



CASO CLÍNICO

Dra. Noelia Ferreira Aparicio
Médica Universidad Nacional de La Plata
Argentina

Especialista en Medicina Interna
Especialista en Infectología

Junio de 2012



- Mujer
- 50 años.
- Hipotiroidismo (T4 100 $\mu\text{g}/\text{día}$).
- Asma.
- Alergia documentada a sulfas.



Antecedentes

- Fiebre reumática en la infancia.
- Estenosis mitral reumática
- 1996 -1ª Valvuloplastia con balón (enfermedad mitral moderada).
- 2002 – Insuficiencia cardíaca global + FA : primera sustitución valvular. Prótesis mecánica mitral .
- 2004 – trombosis protésica: 2da sustitución. Prótesis mecánica mitral .
- Insuficiencia Mitral severa y Estenosis Mitral moderada.



Motivo de consulta

- Disnea de esfuerzo

Motivo de ingreso

- Insuficiencia Cardíaca Global Progresiva para 3^a sustitución valvular.



Enfermedad actual

- Refiere disnea CF II de 1 mes de evolución que progresa en la última semana a CF III. Presenta concomitantemente, edemas en miembros inferiores.

Ingresa con planteo diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca Global asociada a valvulopatía mitral . Se coordina cirugía de sustitución valvular.



Al ingreso

- Lúcida, eupneica, normotensa e icterica.
- CV: RR 75 cpm, click valvular presente, soplo holosistólico 4/6 máximo en foco mitral irradiado a la axila. Ingurgitación yugular. Edemas en MMII hasta la rodilla.
- Respiratorio: estertores secos bilaterales difusos y crepitantes bibasales.



Al Ingreso

Hemograma

GB 4230 (63 % neutrófilos, 18 % linfocitos); HTO 26.4%, Hb 8.1 g/dL, Plaquetas 211000/ mm³.

Función renal

Urea 0.22 mg/dL, creatinina 24mg/dL.



Evolución I

- Por falta de disponibilidad de block quirúrgico se posterga la cirugía.

- Intercurre con **fiebre el 18/3/12 y el 21 /3 /12**

En contexto de flebitis en antebrazo izquierdo.

Conducta: HC x 2, ATB (AMP/sulbactam + clindamicina) e Interconsulta con Infectología.



Interconsulta con Infectología

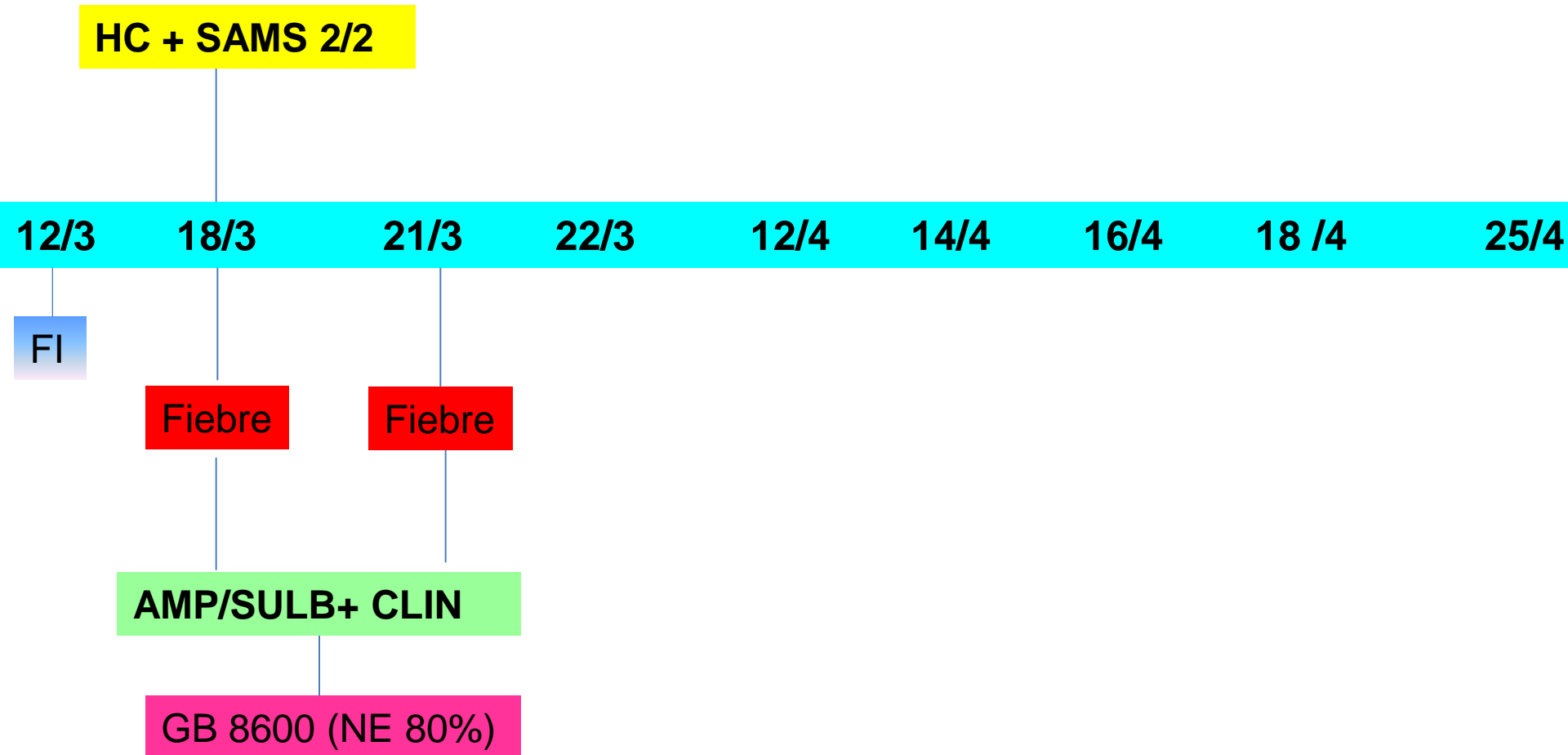
22/3/12

- Paciente estable, afebril desde hace 24 hs, compensada, soplo holosistólico máximo en foco mitral. Flebitis en vía de resolución en antebrazo izquierdo. Crepitantes bibasales.
- Leucocitos 8600 (**80% neutrófilos**, 9% linfocitos).
- **HCx2: POSITIVOS 2/2 *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SAMS).**



Evolución temporal

HC + SAMS 2/2





En suma

- Mujer 50 años.
- Valvulopatía reumática con dispositivo mecánico colocado en 2004.
- Flebitis antebrazo izquierdo.
- Fiebre.
- Leucocitosis con desvío de la fórmula a izquierda.
- **HC 2/2 POSITIVOS : *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina.**



Planteos diagnósticos

- Bacteriemia a SAMS primaria?
- Bacteriemia a SAMS secundaria a flebitis?.
- ¿Tromoflebitis supurada?.
- Descartar complicaciones a distancia:
EN PRIMER TÉRMINO ENDOCARDITIS
INFECCIOSA.



Conducta 22/3/12

- HC control para descartar bacteriemia de brecha.
- Ecocardiograma transesofágico (**ETE**).
- Radiografía de tórax.
- **Ecografía + doppler** de antebrazo izquierdo y cultivo de partes blandas (descartar tromboflebitis supurada).
- **Se rota ATB** a Cefazolina.



Evolución temporal

HC + SAMS 2/2

HC CONTROL



12/3 18/3 21/3 22/3 12/4 14/4 16/4 18/4 25/4

FI

Fiebre

Fiebre

IC

C1

AMP/SULB+ CLIN

GB 8600 (NE 80%)



IMPORTANTE

- «Ante una Bacteriemia por *Staphylococcus aureus* se debe **buscar foco** probable (**primaria vs secundaria**), instaurar **tratamiento adecuado** específico para el microorganismo aislado y efectuar **HEMOCULTIVOS DE CONTROL** a las 48-72 hs de instaurado el mismo. Si estos resultaren positivos , estamos ante una **bacteriemia persistente o bacteriemia de brecha**, en este caso es necesario **descartar complicaciones** (en primer término Endocarditis Infecciosa).»



HC DE CONTROL A LAS 48- 72 HS LUEGO DE INICIADO EL TRATAMIENTO ESPECÍFICO



Fowler et al. Arch Intern Med 2003; 163: 2066-2072

Estudio de cohortes prospectivo observacional desde 1994-1999. Enroló 724 pacientes con bacteriemia por *S. aureus* (BSA) y se efectuó un seguimiento durante 12 semanas.

END POINT PRIMARIO

BSA complicada, mortalidad atribuible, infección complicada al momento de la internación, stroke embólico e infección recurrente a las 12 semanas.



Resultados

- **310** pacientes (43%) con BSA complicada.
- **228** pacientes (74%) presentaron BSA complicada (con una infección presente al momento de la internación). De estos un 39 % presento EI (que a su vez representa un 12 % del total).
- **86** pacientes (28%) mortalidad atribuible.
- Infecciones recurrentes por SA **70** pacientes (23%) (BSA recurrente 16%, SA en otros sitios 7%).
- Stroke embólico **18** pacientes (6%).



SE IDENTIFICARON 4 VARIABLES QUE SE ASOCIARON SIGNIFICATIVAMENTE CON BSA COMPLICADA.

1. **HC CONTROL (72h) POSITIVOS .**
2. ADQUISICIÓN COMUNITARIA DE LA BSA.
3. FIEBRE PERSISTENTE A LAS 72 HS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO.
4. LESIONES EN PIEL SUGESTIVAS DE INFECCIÓN SISTÉMICA



- EL HC CONTROL POSITIVO ES EL PREDICTOR MAS IMPORTANTE PARA BACTERIEMIA COMPLICADA POR *S. aureus*.

«Por tanto el resultado de la investigación señala la necesidad de efectuar HC control a las 48-72 hs de iniciado el tratamiento, aún en ausencia de síntomas»



Radiografía de tórax





Ecocardiograma (ETT)

- VI normal FEVI 60 %. AI dilatada (42mm, 24 cm²) cavidades derechas dilatadas con función del VD conservada. IT severa con PSAP 76 mm Hg. Prótesis mitral con apertura de ambos discos con fuga paravalvular severa. Volumen regurgitante de 80 ml/latido, fracción de 38%.



- ETE: no se pudo completar el estudio por mala tolerancia de la paciente , que desarrolla hipotensión y desaturación extrema requiriendo IOT.
- Ecografía de MSI y cultivo: no se realiza.



Evolución II

- Se realiza nueva IC a Infectología el **12/4/12**.
- Se evalúa a la paciente: asintomática, afebril, bajo tratamiento ATB específico (cumpliendo 3° semana) .
- Se intenta rescatar resultado de HC de control para definir conducta, pero los mismos no se efectuaron.



Evolución temporal

HC + SAMS 2/2

HC CONTROL



12/3 18/3 21/3 22/3 12/4 14/4 16/4 18/4 25/4

FI

Fiebre

Fiebre

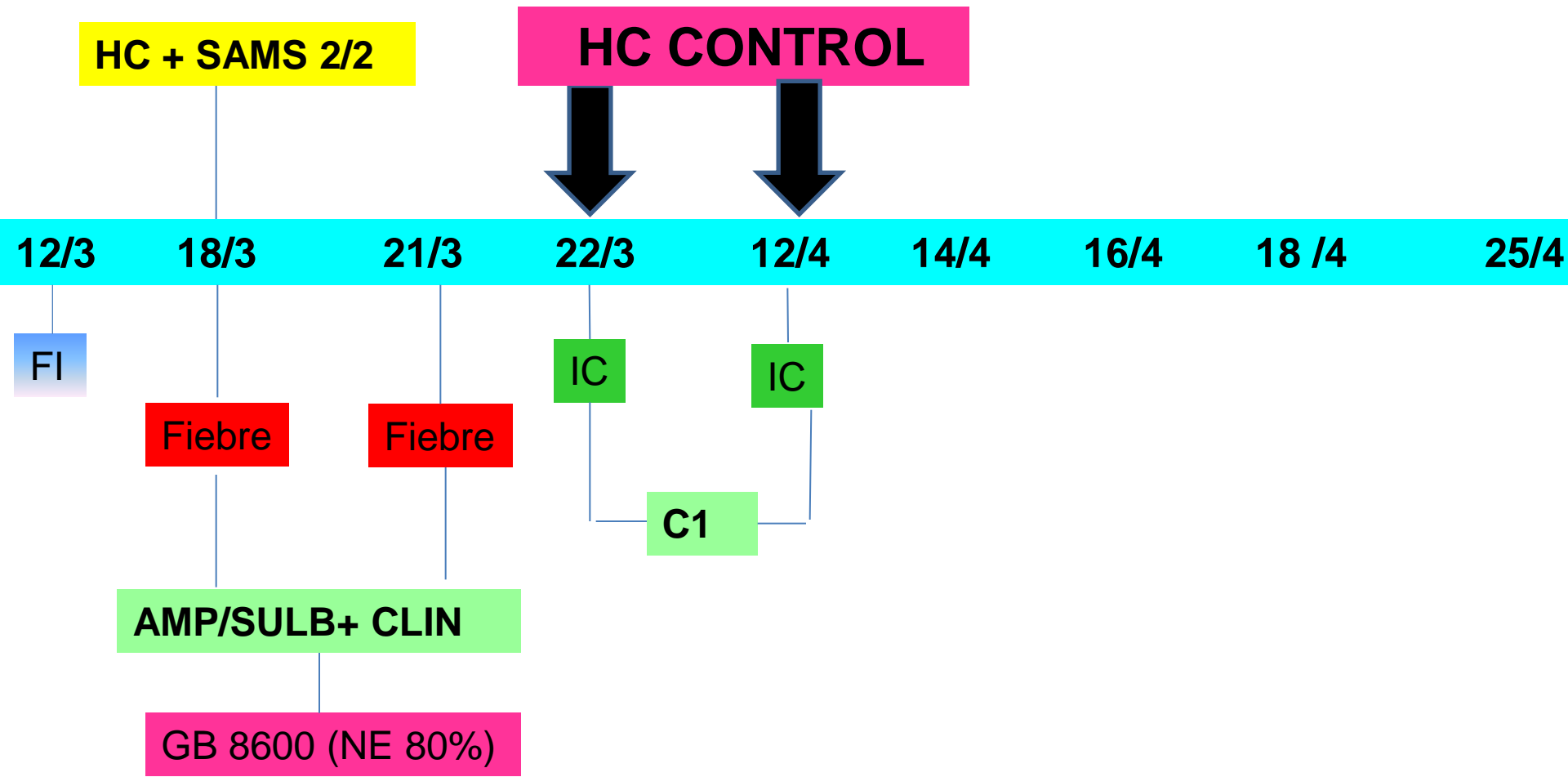
IC

IC

C1

AMP/SULB+ CLIN

GB 8600 (NE 80%)





Evolución II

- **Ante esta situación nos planteamos la necesidad de descartar una bacteriemia de brecha / bacteriemia persistente.**

A pesar del tiempo de tratamiento y del buen estado general, no se han hecho los HC de control , por tanto no se ha descartado una bacteriemia de brecha. Esto es mandatorio en función del tipo de microorganismo y de los antecedentes cardiológicos de la paciente.



Evolución II

Conducta de Infectología:

- **Se solicitan nuevamente los HC de control y se indica no suspender el tratamiento ATB hasta obtener el resultado de los mismos.**



Evolución II

•HC

Negativo: bacteriemia no complicada---- tratamiento por 14 días.

Positivo: bacteriemia de brecha.

EI?

Otros focos a distancia?

(tratamiento según hallazgos)



Evolución III

Nos encontramos el **18/4/12** con la suspensión de la cefazolina, sin el resultado del HC solicitado y fiebre a las 48 hs de la misma.

En este contexto cardiología solicita HC en la recrudescencia de la fiebre los días 14 y 18/4/12. Inician ATB con diagnóstico presuntivo de EI :

- Vancomicina + gentamicina + rifampicina



Evolución III

HC 6/6 POSITIVOS PARA
SAMS



IMPORTANTE

- Se considera **bacteriemia persistente** cuando los hemocultivos siguen siendo positivos mas alla de 72 hs de iniciado el tratamiento ATB adecuado.
- Esto obliga a descartar siempre la presencia de complicaciones a distancia (EI, artritis, espondilitis, endoftalmitis, etc).



IMPORTANTE

- Un estudio documentó que la fiebre había desaparecido en un 54% de los pacientes en los cuales se detectó bacteriemia persistente.
- Por eso debe considerarse siempre la práctica de hemocultivos de control independientemente de la evolución de la fiebre



Conducta de Infectología

- Se ajusta tratamiento ATB:
 - Suspensión de vancomicina y rifampicina.
 - Se rota a cefazolina 2 g cada 8 hs + gentamicina 80 mg cada 8 hs.
- HC control a las 48 a 72 hs posteriores al inicio del tratamiento específico a dosis maximas .
- ETE, TC y centellograma.



IMPORTANTE

- El tratamiento adecuado para SAMS es una cefalosporinas de primera generación. Se ha observado que si se realiza el tratamiento con vancomicina las tasas de fallo aumentan en forma significativa.
- Por tanto vancomicina **NO ESTA RECOMENDADO** en el tratamiento de bacteriemia / El por SAMS.



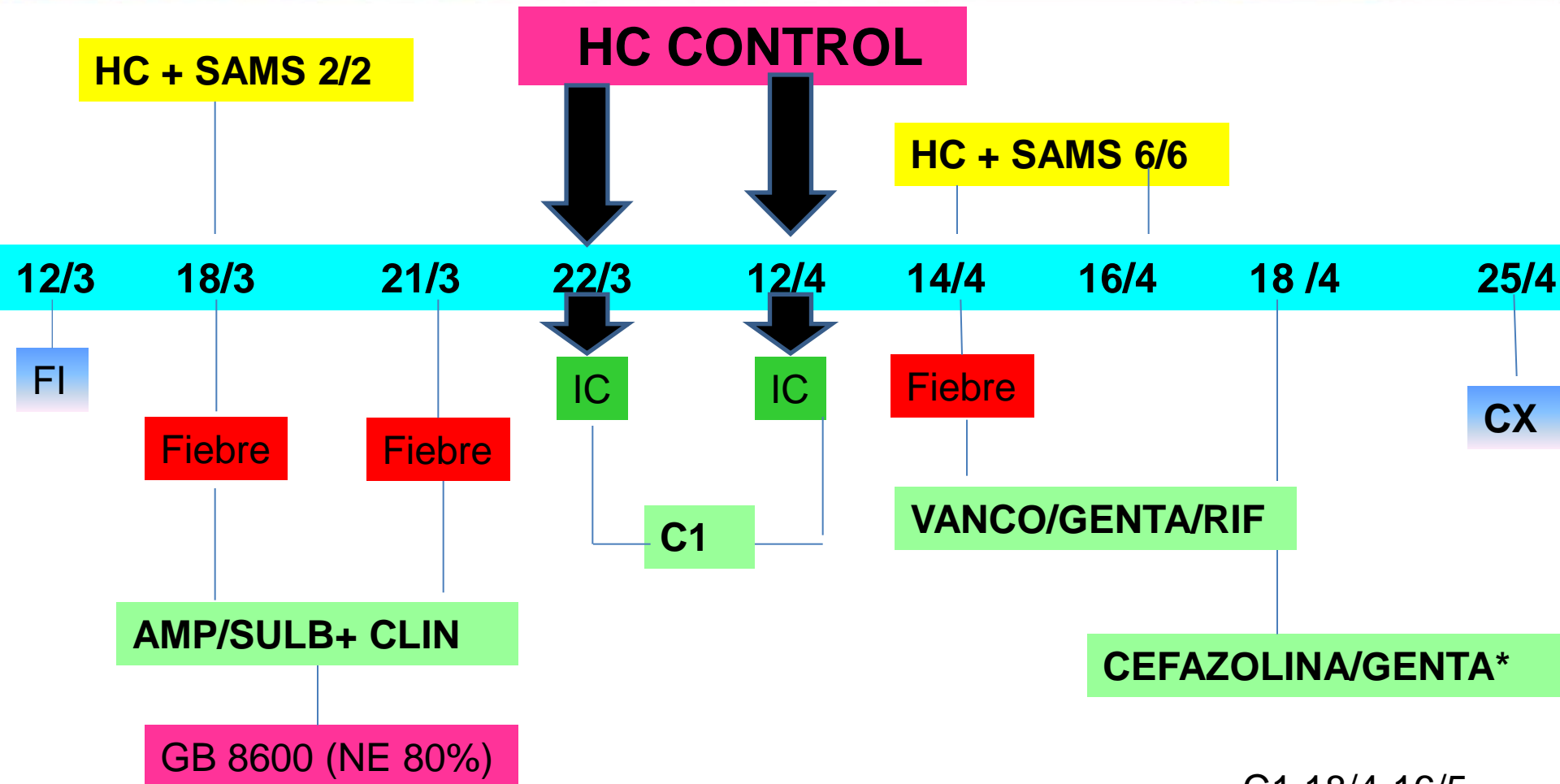
Staphylococcus aureus Bacteremia: Recurrence and the Impact of Antibiotic Treatment in a Prospective Multicenter Study

Chang F; Peacock J.; Musher D. et al . Medicine 2003; 82 (5): 333-339

- **Bacteriemias por SAMS tratadas con vancomicina registraron alta tasa de fallos comparado con betalactámicos.**
- Rama de betalactámicos menor persistencia de bacteriemia , recaídas y menor numero de complicaciones.



Evolución temporal



* C1 18/4-16/5
GENTA 18/4-19/4



Evolución IV

- HC control : negativos.
- ETT: negativo para vegetaciones.
- TC y centellograma: negativos.
- Tras 7 días de tratamiento dirigido se realiza 3er recambio valvular con hallazgo intraquirúrgico de **absceso del anillo valvular** a nivel de la comisura lateral (25/4/12).
- Cultivo del anillo: negativo.



Evolución IV

- Completa 4 semanas totales de ATB.
 - 10 días de gentamicina (se suspende por Insuficiencia Renal).
 - 4 semanas de cefazolina.
- Presenta evolución clínica favorable con alta a domicilio.



Diagnóstico definitivo

- Bacteriemia a SAMS complicada con infección de válvula protésica (tardía) y absceso del anillo.



Importancia del Caso



Ante bacteriemias por *Staphylococcus aureus*

1. Necesario evaluar contexto del paciente:
 - Cardiopatía subyacente (¿dispositivos?).
 - Inmunodepresión.
 - Probables focos (primaria vs secundaria).
 - Fiebre persistente.
 - Lugar de adquisición de la bacteriemia.
 - Etc.



Ante bacteriemias por *Staphylococcus aureus*

2. Recordar las características metastatizantes del microorganismo y su virulencia. Evaluación temprana de BSA complicada a distancia:

- El.
- Otros impactos (Por ej: espondilodiscitis).

3. Ajustar ATB tipo y duración: según la sensibilidad a meticilina, los hallazgos y eventuales complicaciones.



BACTERIEMIA POR
Staphylococcus aureus
METICILINO SENSIBLE
(SAMS)



Ante bacteriemias por *Staphylococcus aureus*

Bacteriemia a SAMS

Cefalosporinas de 1^a generación y HC control (48-72hs)

Evaluar focos

Factores de riesgo

¿Dispositivos?

**SOBRE TODO ES NECESARIO DESCARTAR
UNA BACTERIEMIA DE BRECHA**

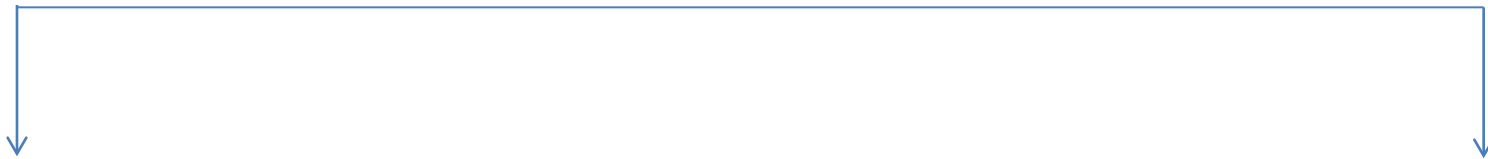


Ante bacteriemias por *Staphylococcus aureus*

Bacteriemia a SAMS



HC control



Negativos



**14 días de tratamiento
(día 1 HC negativo)**

Positivo

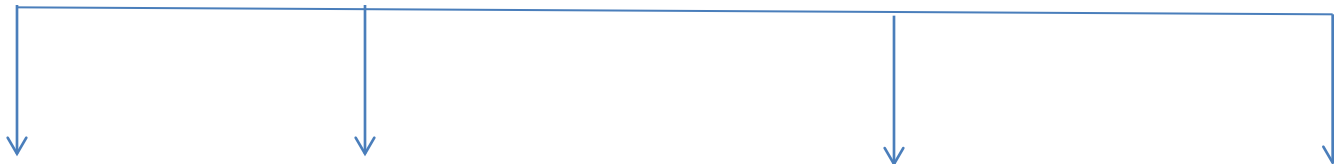


Ante bacteriemias por *Staphylococcus aureus*

Bacteriemia a SAMS



HC control Positivo (BACTERIEMIA DE BRECHA)



ETE

TC

Centellograma

FDO



Tratamiento según hallazgos



Valor del Ecocardiograma

- ETE superior al ETT para el diagnóstico de abscesos perivalvulares y dehiscencias protésicas. Valor predictivo negativo del ETE en un paciente con sospecha de infección asociada a válvula protésica es de 86-94%. ETE negativo sin embargo ante una alta sospecha no descarta y se debe repetir a los 7 a 10 días.



Ecocardiograma

Table 8 Role of echocardiography in infective endocarditis

Recommendations: echocardiography	Class ^a	Level ^b
A - Diagnosis:		
1. TTE is recommended as the first-line imaging modality in suspected IE	I	B
2. TEE is recommended in patients with high clinical suspicion of IE and a normal TTE	I	B
3. Repeat TTE / TEE within 7–10 days are recommended in the case of an initially negative examination when clinical suspicion of IE remains high	I	B
4. TEE should be considered in the majority of adult patients with suspected IE, even in cases with positive TTE, owing to its better sensitivity and specificity, particularly for the diagnosis of abscesses and measurement of vegetation size.	IIa	C
5. TEE is not indicated in patients with a good-quality negative TTE and low clinical suspicion of IE	III	C
B - Follow-up under medical therapy		
1. Repeat TTE and TEE are recommended as soon as a new complication of IE is suspected (new murmur, embolism, persisting fever, heart failure, abscess, atrioventricular block)	I	B
2. Repeat TTE and TEE should be considered during follow-up of uncomplicated IE, in order to detect new silent complication and monitor vegetation size. The timing and mode (TTE or TEE) of repeat examination depend on the initial findings, type of microorganism, and initial response to therapy	IIa	B
C - Intra-operative echocardiography		
Intra-operative echocardiography is recommended in all cases of IE requiring surgery	I	C
D - Following completion of therapy		
TTE is recommended at completion of antibiotic therapy for evaluation of cardiac and valve morphology and function	I	C

European Heart Journal. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of Infective Endocarditis . 2009

TABLE 4. Duration of Therapy for MSSA Bacteremia and Native Valve Endocarditis

- Uncomplicated bacteremia: ≥ 2 wk
 - Catheter-related (with removal of catheter)
 - Infectious endocarditis ruled out with TEE
 - No device implants
 - Follow-up cultures in 2–3 d are negative
 - Defervescence in ≤ 72 h
 - No metastatic infection
- Complicated bacteremia: 4–6 wk
- Left-sided endocarditis: ≥ 6 wk

TEE indicates transesophageal echocardiogram.



Ante bacteriemias por *Staphylococcus aureus* Bacteriemia/EI a SAMS alérgicos a betalactámicos

TABLE 2. Treatment of MSSA Bacteremia or Native Valve Endocarditis in Highly Penicillin Allergic Patients With Normal Renal Function

-
- Vancomycin 15–20 mg/kg (actual body weight) IV every 8–12 h*
(not >2 g/dose)
 - If septic, consider loading dose 25–30 mg/kg
 - Trough 15–20 µg/mL (AUC:MIC >400 if MIC <1.0)
 - If dose ≥1.5 g, infuse over 1.5–2 h
 - Monitor trough weekly
 - MIC overestimated by E-test[®], MicroScan[®], and BD Phoenix[™]; underestimated by Sensititre[®] and Vitek 2[®]
 - Daptomycin 6 mg/kg IV once daily*
 - Consider if vancomycin MIC ≥1.5 µg/mL (cannot achieve AUC:MIC >400)
 - Some experts advise 8–10 mg/kg IV every day, safe in limited studies
-

*Doses are adjusted for impaired renal function.



BACTERIEMIA POR
Staphylococcus aureus
METICILINO RESISTENTE
(SAMR)



Ante bacteriemias por *Staphylococcus aureus*

Bacteriemia a SAMR



ATB

CIM

Vancocinemia valle post 4ta dosis

HC control (48-72 hs)

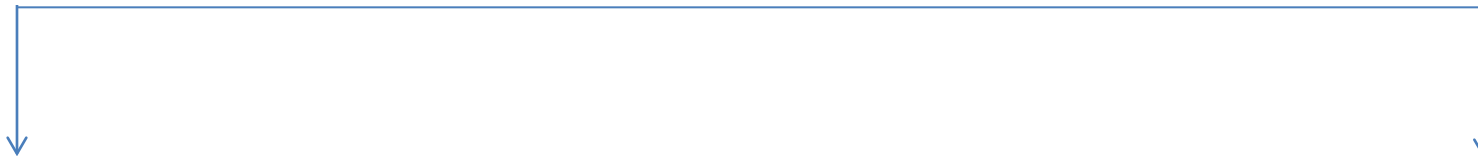


Ante bacteriemias por *Staphylococcus aureus*

Bacteriemia a SAMR



HC control



Negativos



**14 días de tratamiento
(día 1 HC negativo)**

Positivo

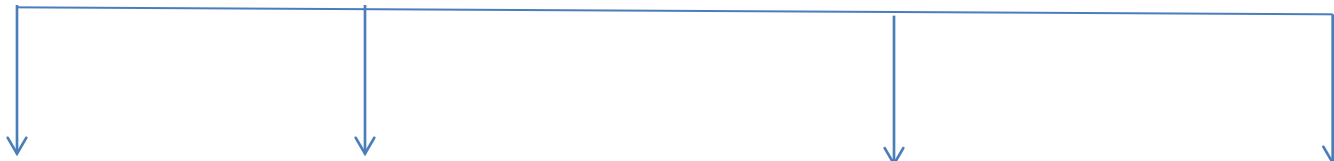


Ante bacteriemias por *Staphylococcus aureus*

Bacteriemia a SAMR



HC control Positivo



ETE

TC

Centellograma

Fondo de ojo



Tratamiento según hallazgos- 4 a 6 sem-

TABLE 6. Approach to Persistent MRSA Bacteremia

- Reassess around day 7 (median duration 7–9 d)
- Search for removable device or focus of infection
- Assess for vancomycin MIC, hVISA, VISA
- Assess daptomycin MIC
 - Vancomycin may select reduced daptomycin susceptibility
 - Daptomycin failure associated with reduced susceptibility
- Vancomycin trough—target attained (15–20 $\mu\text{g}/\text{mL}$)
- Check daptomycin dose
- If left-sided infective endocarditis, consider appropriately timed cardiac surgery
- Patient's clinical status informs Rx change
 - Stable clinically, isolate with vancomycin MIC $<1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$
 - Worse regardless of susceptibility; critically ill or with vancomycin MIC $\geq 1.5 \mu\text{g}/\text{mL}$

TABLE 7. Options for Antimicrobial Treatment of Persistent MRSA Bacteremia

■ Susceptible to daptomycin:

- Daptomycin 10 mg/kg per day plus optional combination with
 - Gentamicin 1 mg/kg every 8 h or 5 mg/kg/d
 - Rifampin 300 mg every 8 h or 450 every 12 h orally
 - Both gentamicin and rifampin
 - An antistaphylococcal penicillin (nafcillin/oxacillin)

■ Nonsusceptible to daptomycin and vancomycin:

- Linezolid (in combination Rx)
 - TMP/SMZ (in combination Rx)
 - Telavancin or ceftaroline
 - Daptomycin plus an antistaphylococcal penicillin (nafcillin/oxacillin)
-



Conclusiones I

- Ante un paciente con bacteriemia por *S. aureus*
 - Es necesario evaluar sensibilidad a meticilina y ajustar el tratamiento que será siempre a dosis máximas y por vía endovenosa.
 - Evaluar focos probables pasibles de drenaje.
 - Descartar BSA complicada: **HC DE CONTROL 48 A 72 HS DEL INICIO DEL TRATAMIENTO, ROL CENTRAL EN DICHA EVALUACION (BACTERIEMIAS DE BRECHA).**



Conclusiones III

- Si es una bacteriemia no complicada con HC control negativos, el tratamiento específico se prolongará durante 14 días.



Conclusiones II

- Ante una bacteriemia de brechas a SAMS
 - Búsqueda de complicaciones a distancia, la mas frecuente es la EI (solicitud de ETE y ante sospecha fuerte , repetir en 7 días).
 - En caso de EI a SAMS 4- 6 semanas de tratamiento con cefalosporinas de 1 generación asociada durante las 2 primeras semanas a un aminoglucósido.



Conclusiones IV

- En el caso presentado, la paciente presentaba cardiopatía subyacente con una válvula mitral protésica y una bacteriemia a SAMS. Si bien evoluciono favorablemente bajo tratamiento en apirexia, no se solicitaron los HC de control. Una vez efectuados los mismos, que resultaron positivos, la sospecha de una complicación ante esta bacteriemia de brecha se hizo evidente. Diagnosticándose El asociada al dispositivo valvular protésico con un absceso en anillo.



Bibliografía

Karchmer A. *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Native Valve Endocarditis. The rol of Antimicrobial Therapy. Infectious Diseases in Clinical Practice 2012; 20 (2): 100-108.

Liu C, Bayer A, Cosgrove S, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicilin- Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children. CID 2011;52: 1-38.

Miró J, Almirante B. Infecciones Asociadas a las Válvulas Protésicas Cardiacas, las Prótesis Vasculares y los Dispositivos de Electroestimulación Cardíacos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2008; 26 (10): 647-64.

European Heart Journal. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009).

Patel M. Community- Associated Meticillin- Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. Epidemiology, Recognition and Management. Drug 2009; 69(6): 693-716

Guidiol F, Aguada JM, Pascual A, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Enferm Infecc Microbiol clin 2009; 27(2): 105-115.

Millan A, Dominguez M A, Borraz C, et al. Bacteriemias de presentacion comunitaria y nosocomial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en hospitales españoles. Enfer Infecc Microbiol Clin 2010; 28 (6): 336-341.



Bibliografía

Naber C. *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Epidemiology, Pathophysiology, and Management Strategies. CID 2009; 48: 231- 237

Seifert H. The Clinical Importance of Microbiological Findings in the Diagnosis and Mangement of Bloodstream Infections. CID 2009 ; 48: 238-245

Del Rio A, Cervera C, Moreno A, et al. Patient at Risk of Complicacions of *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection. Cid 2009; 48: 246-253.

Corey R. *Staphylococcus aureus* Bloodsteam Infections Definitions and Treatment. CID 2009; 48: 254-259.

Naber C, Baddour L, Giamarellos-Bourboulis E, et al. Clinical Consensus Conference: Survey on Gram- Positive Bloodstream Infections with a Focus on *Staphylococcus aureus*. CID 2009; 48: 260-270.

Fowler V, Olsen M, Corey R, et al. Clinical Identifiers of Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Arc Intern Med 2003; 163: 2066-2072



GRACIAS...

