



ACTUALIZACIÓN CLÍNICA

Manejo clínico-microbiológico de los hemocultivos positivos por *Staphylococcus coagulasa negativos*

F.F. Rodríguez-Vidigal^a, M. Fajardo Olivares^{b,*}, R. Hidalgo Orozco^b, A. Vera Tomé^a, N. Nogales Muñoz^a y A. Muñoz Sanz^a

^a Unidad de Patología Infecciosa, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Infanta Cristina, Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz, España

Recibido el 25 de diciembre de 2010; aceptado el 10 de febrero de 2011

Disponible en Internet el 3 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Staphylococcus epidermidis;
Bacteremia;
Catéteres venosos centrales;
Tratamiento

KEYWORDS

Staphylococcus epidermidis;
Bacteremia;
Central venous catheters;
Treatment

Resumen Un varón de 53 años de edad ingresado por rachas de taquicardia ventricular sostenida y sometido a cardioversión eléctrica, portador de una vía venosa central femoral derecha, comienza con picos febriles, y en los hemocultivos se aísla *Staphylococcus epidermidis*.

¿Qué valor tiene el aislamiento, en los hemocultivos, de *S. epidermidis*, un microorganismo que forma parte de la flora habitual de la piel y mucosas del paciente? ¿Cómo debe manejarse esta situación? ¿Deben administrarse antimicrobianos? ¿Cuáles? ¿Durante cuánto tiempo?

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical-microbiological management of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci

Abstract A 53-year old male admitted for episodes of sustained ventricular tachycardia subjected to electrical cardioversion, carrier of a right femoral central venous catheter, began with febrile peaks, and *Staphylococcus epidermidis* was isolated in the blood cultures.

What is the value of isolation in the blood cultures of *S. epidermidis*, a microorganism that forms a part of the usual flora of the skin and mucous of the patient? How should this situation be managed? Should an antimicrobial agent be administered? Which one? For how long?

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Caso clínico

Varón de 53 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, obesidad y cardiopatía isquémica con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección de 20%). Ingresa por presentar mareos y síntoma secundarios a rachas de taquicardia ventricular sostenida. Tras

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(M. Fajardo Olivares\).](mailto:mfolivares@eresmas.com)

cardioversión eléctrica, se insertó una vía central en la vena femoral derecha. Se valoró la necesidad de implantar un desfibrilador. Tras una primera semana de ingreso sin complicaciones, al octavo día el paciente comenzó con fiebre de 38 °C, precedida de tiritona. No aquejaba disnea, tos ni dolor torácico. La exploración física era normal. En el estudio analítico destacaban una leucocitosis de $16 \times 10^9/L$ con 85% de neutrófilos, y una creatinina plasmática de 1,4 mg/dl. Un urocultivo fue negativo. Se extrajeron tres muestras sanguíneas para hemocultivos, se retiró el catéter femoral (cuya punta se remitió para cultivo) y se pautó tratamiento con vancomicina ajustado a la función renal. En los seis frascos de hemocultivos y en la punta del catéter se aislaron unas colonias que correspondían a cocos grampositivos en disposición de racimos, catalasa positiva y coagulasa negativa. Se identificaron mediante pruebas bioquímicas contenidas en el sistema automático de MicroScan (Dade Behring, Siemens) correspondiendo a *Staphylococcus epidermidis* (99% de fiabilidad). Se realizó antibiograma mediante microdilución automática en placa con el mismo sistema, dando como resultado (en µg/mL): oxacilina 2 (R), ciprofloxacina 2 (R), cotrimoxazol 4/76 (R), vancomicina 2 (S), linezolid < 2 (S) y daptomicina < 1 (S).

¿Qué valor tiene el aislamiento, en las muestras de hemocultivos, de *Staphylococcus epidermidis*, un microorganismo que forma parte de la flora habitual de la piel y mucosas del paciente? ¿Con qué antimicrobiano debe tratarse la infección? ¿Durante cuánto tiempo?

El problema clínico

En los últimos años se ha producido un cambio en la etiología de la bacteriemia nosocomial, tanto en los hospitales españoles como en los del resto del mundo¹⁻³. Si anteriormente los principales microorganismos productores de infección intrahospitalaria eran los bacilos gramnegativos (*Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp.), hoy han sido sustituidos por los cocos grampositivos, fundamentalmente *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Staphylococcus coagulase negativus* (SCN) y, en menor medida, por *Streptococcus α-hemolíticos* y *Enterococcus* spp.⁴. En nuestro país, los datos del estudio Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE)⁵ muestran cómo en el periodo 2001-2006 las infecciones por cocos grampositivos alcanzaron el 24% del total, seguidas por bacilos gramnegativos, 10%. Este incremento de las infecciones estafilocócicas se da a expensas de la mayor supervivencia de pacientes con enfermedades graves, portadores de catéteres centrales o de catéteres periféricos, de sondas vesicales, sujetos a nutrición parenteral, o portadores de marcapasos o diversas prótesis, que se infectan con los microorganismos de la flora habitual del propio paciente produciendo sobre todo bacteriemia y septicemia. En estos pacientes la forma más frecuente de diagnóstico es el hemocultivo^{6,7}.

Áreas de incertidumbre

Sospecha clínica de bacteriemia

La bacteriemia se define por la presencia de bacterias en la sangre. Se diagnostica mediante su aislamiento en los

hemocultivos. Por tanto, para el diagnóstico correcto de una bacteriemia es imprescindible integrar la sospecha clínica y el diagnóstico microbiológico. El síntoma asociado más frecuentemente con la bacteriemia es la fiebre, por lo general precedida de tiritona. Suele ser superior a 38,3 °C. Otros síntomas son el dolor abdominal y la alteración del estado mental. En todo paciente hospitalizado con fiebre debe realizarse una anamnesis cuidadosa que incluya la duración del ingreso y los procedimientos invasivos realizados. Si existen catéteres venosos, se recogerá la fecha de canalización y se explorará el punto de inserción. La observación de signos inflamatorios locales es muy predictiva de infección en el catéter⁸. Pensaremos en los SCN como primera posibilidad etiológica cuando la bacteriemia sea de adquisición nosocomial, especialmente si el paciente ha estado ingresado en una Unidad de Cuidados Intensivos, tiene canalizada una vía central o presenta un cáncer y neutropenia febril^{6,9}. Los SCN también son una causa frecuente de bacteriemia en personas sometidas a hemodiálisis¹⁰.

Bacteriemia verdadera versus contaminación

La toma de hemocultivos con frecuencia se efectúa en pacientes hospitalizados, graves o inestables y con signos y síntomas de infección, en los que el aislamiento de los microorganismos causantes de bacteriemia establece un diagnóstico definitivo, facilitan la instauración de una terapia antimicrobiana específica y eficaz, y mejoran el pronóstico de morbilidad del enfermo¹¹. Paradójicamente, los mismos SCN que con frecuencia producen las bacteriemias primarias o asociadas a catéteres son los responsables de la mayoría de los hemocultivos falsos positivos por contaminación, generalmente durante la extracción de la sangre y su inoculación en la botella. Para ayudar a diferenciar una bacteriemia verdadera de una contaminación se usan los siguientes parámetros microbiológicos:

Identidad del microorganismo

Es uno de los indicadores más importantes para considerar un hemocultivo positivo como bacteriemia verdadera en el caso de bacilos gramnegativos, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Bacteroides* grupo *fragilis*. Sin embargo, cuando se aíslan SCN, sólo el 12% constituirán una bacteriemia verdadera, aunque en conjunto sean la tercera causa en frecuencia de bacteriemias debido a la alta prevalencia de infección nosocomial¹².

Por tanto, a la hora de valorar un SCN como clínicamente significativo, es importante conocer si se ha aislado el mismo microorganismo en un material protésico o en la lesión primaria causante de infección, ya que las bacteriemias verdaderas pueden producir resultados devastadores si no se realiza tratamiento antibiótico específico al considerarlos contaminantes¹³. Como las técnicas de biología molecular para el diagnóstico de clones celulares no están disponibles en la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica, para identificar que dos colonias bacterianas pertenecen a la misma cepa se utilizan algunos de sus fenotipos principales: género, especie, morfología de las colonias y susceptibilidad antimicrobiana¹⁴.

Número total de botellas positivas

Es el parámetro más empleado para predecir una bacteriemia verdadera^{12,15}. El crecimiento de un SCN en una o dos botellas suele indicar contaminación, mientras que el crecimiento de la misma bacteria en más de la mitad o en todas las botellas es muy indicativo de bacteriemia verdadera. El amplio estudio realizado por Schifman et al¹⁶, denominado *CAP Q-probes Study*, revela que en el 77% de los 640 laboratorios de microbiología encuestados consideran este parámetro «muy importante» a la hora de valorar el hemocultivo. En este estudio se examinaron 11.167 hemocultivos positivos por SCN. Se observó que el porcentaje de falsos positivos pasaba del 27,8% cuando se aislaba el microorganismo en cuatro botellas, al 75,2% si crecían únicamente en dos botellas.

Tiempo de crecimiento

Se basa en el supuesto de que el inóculo bacteriano en una botella verdadera positiva es mucho mayor que el que habría en una falsa positiva por contaminación, por lo que el sistema automático de detección del crecimiento del hemocultivo avisaría antes. Este parámetro ha sido investigado por numerosos autores¹⁷⁻²¹, quienes consideran que un crecimiento objetivado en las primeras 48 horas de incubación es altamente sugerente de bacteriemia verdadera.

Tratamiento de la bacteriemia por *Staphylococcus coagulasa negativos* asociada a catéter

Ante la sospecha de bacteriemia asociada a catéter se deben extraer muestras para hemocultivos. Si se detecta una complicación séptica como endocarditis, osteomielitis, embolismos pulmonares o tromboflebitis supurativa, o bien infección del túnel o absceso del puerto en catéteres tunelizados, se debe retirar el catéter y comenzar de inmediato el tratamiento antimicrobiano. Su duración será de 4-6 semanas en caso de complicación séptica (6-8 semanas si se trata de osteomielitis) y de 7-10 días si existe una infección del acceso local o del túnel. En caso de bacteriemia asociada a catéter no complicada y con resolución de la fiebre en las primeras 72 horas, se mantendrá el tratamiento durante 5-7 días para catéteres venosos centrales de corta duración y durante 10-14 días para catéteres venosos centrales de larga duración (Hickman o Port-a-cath). También se puede mantener el catéter de corta duración y tratar durante 10-14 días, y en el caso de uno de larga duración que se conserve, se recomiendan 10-14 días de antibióticos sistémicos y 10-14 días de sellado antibiótico del catéter. En todo caso, si se deteriorara la situación clínica o reapareciese la bacteriemia, debería retirarse el catéter^{8,22}.

Si el SCN es sensible a meticilina, el tratamiento de elección es cloxacilina a dosis de 2 g IV cada 4 horas. Como alternativa se puede emplear cefazolina, vancomicina o trimetoprima-sulfametoaxazol (previa realización de antibiograma). Si el SCN es resistente a meticilina, la vancomicina a dosis de 15 mg/kg de peso cada 12 horas es el fármaco de elección. Como alternativas figuran daptomicina (6 mg/kg cada 24 horas), linezolid (600 mg IV cada 12

horas) y quinupristina/dalfopristina (7,5 mg/kg IV cada 8-12 horas)⁸. Dado que vancomicina y teicoplanina son equivalentes terapéuticos, esta última se puede emplear en pacientes neutropénicos, pediátricos prematuros y de baja edad gestacional al nacer, ya que no precisa ser diluida para su administración²². Con respecto al linezolid, oxazolidiona que actúa inhibiendo la síntesis proteica mediante su unión de forma selectiva a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos, se han descrito resistencias en *S. aureus*, *S. epidermidis* y *S. haemolyticus*. Estas cepas representan un problema terapéutico si, además, tienen una pérdida de susceptibilidad frente a vancomicina. En estos casos daptomicina es una buena opción terapéutica, salvo si existe neumonía de etiología estafilocócica asociada a la bacteriemia, ya que el surfactante pulmonar inactiva el antibiótico^{8,23-25}.

Guías clínicas

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha publicado durante los últimos años guías clínicas para el diagnóstico de la bacteriemia y el procesamiento de los hemocultivos^{9,26}. La última guía sobre el diagnóstico y tratamiento de las bacteriemias asociadas a catéteres intravasculares editada por la *Infectious Diseases Society of America*⁸, actualiza los tratamientos e incluye los fármacos antiestafilocócicos comercializados más recientemente.

Conclusiones

1. En todo paciente hospitalizado con fiebre debe plantearse siempre la posibilidad de bacteriemia por cocos grampositivos, especialmente cuando existe una vía venosa central o dispositivos intravasculares.
2. Los agentes etiológicos más frecuentes de la bacteriemia nosocomial son los SCN.
3. Ante la sospecha diagnóstica, es fundamental la toma precoz de muestras para hemocultivos y valorar la retirada de la vía central (con cultivo de la punta del catéter).
4. Para diferenciar entre bacteriemia verdadera y contaminación por SCN se deben analizar parámetros clínicos y microbiológicos: inflamación en la zona de venopunción, número de botellas de hemocultivo positivas y el tiempo de crecimiento.
5. En lo referente al paciente del caso clínico, se realizó el cambio de vancomicina a linezolid al disponer de un antibiograma con pérdida de susceptibilidad frente a vancomicina y resistencia a oxacilina. Se mantuvo el tratamiento durante una semana y se implantó el desfibrilador con posterioridad.

Bibliografía

1. Bouza E, Finch R. Infections caused by Gram-positive bacteria: situation and challenges of treatment. Clin Microbiol Infect. 2001;7 Suppl 4:iii.
2. González-Romo F, Rubio M, Betriu C, Picazo JJ, Grupo IGP. Prevalencia y tratamiento de las infecciones por grampositivos en los servicios de Medicina Interna de hospitales españoles: Estudio IGP. Rev Esp Quimioter. 2003;6:428-35.

3. Jones RN. Key considerations in the treatment of complicated staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 2:3–9.
4. Eykyn SJ, Gransden WR, Phillips I. The causative organisms of septicaemia and their epidemiology. *J Antimicrob Chemother.* 1990;25 Suppl C:41–58.
5. Estudio de Prevalencia de la Infección Nosocomial en España. [Consultado 13 /12/2010] Disponible en: http://www.vhebron.es/ac/preventiva/epine/6.epine_1990.2006.pdf.
6. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: Analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39: 309–17.
7. John MA, Pletch C, Hussain Z. In vitro activity of quinupristin/dalfopristin, linezolid, telithromycin and comparator antimicrobial agents against 13 species of coagulase-negative staphylococci. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:933–8.
8. Mermel LA, Alton M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. 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.* 2009;49:1–45.
9. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. En: Aguado JM, Fortún J, editores. *Guías Clínicas de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* [Consultado 13 /12/2010]. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/guiasclinicas>.
10. Taylor G, Gravel D, Johnston L, Embil J, Holton D, Paton S. Incidence of bloodstream infection in multicenter infection cohorts of hemodialysis patients. *Am J Infect Control.* 2004;32:155–60.
11. Bryan CS. Clinical implications of positive blood cultures. *Clin Microbiol Rev.* 1989;2:329–53.
12. Tokars JL. Predictive value of blood cultures positive for coagulase-negative staphylococci: implications for patient care and health care quality assurance. *Clin Infect Dis.* 2004;39:333–41.
13. Hall KK, Lyman JA. Update review of blood culture contamination. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:788–802.
14. Kim SD, McDonald LC, Jarvis WR, McAllister SK, Jerris R, Carson LA, Miller JM. Determining the significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures at a community hospital: a role for species and strain identification. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:213–7.
15. Weinstein MP, Reller MB, Murphy JR, Lichtenstein KA. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiology observations. *Rev Infect Dis.* 1983;5:35–53.
16. Schifman RB, Strand CL, Meier FA, Howanitz PJ. Blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-probes study involving 640 institutions and 497134 specimens from adult patients. *Arch Pathol Lab Med.* 1998;122: 216–21.
17. Catton JA, Dobbins BD, Kite P, Wood JM, Eastwood K, Sugden S, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity and endoluminal brushing. *Crit Care Med.* 2005;33:787–91.
18. Franklin JA, Gaur AH, Sheneep JL, Hu HJ, Flynn PM. In situ diagnosis of central venous catheter related bloodstream infection without peripheral blood culture. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:614–8.
19. Haimi-Cohen Y, Shafinoori S, Tucci V, Rubin LG. Use in incubation time to detection in BACTEC 9240 to distinguish coagulase-negative staphylococcal contamination from infection in pediatric blood cultures. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:968–74.
20. Reisner BS, Woods GL. Time to detection of bacterial and yeast in BACTEC 9240 blood culture bottles. *J Clin Microbiol.* 1997;37:2024–6.
21. Saito T, Senda K, Takakura S, Fujihara N, Kudo T, Linuma Y, et al. Detection of bacteria and fungi in BacT/Alert Standard blood culture bottles. *J Infect Chemother.* 2003;9:227–32.
22. Fortún J. Infecciones asociadas a dispositivos intravasculares utilizados para la terapia de infusión. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2008;26:168–74.
23. Casey AL, Lambert PA, Elliott TS. Staphylococci. *Internat J Antimicrob Agents.* 2007;29 Suppl 3:S23–32.
24. Tenover FC, McDonald LC. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control. *Curr Opinion Infect Dis.* 2005;8:300–5.
25. Fajardo M, Hidalgo R, Rodríguez-Garrido S, Garduño E, Rodríguez-Vidigal FF, Robles M. Actividad de daptomicina, ciprofloxacino, clindamicina y cotrimoxazol frente a diferentes cepas de *Staphylococcus coagulasa* negativa con sensibilidad conservada y disminuida para vancomicina. *Rev Esp Quimioter.* 2010;23:81–6.
26. Hemocultivos. Procedimientos en Microbiología Clínica. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* [Consultado: 13 /12/ 2010]. Disponible en: <http://www.seimc.org/protocolos/microbiologia>.