y del estado nutritivo (Valdivia J *y col*., 2017).

Para conseguir este objetivo se hace necesario potenciar la creación de equipos multidisciplinarios (nefrólogos, cirujanos vasculares, radiólogos intervencionistas y enfermeras) y su coordinación en el seguimiento de los pacientes con ERCA. Además, las unidades de HD deben dotarse de medios para la adecuada monitorización de los AV definitivos y garantizar el tratamiento de rescate urgente de estos, evitando así la implantación de un CVC (Roca R, 2010; Antón G *y col*., 2012).

Finalmente, la comparación de los resultados de la prueba de susceptibilidad a la vancomicina obtenidos para los aislados sucesivos de *S. aureus* recuperados de un mismo paciente no puso 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 (Tabla 4.7). Solo se observaron pequeñas fluctuaciones que implicaron cambios en una dilución de la droga (de 1 a 2μg/mL o viceversa) y que pueden ser atribuidas a factores inherentes al método, ya fuera durante el montaje o en el momento de la lectura de los resultados.

Entre los aislados de *S. aureus* se pueden presentar diferentes grados de resistencia o de sensibilidad disminuida a la vancomicina:

a) resistencia a la vancomicina con CMI de 16μg/mL o más;

b) con resistencia intermedia, con CMI entre 4 y 8μg/mL;

c) con heterorresistencia, con CMI entre 2 y 8μg/mL;

d) aislados sensibles pero con una CMI en el límite superior del rango de sensibilidad (CMI 2 μg/mL); y

e) aislados con tolerancia a la actividad bactericida de la vancomicina, generalmente debida a alteraciones en algunos mecanismos de regulación y de autolisis.

Durante los últimos años se ha observado 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 (Sakoulas G *y col*., 2004; Rhee KY *y col*., 2005; Wang G *y col*., 2006; Steinkraus G *y col*., 2007).

Se ha demostrado que la mortalidad asociada a la bacteriemia por SARM es superior cuando se utiliza vancomicina empíricamente en el tratamiento de infecciones por cepas con una CMI de 2μg/mL (Soriano *y col*. 2008). 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 subsecuentes de un mismo paciente porque el tratamiento previo y sostenido condiciona la aparición de la resistencia (Carmona F *y col*., 2016).

Entonces, no obstante a que en el presente estudio todos los aislados se informaron sensibles a la vancomicina se impone comentar el hallazgo entre ellos de altos valores de CMI 1- 2μg/mL para el 62,1% y 37,9%, respectivamente (Figura 4.1). Según varios estudios publicados las CMI del glucopéptido > 1μg/mL, aun dentro del rango de la susceptibilidad, pueden asociarse con fallos al tratamiento y a un peor pronóstico de los pacientes. En esta situación la optimización del tratamiento antibiótico en función de parámetros farmacodinámicos requiere el empleo de dosis altas de vancomicina (Sakoulas G y *col*., 2004; Moise PA y *col*., 2004; Ortega M y *col*., 2008).

El parámetro farmacodinámico que se correlaciona con la mayor eficacia del tratamiento con vancomicina es el valor del área bajo la curva de concentración a lo largo del tiempo dividida 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 2μg/mL la probabilidad de alcanzar este objetivo es nula para cualquiera de las dosis (Moises PA *y col*., 2000; Parra *y col*., 2009).

La obtención de estos valores de ABC24 h/CMI para cepas con CMI > 1μg/mL obliga a aumentar la dosis de vancomicina con el objeto de alcanzar un valle en torno a 15-20 mg/L desde la primera dosis o bien a la administración del fármaco en perfusión continua. Sin embargo, la administración de dosis altas de vancomicina 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 (Wysocki M *y col*., 2001; Hidayat LK *y col*., 2006; Álvarez R *y col*., 2016).

Pese a que varios autores coinciden en la observación del incremento del fracaso terapéutico ante las infecciones por SARM con valores de CMI > 1μg/mL para vancomicina se mantiene la recomendación de su empleo como primera opción para el tratamiento empírico de infecciones por bacterias Gram positivas en las unidades de HD. Así mismo, actualmente se sugiere utilizar daptomicina para el caso de: BRC en las unidades de HD en las que los cultivos de SARM muestren ≥ 1,5μg/mL, pacientes con shock séptico o con alergia conocida a la vancomicina (Ibeas J *y col*., 2017).

Si en la unidad de HD del Hospital ¨General Freyre de Andrade¨ se confirma una baja eficacia de la vancomicina en el tratamiento de las bacteriemias por SARM tras lo demostrado en el presente estudio en relación a los niveles de CMI para esta droga, deberá mantenerse una vigilancia sistemática de su prevalencia con el objetivo de reorientar el tratamiento empírico inicial. Del mismo modo, la identificación de factores demográficos, antecedentes o manifestaciones clínicas asociadas con mayor frecuencia a la infección por cepas de SAMR o el antecedente de tratamientos 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 tributarios de tratamiento con linezolide o daptomicina cuando estas drogas estén disponibles en el Cuadro Básico de Medicamentos del hospital.

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 en el valle por encima de 15 mg/ml;

b) asociar un segundo antibiótico con actividad frente a SARM, o

c) cambiar a un antibiótico alternativo. Sin embargo, frente a cada una de estas opciones es preciso realizar consideraciones específicas (Gudiol F *y col*., 2009).

En cualquier caso, es obvio que el tratamiento clínico de la bacteriemia y en especial de la BRC por SARM es muy complejo y requiere un enfoque multidisciplinario. Una de las limitaciones del presente estudio fue justamente no haberse planteado como objetivo la descripción del manejo o conducta seguida ante cada caso diagnosticado, profundizando en las razones por las cuales no se decidió en ninguno de ellos la retirada de catéter y en la evolución de los pacientes con el tratamiento de vancomicina a las dosis habituales, no obstante a haberse demostrado valores de CMI para la droga ≥ 1,5µg/mL.

Conclusiones

V. CONCLUSIONES

- La alta frecuencia de bacteriemias por *S. aureus* (63%) y SARM (59,2%) entre los pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada, entre Mayo 2017 - Febrero 2018, demuestra que estas representan un problema en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade¨ con implicaciones potenciales en la evolución de los pacientes y en el incremento de los costos por atención médica.

- A través de la notificación de tasas excelentes de incidencia de bacteriemia relacionada a catéter por *S. aureus* y SARM (0,66 y 0,59/1000 días-catéter, respectivamente) se evidencia que en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade¨ se mantienen buenas prácticas clínicas que propician una baja ocurrencia de estos eventos.

- El predominio de bacteriemia relacionada a catéter entre los pacientes con catéteres venosos centrales señala la necesidad de reducir el uso de los accesos venosos temporales en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade¨.

- A pesar de que no se observó un incremento en la CMI de vancomicina para los aislados de *S. aureus* recuperados de episodios repetidos de bacteriemia y de bacteriemia persistente en un mismo paciente, de los valores informados en este estudio (1- 2 μg/mL), aun en el rango de la sensibilidad, puede predecirse una reducción en la eficacia de la droga durante el tratamiento.

Recomendaciones

VI. RECOMENDACIONES

Sistematizar en la Unidad de Hemodiálisis del hospital ¨General Freyre de Andrade¨:

- el informe de la tasa de incidencia de bacteriemia por *S. aureus* y por SARM asociada al uso de accesos vasculares, entre pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada.
- La vigilancia de la respuesta al tratamiento con vancomicina de los pacientes con diagnóstico de bacteriemia por SARM para los cuales el laboratorio de Microbiología informe CMI para la droga ≥ 1,5 μg/mL.

Referencias bibliográficas

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Albalate M, Pérez R, de Sequera P, Alcázar R, Puerta M, Ortega M, *y col*., (2010). ¿Hemos olvidado lo más importante para prevenir las bacteriemias en pacientes portadores de catéteres para hemodiálisis? *Nefrología*;30(5):573-7.

Alvarado MG. (2014). Complicaciones de pacientes en la unidad de hemodiálisis. Tesis Presentada ante las autoridades de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas Maestría en Medicina Interna Para obtener el grado de Maestra en ciencias en Medicina Interna AGOSTO 2014: Guatemala 19,41. Disponible en: http://www.repositorio.usac.edu.gt/1512/1/05_9438.pdf

Álvarez R, López Cortes LE, Molina J, Cisneros JM, Pachon J. (2016). Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*; 60(5):2601-9.

Antón G, Pérez Borges P, Alonso Almán F, Vega Díaz N. (2012. Accesos vasculares en hemodiálisis: un reto por conseguir. *Nefrología.*; 32(1):103-7.

Aroca A, López M, López A, Martínez MC, Martínez MJ, Martínez M, y *col*., (2013). Catéter Venoso Central Para Hemodiálisis Manejo y prevención de bacteriemias. Unidad De Hemodiálisis Hospital General Universitario De Albacete Nefrología. CHUA 3.:4. Disponible en: https://www.chospab.es/publicaciones/protocolosEnfermeria/documentos/4eabc6dd46b963e97e1e9165654563f2.pdf

Báez Y, Lugo FE, Rodríguez N, Báez JM, Alfonso RA. (2011). Aspectos clínicos relacionados con los catéteres centrovenosos temporales y permanentes para hemodiálisis. *Revista Cubana de Medicina Militar*; 40(2):104-113.

Beathard GA, Urbanes A. (2008) Infection associated with tunneled hemodialysis catheter. *Semin Dial*;21: 528-38.

Bouza E, Liñares J, Pascual A. (2004). Diagnostico microbiológico de las infecciones asociadas a catéter intravascular, Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/.../seimc-procedimientomicrobiologia15.pdf

Brescia MJ, Cimino JB, Appel K, Hurwich BJ. (1996) Chronic hemodialysis using venipuncture and surgically created arterio venous fistula. *N Eng J Med*; 175:1089-1092.

Brooks GF, Jawetz E, Melnick JL & Adelberg EA. (2010). Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 25 th ed. New York, McGraw Hill Medical.

Carmona F, Rua M, Del Pozo JL. (2016). 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, 29(Suppl. 1):15-20

Carrasco SC, Ruiz GM, Gómez LV, Méndez OR, López AM, Crespo MR. (2013) Análisis de las hospitalizaciones por bacteriemia relacionada con el catéter de hemodiálisis. *Enferm Nefrol*;16(2):88-92.

Castro JE. (2014) Colocación de catéter central subclavio mediante abordaje infraclavicular modificado Hospital General Cuautitlán, "Gral. José Vicente Villada" *Revista Mexicana de Anestesiología* Vol. 37. Supl. 1 Abril-Junio pp S352-S358,1 Disponible en: http://www.medigraphic.org.mx

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2015). Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among dialysis patients - United States MMWR Morb *Mortal Wkly Rep*; 56:197–199. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5609a3.htm

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Cuba. (2016) Biblioteca Médica Nacional. Enfermedades renales. Estadísticas mundiales. Factográfico de Salud [Internet]. Feb Disponible en: http://www.sld.cu/anuncio/2016/02/16/factografico-de-salud-feb-2016-enfermedades-renales-estadisticas-mundiales

Chang FY, MacDonald BB, Peacock JE, Musher DM, Triplett P, Mylotte JM, O'Donnell A, Wagener MM, Yu VL. A (2003). prospective multicenter study of *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence of endocarditis, risk factors for mortality, and clinical impact of methicillin resistance. *Medicine* (Baltimore); 82:322-32.

Cisneros JM, Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. (2007). 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; 25(2):111-30.

CLSI. (2017). Perfomance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Second Informational Supplement. CLSI document M100-S22. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.

Contreras L, Calvo M, Rico E, Luppi M, Barriga F. (2003). Tratamiento de las infecciones asociadas a catéteres venosos centrales, CONSENSO. *Rev Chil Infect*;20(1): 70-75.

Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. (2003). Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*.;36:53-9.

Crehuet I, Bernárdez MA, Ramírez M, Méndez P, Ruiz-Zorrilla C. (2013). Bioconectores: ¿Son realmente eficaces en la reducción de las bacteriemias relacionadas con el catéter permanente para hemodiálisis? *Enferm Nefrol*; 16(4):235-240.

Cruz CY. (2016). Factores Asociados A Sepsis Por Cateter Temporal De Hemodiálisis. Estudio a realizar en pacientes del hospital de especialidades Guayaquil ¨Dr. Abel Gilbert Ponton¨, periodo 2015. Trabajo de titulación presentado como requisito previo para obtener el título de médico general. Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas Escuela de Medicina. Disponible en: http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/22501/1/TESIS%20COMPLETA.pdf

Cuba M, Marrero JL. (2009). Bacteriemias relacionadas con el uso de catéteres temporales de hemodiálisis. Correo Científico Médico de Holguín; 1(1). Disponible en: http://www.cocmed.sld.cu/no131/pdf/n131ori2.pdf

Cuevas CC, Rodríguez A, Rodríguez RP, Romero LI. (2012). Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con hepatitis C en hemodiálisis y factores de pronóstico asociados hepatitis C. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba MEDISAN;16(5):669.

Durán D, Pérez L, Florín J, Marchena J, Levis O, Valmaña C. (2007). Infecciones asociadas a catéteres en niños tratados con hemodiálisis *Rev Cubana Pediatria*;79(2).

Estenoz G, Álvarez M. (2011). Control y gestión de la calidad de Hemodiálisis, Hospital General Docente "Orlando Pantoja Tamayo", Contramaestre, Santiago de Cuba, Cuba. *MEDISAN*;15(5).

Fariñas MC, García JD, Gutiérrez M. (2008). Infecciones asociadas a los catéteres utilizados para la hemodiálisis y la diálisis peritoneal. Unidad de Enfermedades Infecciosas Hospital Universitario Marqués de Valdecilla Universidad de Cantabria Santander España. .521. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X08727824

Feely T, Copley A, Bleyer AJ. (2007). Catheter locks solutions to prevent blood stream infections in high-risk hemodialysis patients. *Am J Nephrol*;27:24-29.

Fowler VG, Justice A, Moore C, Benjamin DK, Woods CW, Campbell S, *y col*. (2005) Risk factors for hematogenous complications of intravascular catheter associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*.;40: 695–703.

Garcia O, Yuate R, Mirabet N, Abad N, Moarl AN, Villa JB. (2005). Cribado nasal del *Staphylococcus aureus* en una Unidad de Hemodiálisis. *Ev Soc Esp Enferm Nefrol*; 8:229–331.

Giuffré C. (2010). Recomendaciones para la prevención y control de infecciones en unidades de Hemodiálisis, Control de infecciones y epidemiología Disponible en: http://codeinep.org/wpcontent/uploads/2017/03/Hemodialisis.pdf.

González C, Ferreiro A, Shwedt E. (2011). Informe anual, Registro Uruguayo de Diálisis. Sociedad Uruguaya de Nefrología. Disponible en: http://www.hmaciel.gub.uy/cmeds

Gruss E, Portolés J, Tato A., Hernández T, López-Sánchez P, Velayos P, *y col.* (2009). Repercusiones clínicas y económicas del uso de catéteres tunelizados de hemodiálisis en un área sanitaria, Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología originales;29(2):123-129. Disponible en: http://www.senefro.org.

Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miro JM, y *col*. (2009). Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por Staphylococcus aureus resistente a la meticilina *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 27(2):105-115

Guía de centros de hemodiálisis (2009). Sociedad Española de Nefrología, vol. 26 (8). Disponible en: https://www.scribd.com/document/87406787/Guias-de-Centros-de-Hemodialisis-Senefro-2006

Hawkins C, Huang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M. (2007). Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: an analysis of risk factors and outcomes. *Arch Intern Med*;167(17):1861-7.

Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. (2006). High dose vancomycin therapy for methicillin-resistatn *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med*;166:2138-44.

Ibeas J, Roca-Teyb R, Vallespínc J, Morenod T, Moñuxe G,Martí A, *y col*. (2017). Guía Clínica Española del Acceso Vascular para Hemodiálisis. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología*;37(Supl1):1-177. Disponible en: www.revistanefrologia.com

Jacobsson G, Dashti S, Walberg T, Andersson R. (2007). The epidemiology of and risk factors fo invasive *Staphylococcus aureus* infections in western Sweden. Scand J Infect Dis;39:6-13. Disponible en: http://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=554633

Katneni R, Hedayati SS. (2007). Central-venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. *Nat Nephrol*; 3:256-266.

Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, Choe KW. (2008). Outcome of Vancomycin. Treatment in Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*;52:192-7.

Lalueza A**. (**2008). Importancia Actual De La Bacteriemia Por *Staphylococcus aureus* En un Hospital Universitario. Universidad Complutense de Madrid Facultad de Medicina Departamento de Medicina. Tesis Doctoral, Disponible en: https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=87348

Lamadrid B, Ramos M, Guerra M, Martínez L. (2009). 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. Disponible en: http://www.microbio_parasito_sida_med_tropical.sld.cu/index.php/microbiologia/2014/paper/view/768

Lomas JM. Luque R. (2011). Documento de consenso sobre infecciones relacionadas con catéteres vasculares. *Enfermedades Infecciosas*; Volumen 12, Suplemento 1:5-7.

Lorente L. (2012). Métodos conservadores para el diagnóstico de bacteriemia asociada a catéter. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, España. *Med Intensiva*;36(3):163-166.

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

Manisha DD. (2016) Infecciones Asociadas A Catéteres Vasculares. Grado en Farmacia. Facultad de Ciencias de la Salud. Tenerife Universidad de la Laguna: Disponible en: http://docplayer.es/70836098-Infecciones-asociadas-a-cateteres-vasculares.html

Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, *y col*. (2009). Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*;49(1): 1-45.

Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, *y col*., (2001). Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*.;32:1249–72

Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente. Resolución Nº 38. Lista Oficial de los Agentes Biológicos que afectan al hombre, los animales y las plantas. Gaceta Oficial República de Cuba. 2006; 56: 999-1001.

Moise PA, Forrest A, Bhavnani SM, Birmingham MC, Schentag JJ. (2000). Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring systemfor predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infectious by *Staphylococcus aureus.* Am J *Health Syst Pharm*;57(Suppl. 2):4-9.

Moises PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC. (2004). Accesory gene regulator group II polymorphismin methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis*; 38:1700-5.

Morales C. (2018). Factores asociados a infección por catéter en los pacientes diabéticos hemodializados del hospital nacional Daniel Alcides Carrión durante el periodo 2015-. Tesis presentada para optar por el Título de Médico Cirujano. Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana Manuel Huamán Guerrero Lima, Perú. 2018. Disponible en: http://repositorio.urp.edu.pe/handle/URP/1179

Nassar GM, Ayus JC. (2001). Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int*; 60: 1-13

National Kidney Foundation. KDOQI (2006). Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis*; 48 (supl 1):1-322.

NFK/DOQI. (2006). Clinical Practice Guidelines for Vascular Access. *Am J Kidney Dis*;48(Suppl 1):S176-273.

Noordzij M, Jager KJ, Van der Veer SN, Kramar R, Collart F, Heaf JG, *y col*. (2014). Use of vascular access for haemodialysis in Europe: a report from the ERA-EDTA registry. *Nephrol Dial Transplant.*; 29:1956-64.

Ortega M, Marco F, Almela M, Soriano A, Martínez JA, Muñoz A, Mensa J. (2008). Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Factores asociados al aislamiento de cepas con concentración mínima inhibitoria de vancomicina 2 mg/L. *Rev Esp Quimioter*; 21(2):93-98.

Parra J, Tomas C, Muñoz L, Hernández J. (2009). Bacteriemia persistente por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. El resultado de un tratamiento inadecuado. *Enferm Infecc Microbiol Clin*; 27(6):370-373.

Pérez G, Pérez P, Alonso F, Vega N. (2012). Accesos vasculares en hemodiálisis: Un reto por conseguir, Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología, 32(1):103-7

Pérez MM, Herrera N, Pérez E. (2017). Comportamiento de la mortalidad del adulto en hemodiálisis crónica. Rev. *Arch Med Camagüey*;21(1):773-786.

Peréz-Oliva JF, Margrans Ch, Almaguer AE, Zambrano A, Delgado G, Pérez R, y *col*. (2003). Guías De Buenas Practicas En Hemodiálisis. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029

Power A, Duncan N, Singh SK, Brown W, Dalby E, Edwards C, y *col*. (2009). Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*; 53:1034-41.

Ramírez LC, Martínez YN, González Y, Santos Y. (2016). 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 / Vol. 10 No. 3. Artículo Original. Disponible en: http://www.revactamedicacentro.sld.cu.

Rhee KY, Gardiner DF, Charles M. (2005). Decreasing in vitro susceptibility of clinical *Staphylococcus aureus* isolates to vancomycin at the New York Hospital: quantitative testing redux. *Clin Infect Dis*;40:1705-6.

Richie K, Bradbury I, Eastgate J, Foster L, Iqbal K, MacPherson K, y *col*. (2006). Consultation report on health technology. Clinical and cost effectives of screening for MRSA. Quality Improvement Scotland (revista electronica). Disponible en: http://www.healthcareimprovementscotland.org/previousresources/hta report/hta/hta 9.aspx.

Roca R. (2010). El acceso vascular para hemodiálisis: la asignatura pendiente. *Nefrología*.;30(3):280-7.

Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Eliopoulos GM. (2004). Relationship of MIC and bactericidal activityto efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol*;42:2398-402.

Schild AF, Simon S, Prieto J, Raines J. (2003). Single-center review of infections associated with 1,574 consecutive vascular access procedures. *Vasc Endovascular Surg*.;37:27-31.

Segura RJ, Gutiérrez JM. (2005). Guía de acceso vascular en hemodiálisis. *Angiología*.;57(2):117-8.

Silva SD. (2016). Hemodiálisis: antecedentes históricos, su epidemiología en Latinoamérica y perspectivas para el Ecuador, UNIANDES EPISTEME. *Revista de Ciencia, Tecnología e Innovación;*3(1).

Sociedad Española de Nefrología. (2004). Guías de Acceso Vascular en Hemodiálisis. Disponible en: http://www.seden.org/files/rev49_1.pdf

Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, *y col*. (2008). Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*; 46:193-200.

Steinkraus G, White R, Friedrich L. (2007). Vancomycin MIC creep in non-vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from -05. J *Antimicrob Chemother*; 60:788-94.

Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D *y col*. (2007). EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant*;22, Suppl 2:ii88-117.

Troidle L, Eisen T, Pacelli L Finkelstein F. (2007). Complications associated with the development bacteremia with *Staphylococcus aureus. Hemodial Int*;11:72-75.

Valdivia J, Almaguer M, Gutiérrez C. (2013). La insuficiencia renal crónica como problema de salud y la necesidad de una visión integral de los programas preventivos en la comunidad, la diálisis y el trasplante renal. En: Valdivia Arencibia J, editor. Trasplante renal donante fallecido. Estrategias para su desarrollo. La Habana: Editorial CIMEQ;. p. 38-50.

Velasco J, Araque MC, Araujo E, Long A, Nieves B, Ramírez AC y *col*. (2011). Manual práctico de bacteriología clínica, Colección Textos Universitarios, UNIVERSIDAD DE LOS ANDES. Disponible en:http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2011/manual-procedimientos-tecnicos.pdf

Wang G, Hindler JF, Ward KW, Bruckner DA. (2006). Increased vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* clinical isolates from a university hospital during a 5-year period. J *Clin Microbiol*;44:3883-6.

Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, *y col*. (2001). Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother*;45:2460-7.

Zárate L, Vargas J, Lanza A, Relloso S, Díaz C, Smayevsky J. (2005). Estudio microbiológico de bacteriemias y fungemias en pacientes en hemodiálisis crónica, informe breve. *Revista Argentina de Microbiología*;37:145-149.

Anexos

Anexo 1

Sumatoria de los días de uso de catéter para el cálculo del número total de pacientes-días de exposición al acceso vascular, Unidad de Hemodiálisis del hospital Freyre de Andrade, Mayo 2017- Febrero 2018.

Grupo que se mantuvo recibiendo atención durante todo el período de estudio			
No. orden en el universo	**No. asignado tras confirmar bacteriemia**	**Días de uso de catéter**	
		Al momento de la bacteriemia relacionad a catéter	**Totales**
1	-	-	304
3	-	-	
4	-	-	
6	-	-	
7	1	-	
9	-	-	
10	-	-	
11	2	**X**	
12	3	**X**	
13	-	-	
14	-	-	
15	4	**X**	
16	5	-	
18	7	-	
19	-	-	
21	-	-	
27	11	**X**	
28	12	-	
30	-	-	
35	-	-	
42	-	-	
43	-	-	
44	-	-	
45	-	-	
46	-	-	
47	-	-	
48	-	-	
49	-	-	
50	-	-	
51	-	-	
52	-	-	
53	-	-	
54	-	-	
55	-	-	
Sub total	**-**	**-**	**10 336**

Grupo de pacientes fallecidos (continuación)			
No. del Paciente			**días de uso de catéter**
2	-	-	184
5	-	-	35
8	-	-	35
17	6	**X**	187
24	9	-	60
26	-	-	150
29	13	-	129
32	-	-	270
34	-	-	90
56	-	-	13
57	-	-	36
58	-	-	52
59	-	-	72
60	-	-	100
Sub total	-	-	**1413**
Grupo de pacientes incorporados			
20	-	-	215
22	8	-	183
23	-	-	215
24	-	-	182
25	10	**X**	118
31	14	**X**	60
32	-	-	183
34	-	-	118
36	15	**X**	122
37	16	**X**	41
38	17	**X**	47
40	-	-	14
41	-	-	21
61	-	-	122
62	-	-	12
63	-	-	46
Sub total			**1699**
TOTAL	17 bacteriemias por *S. aureus*	10 bacteriemias por *S. aureus* relacionadas a cateter	**13448**