

# Estado de portador nasal de *Estafilococo aureus* en pacientes de DPCA. ¿Está inducido o favorecido por el uso subcutáneo de eritropoyetina?

R. Selgas, M. J. Castro, M. A. Bajo, M. J. Fernández-Reyes, K. López-Revuelta, J. R. Romero, F. de Alvaro, F. Borrego y C. Riñón

Hospital La Paz. Madrid (España).

## RESUMEN

El estado de portador nasal de *Estafilococo aureus* ha sido reconocido como un factor de riesgo para los pacientes en DPCA, debido a una mayor probabilidad para sufrir infecciones del catéter peritoneal. Se ha relacionado el estado de portador con el uso de drogas subcutáneas (diabéticos insulino dependientes, drogadictos, pacientes de hemodiálisis y pacientes que reciben vacunas antialérgicas). En DPCA, la eritropoyetina (EPO) se usa fundamentalmente por vía subcutánea. El objetivo de este trabajo ha sido evaluar la aparición de portadores de novo en 85 pacientes de DPCA por medio de cultivos nasales y la influencia del estado de portador en la frecuencia de infecciones peritoneales y del catéter.

Se dividieron los pacientes en cuatro grupos según fueran diabéticos o no y recibieran tratamiento con EPO (dosis media, 2.000 U por vía subcutánea dos veces en semana). La prevalencia de portadores en los grupos control era del 30% en no diabéticos y del 23% en diabéticos. Los pacientes tratados con EPO mostraban una prevalencia de portadores del 39% en no diabéticos y del 45% en diabéticos, debido a la presencia de siete y cinco pacientes portadores, respectivamente. Los pacientes portadores (29% de la población) sufrían el 45% de las peritonitis y el 41% de las infecciones del orificio causadas por *S. aureus*. En una parte del estudio, realizada de forma prospectiva, no había diferencia en la frecuencia de desarrollar cultivos positivos entre los pacientes tratados con EPO y los controles (30% de pacientes). Ningún hombre tratado con EPO desarrolló el estado de portador.

Concluimos que es necesario monitorizar el estado de portador nasal de *S. aureus* de forma periódica en los pacientes de DPCA, especialmente en las mujeres. Por nuestros datos no está asegurado que el tratamiento con EPO esté implicado patogénicamente en este estatus, debido a la frecuente aparición de portadores espontáneos entre los pacientes de DPCA. Confirmamos que el estado de portador está relacionado con una alta probabilidad de ser infectado por este germen.

Palabras clave: **Portador nasal de *Estafilococo aureus*. DPCA. Eritropoyetina-H-R. Drogas subcutáneas.**

## S. AUREUS NASAL CARRIAGE ON CAPD PATIENTS. IS IT INDUCED OR FAVOURED BY SUBCUTANEOUS USE OF EPO?

### SUMMARY

*Staphylococcus Aureus* nasal carrier (STATU) has been recognized as a risk factor for patients on CAPD, due to a higher probability of suffering peritoneal catheter infections. The use of subcutaneous drugs (insulin dependent diabetics, drug addicts, HD patients and antiallergic vaccines), has been related with SANCS. On CAPD, Erythropoietin (EPO) is almost universally used by subcutaneous route. The objective of this paper was to evaluate the de novo appearance of SANCS in 85 CAPD patients by means of nasal smear and the influence of SANCS on peritoneal and catheter infection rate.

Patients were divided in four groups according to diabetic status and EPO treatment (mean dose 2000 u. twice a week). The prevalence of SANCS on control groups was 30% in non-diabetics and 23% in diabetic. EPO-treated patients showed a prevalence of SANCS of 39% in non-diabetics and 45% in diabetics due to the presence of 7 and 5 carrier patients respectively. SANCS patients (29% of the population), suffered the 45% of peritonitis and 41% of exit-site infections caused by *S. Aureus*. In a prospective part of the study, there was no difference in the frequency of developing positive cultures among EPO and control (30% of patients). None male EPO treated patient did develop SANCS.

We conclude that it is necessary to monitorize *S. Aureus* nasal carrier status periodically in CAPD patients specially in women. Whether or not subcutaneous Erythropoietin treatment is implicated pathogenetically in this status, is not assured by our data because of the frequent spontaneous appearance of SANCS among CAPD patients. We confirm that carrier status is related with a higher probability of being infected by this germ.

**Key words:** *Staphylococcus Aureus* nasal carrier. CAPD. H-R-Erythropoietin. Subcutaneous drugs.

### Introducción

En un estudio recientemente publicado por M. A. Luzzar se concluye que en los pacientes que empiezan diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), el estado de portador nasal de *Estafilococo aureus* (*S. aureus*) se asocia con un incremento del riesgo a padecer infecciones del orificio de salida del catéter. La realización de cultivos nasales antes de la implantación del catéter puede identificar pacientes con un alto riesgo de morbilidad posterior<sup>1</sup>. Tuazon y cols.<sup>2</sup> y Smith y cols.<sup>3</sup> han mostrado un incremento en la incidencia del estado de portador nasal de *S. aureus* entre los diabéticos que usan insulina por vía subcutánea, pero no entre aquellos que usan antidiabéticos orales. Tuazon y cols.<sup>4</sup> también han descrito una mayor incidencia de portadores en personas adictas a drogas parenterales relacionada con la duración del intervalo desde la administración de drogas. Las razones del aumento en la frecuencia de portadores en estas personas requieren posteriores investigaciones epidemiológicas e inmunológicas. Kirmani y cols.<sup>5</sup>, en un estudio sobre el estado de portador entre pacientes sometidos a inyecciones de desensibilización alérgica, han sugerido que el uso habitual de agujas aumenta la frecuencia de portadores

nasales de *S. aureus*, siempre bajo condiciones asépticas estrictas.

La hipótesis de nuestro estudio fue la posibilidad de que el uso de una nueva droga subcutánea entre pacientes de DPCA no diabéticos pudiera inducir o favorecer el estado de portador nasal de *S. aureus* e introducir un nuevo factor de desestabilización entre nuestros pacientes<sup>1,6,7</sup>.

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la incidencia de portadores en una población de DPCA que usa EPO y evaluar la aparición de infecciones como consecuencia de este estado.

### Pacientes y métodos

#### Estudio inicial

Se realizó un estudio retrospectivo cruzado de la presencia de portadores en todos los pacientes tratados con DPCA en nuestra unidad desde 1988. Durante 1991 se incrementó la frecuencia de la toma de frotis nasales para cultivo con el fin de mejorar nuestro conocimiento de este tema. Al principio del estudio se incluyeron pacientes dia-

béticos y no diabéticos: 41 hombres y 44 mujeres (32 % diabéticos).

Los pacientes se distribuyeron en cuatro grupos de acuerdo a ser diabéticos o no y al uso de EPO (dosis media de 2.000 unidades dos inyecciones subcutáneas en semana):

- Grupo I (no diabéticos, no tratados con EPO): 54 pacientes (925 pacientes-mes).
- Grupo II (diabéticos, no tratados con EPO): 26 pacientes (440 pacientes-mes).
- Grupo III (no diabéticos, tratados con EPO): 18 pacientes.
- Grupo IV (diabéticos, tratados con EPO): 11 pacientes.

#### Estudio prospectivo

Dado que los datos del estudio inicial podrían estar sesgando la interpretación de este tema, decidimos comparar los pacientes tratados con EPO con un grupo de pacientes no tratados, todos ellos en DPCA, durante un período de tiempo simultáneo de manera prospectiva. Sólo se incluyeron en este estudio los pacientes con cultivo nasal inicial negativo para *S. aureus*.

**Grupo tratado con EPO:** Hemos estudiado 15 pacientes, cinco hombres y 10 mujeres, en tratamiento con EPO por vía subcutánea para determinar la incidencia de portadores y el posible cambio de esta incidencia inducida por dicha droga.

La edad media de estos pacientes era de  $54,1 \pm 13,4$  años, y la estancia en CAPD, de 454 pacientes-mes (media,  $30,2 \pm 10,9$  meses), de los cuales ciento noventa y cinco meses ( $13 \pm 7$  meses) fueron pretratamiento con EPO y doscientos cuarenta y ocho meses ( $16,5 \pm 8,5$  meses) postratamiento con EPO.

En esta población se tomaron 15 frotis nasales: 19 en la fase pretratamiento (media,  $1,26 \pm 0,6$ ) y 31 durante el período postratamiento (media,  $2,06 \pm 0,96$ ) (tabla I).

La enfermedad de base fue: glomerulonefritis en cuatro casos, nefropatía intersticial en cuatro casos, poliquis-

tosis renal en dos casos, LES en un caso y causa desconocida en cuatro casos.

Los pacientes diabéticos fueron excluidos del estudio, ya que la administración subcutánea de insulina se ha asociado con la inducción del estado de portador.

**Grupo control:** El grupo control formado por 16 pacientes de DPCA no tratados con EPO (10 hombres y seis mujeres). La edad media era de  $61 \pm 14$  años. EL período de observación era de 415 pacientes-mes ( $25,9 \pm 15,3$  meses): 181 pacientes-mes (media,  $11,3 \pm 11,2$ ), coincidiendo con el período pretratamiento con EPO del grupo tratado, y 234 pacientes-mes ( $25,9 \pm 15,3$  meses) que coincidían con la fase de tratamiento con EPO en dicho grupo.

Se tomaron 49 frotis nasales durante todo el período: 20 durante la primera fase (media,  $1,75 \pm 1,3$ ) y 29 durante el último período ( $1,8 \pm 0,75$ ).

La enfermedad renal de base en este grupo era: nefrosclerosis en cinco casos, glomerulonefritis en cinco casos, poliquistosis en tres casos, intersticial en un caso y desconocida en dos casos.

Las fases pretratamiento en ambos grupos se diseñaron para comparar la incidencia de infecciones peritoneales y de orificio causadas por *S. aureus* en cada grupo y entre los dos grupos. Para el correspondiente período de tiempo se registró esta incidencia y la etiología de las infecciones peritoneales y de orificio.

**Tratamiento de los portadores nasales de *S. aureus*:** Cuando teníamos un informe positivo de un cultivo nasal, el paciente era incluido en un protocolo de terapia profiláctica realizado de forma cíclica cada tres meses con administración de rifampicina 1,2 g de forma oral durante cinco días. Estos pacientes no fueron posteriormente incluidos en análisis estadísticos y se les consideró portadores nasales *de novo*. Desde este momento, cada infección peritoneal o del catéter fue atribuida a la nueva situación.

Para obtener el cultivo se introducía una torunda en la parte anterior de cada fosa nasal y se procesaba mediante la metodología bacteriológica usual.

Los frotis nasales se tomaron siempre en ausencia de cualquier clase de tratamiento antibiótico durante las cuatro semanas anteriores.

Los medios bacteriológicos de diagnóstico de peritonitis o infección del orificio incluían los métodos habituales para Gram negativos, positivos y hongos.

El análisis estadístico se realizó por el test de la t de Student y el método de Chi<sup>2</sup>.

**Tabla I.** Características de los pacientes y número de observaciones en el estudio prospectivo

	Tratados con EPO	Pacientes control
Pacientes .....	15	16
Meses en DPCA		
Período pretratamiento .....	195	181
Período postratamiento .....	248	234
Número de cultivos		
Pretratamiento .....	19	20
Postratamiento .....	31	29

## Resultados

### Estudio cruzado

La prevalencia de portadores en el estudio inicial fue del 30 % en pacientes no diabéticos control y del 23 % en diabéticos control. Los pacientes tratados con EPO mostraban una prevalencia de portadores del 39 % en no

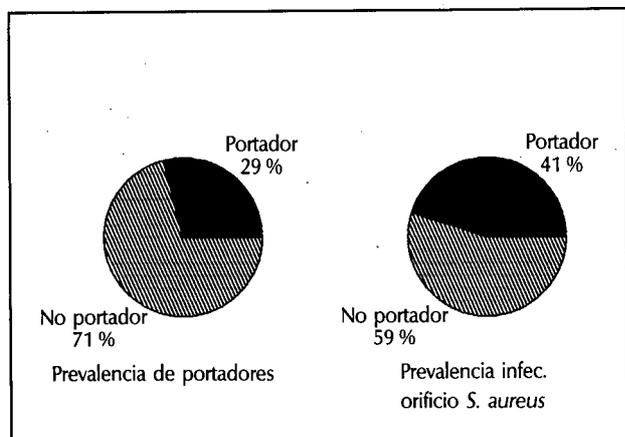


Fig. 1.—Prevalencia de portadores en la población general en comparación con la prevalencia de peritonitis causadas por *S. aureus* en pacientes portadores y no portadores.

diabéticos y del 45 % en diabéticos. Pudimos confirmar en cada grupo al menos tres pacientes portadores de novo.

La figura 1 muestra la prevalencia de portadores en la población general en comparación con el porcentaje de peritonitis causadas por *S. aureus* en portadores y no portadores. La figura 2 muestra una comparación similar con las infecciones del orificio causadas por *S. aureus*.

**Estudio prospectivo**

La tabla II muestra el número de portadores en pacientes tratados y pacientes control. No había diferencia en la frecuencia de cultivos positivos entre ambos grupos. Llama la atención que aproximadamente el 30 % de los pacientes de ambos grupos se convirtieron en portadores.

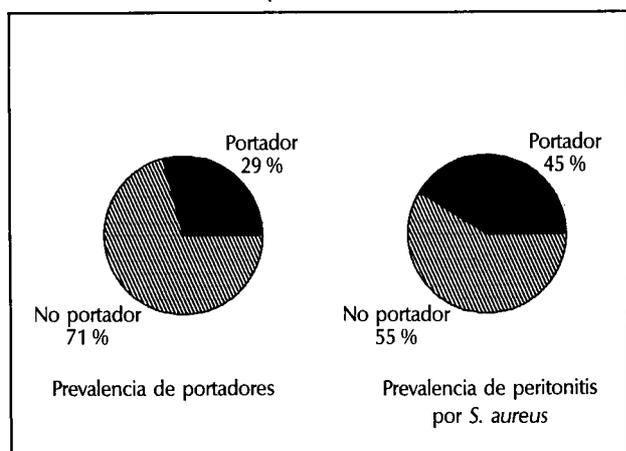


Fig. 2.—Prevalencia de portadores en la población general en comparación con la prevalencia de infecciones de orificio causadas por *S. aureus* en pacientes portadores y no portadores.

**Tabla II.** Prevalencia del estado de portador nasal de *S. aureus* en el estudio prospectivo

	Tratados con EPO	Pacientes control
Pretratamiento		
Portadores.....	0	0
Postratamiento		
Portadores.....	5 (33,3 %)	5 (31,2 %) NS

Los hombres no desarrollaron el estado de portador en el grupo tratado con EPO; sin embargo, lo hicieron el 50 % de las mujeres. Se puede decir lo mismo para los pacientes del grupo control, ya que el 50 % de las mujeres y sólo el 20 % de los hombres llegaron a ser portadores nasales de *S. aureus*.

La tabla III muestra la incidencia de infecciones del orificio en pacientes tratados y control. Después de empezar el tratamiento con EPO no apreciamos diferencias en la incidencia de infección del orificio causado por cualquier germen respecto a los sujetos control. Los episodios causados por *S. aureus* no fueron suficientemente frecuentes en ningún grupo para apreciar diferencias significativas.

La tabla IV muestra la incidencia de peritonitis en ambos grupos. No aparecían diferencias significativas tanto para peritonitis causadas por cualquier germen como para las causadas por *S. aureus*.

**Discusión**

Los resultados del estudio inicial mostraban que la prevalencia de portadores entre los pacientes de DPCA no

**Tabla III.** Incidencia de infecciones de orificio en pacientes tratados con EPO y pacientes control en el estudio prospectivo

	Tratados con EPO	Pacientes control
<i>General</i>		
<i>PRE:</i>		
Episodios.....	7	17
1 episod/pte.-mes.....	27,8	10,6
<i>POST:</i>		
Episodios.....	13	14
1 episod/pte.-mes.....	19	16,7
<i>Causados por S. aureus</i>		
<i>PRE:</i>		
Episodios.....	2	1
1 episod/pte.-mes.....	97,5	181
<i>POST:</i>		
Episodios.....	2	4
1 episod/pte.-mes.....	124	58,5

**Tabla IV.** Incidencia de peritonitis en pacientes tratados con EPO y pacientes control en el estudio prospectivo

	Tratados con EPO	Pacientes control
<i>General</i>		
<i>PRE:</i>		
Episodios .....	6	6
1 episod/pte.-mes.....	32,5	30,2
<i>POST:</i>		
Episodios .....	8	10
1 episod/pte.-mes.....	31	23,4
<i>Causados por S. aureus</i>		
<i>PRE:</i>		
Episodios .....	3	1
1 episod/pte.-mes.....	65	181
<i>POST:</i>		
Episodios .....	0	2
1 episod/pte.-mes.....	—	117

diabéticos era del 30 y del 23 % en los diabéticos. Esta alta prevalencia en los pacientes de DPCA respecto a la población general (11 %) <sup>2,5</sup> también la han comunicado otros autores españoles<sup>6</sup>. Después del tratamiento con EPO ambas prevalencias se incrementaron hasta el 39 y 45 %, respectivamente, debido a tres nuevos portadores en cada grupo. Los pacientes portadores sufrieron el 45 % de las peritonitis y el 41 % de las infecciones del orificio causadas por *S. aureus* cuando solamente representan el 29 % de la población de DPCA (figs. 1 y 2). Esta característica concuerda con otros datos publicados <sup>1,5,6</sup>. Sin embargo, cuando analizamos la incidencia de infecciones por *S. aureus* en el estudio prospectivo longitudinal, no somos capaces de detectar una mayor incidencia entre los portadores de *S. aureus*. La aparente contradicción con los resultados obtenidos en el análisis retrospectivo se debe a la diferencia en los períodos de observación: 1.375 pacientes-mes para la fase retrospectiva y 248 pacientes-mes para la fase prospectiva. El porqué no lo conocemos de momento, si hay o no diferencia entre portadores inducidos o espontáneos y si esto representa algo en términos de autoinfectividad. La confirmación de esta hipótesis nos obligaría a discriminar entre portador «espontáneo» y posiblemente «inducido». También las dudas aumentan acerca del número de frotis nasales que se deben realizar para asegurar que no nos estamos enfrentando a portadores intermitentes y lo que ello significa. El papel de la diseminación de *S. aureus* desde la nariz deberá ser otra discusión para un análisis apropiado de este problema.

La creciente incidencia de portadores al cabo del tiempo de realizar DPCA que hemos encontrado limita las conclusiones acerca de la aparición de portadores de novo después de usar EPO de forma subcutánea. No sólo los pacientes que usan esta droga desarrollan el estado de portador, sino un porcentaje similar de pacientes no

diabéticos no usando drogas de forma subcutánea también lo hacen. De acuerdo con nuestros resultados, no sólo los pacientes que empiezan DPCA deberían estudiarse para conocer si son portadores de *S. aureus*, sino cualquier paciente en DPCA, al menos dos veces al año.

Nuestros datos sugieren que las mujeres podrían desarrollar más fácilmente el estado de portador que los hombres tanto en pacientes tratados con EPO como no tratados. Esto es contrario a los datos obtenidos por Luzar<sup>1</sup> al comienzo en DPCA, cuando los portadores son más frecuentes entre los hombres. No sabemos las razones para esta diferencia; podría deberse al pequeño tamaño de nuestras series.

Como consecuencia de todo esto proponemos para el futuro las siguientes actitudes:

- Incrementar el seguimiento, de manera prospectiva, de portadores nasales de *S. aureus* entre los pacientes de DPCA, recogiendo el uso de drogas subcutáneas.
- Intentar distinguir entre portadores colonizados e infectados para distinguir la incidencia de infecciones peritoneales o de catéter causadas por *S. aureus*.
- Finalmente, intentar conocer qué drogas por vía subcutánea son capaces de inducir infecciones, colonizar la nariz o ambos aspectos y por qué.

Concluimos que es necesario monitorizar periódicamente el estado de portador nasal de *S. aureus* en los pacientes de DPCA, especialmente en las mujeres. Por nuestros datos no podemos asegurar que el tratamiento con eritropoyetina por vía subcutánea esté implicado de forma patogénica en este estado debido a la frecuente aparición espontánea de portadores entre los pacientes de DPCA. Confirmamos que el estado de portador está asociado con una mayor probabilidad de ser infectado por este germen.

## Bibliografía

1. Luzar MA, Coles GA, Faller B, Slingeneyer A, Dah Dah G, Briat C, Wone C, Knefati Y, Kessler M y Peluso F: Staphylococcus Aureus nasal carriage and infections in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *N Engl J Med*, 322:505-509, 1990.
2. Tuazon CU, Pérez A, Khishaba T y Sheagren JN: Staphylococcus aureus among insulin-injecting diabetic patients: an increased carrier rate. *JAMA*, 231:1272, 1975.
3. Smith JA, O'Connor JJ y Willis AT: Nasal carriage of Staphylococcus aureus in diabetes mellitus. *Lancet*, 2:776-777, 1966.
4. Tuazon CU y Sheagren JN: Increased rate of carriage of Staphylococcus aureus among narcotic addicts. *J Infect Dis*, 129:725-727, 1974.
5. Kirmani N, Tuazon CU y Alling D: Carriage rate of Staphylococcus aureus among patients receiving allergy injections. *Ann Allergy*, 45:235-237, 1980.
6. Caravaca F, Cubero JJ, Arrobas M, Pizarro JL y Sánchez-Casado E: Portadores nasales de Estafilococo aureus en un programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria. Factor de riesgo de peritonitis. *Nefrología*, VIII (Supl. 3):65-73, 1988.
7. Sesso R, Draibe S, Castelo A, Sato I, Leme I, Barbosa D y Ramos O: Staphylococcus Aureus skin carriage and development of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*, 31:264-268, 1989.