

S. AUREUS SENSIBLE A METICILINA: MATICES EN LA ANTIBIOTERAPIA

**EVA MARÍA CANELO TORRES, RI HGU
TUTORA: PAULA CÁRDENAS JAÉN**

ÍNDICE

- **Introducción**
- **Estafilococo Aureus**
 - Toxinas
 - Leucocidina de Panton – Valentine (LPV)
 - Variantes de colonia pequeña (SVC)
- **Algunas enfermedades producidas por Estafilococo Aureus:**
 - Bacteriemia, endocarditis, neumonía, osteomielitis y artritis séptica, infecciones de piel y partes blandas.
- **ANTIBIÓTICOS:**
 - Betalactámicos
 - Vancomicina
 - Clindamicina
 - Cotrimoxazol
 - Rifampicina
 - Linezolid
 - Daptomicina
- **CASO CLÍNICO**
- **TABLAS TRATAMIENTO**

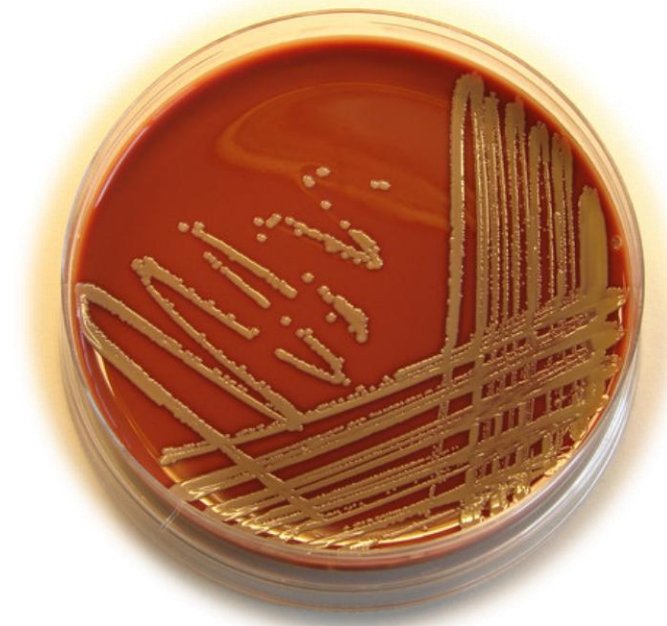
INTRODUCCIÓN

- Coco gram positivo, anaerobio facultativo
- Intracelular oportunista
- Productor de toxinas
- Colonización de piel y mucosas:
 - Portadores persistentes
 - Portadores intermitentes



Fosas nasales

Piel, periné, nasofaringe, tracto gastrointestinal, vagina, axilas



- **Población pediátrica: mayor tasa de colonización**
- Extraordinariamente versátil
- Múltiples mecanismos de resistencia antibiótica

ESTAFILOCOCO AUREUS: TOXINAS

TOXINAS	EFEECTO BIOLÓGICO
Citotoxinas (α , β , δ y γ LPV)	Mecanismo poro-perforador sobre las membranas de leucocitos, eritrocitos, macrófagos, plaquetas y fibroblastos
Toxina exfoliativa (ETA y ETB)	Proteasas que rompen los puentes intercelulares en el estrato granuloso de la epidermis
Enterotoxinas	Super antígenos (estimula la proliferación de células T y la liberación de citosinas): Liberación de mediadores químicos en los mastocitos, aumentando el peristaltismo
Toxina del síndrome del shock tóxico TSST-I	Super antígenos (estimulan la proliferación de células T y la liberación de citosinas); produce extravasación o destrucción de las células endoteliales

LEUCOCIDINA DE PANTON-VALENTINE (LPV)

- Citotoxina: factor de virulencia
- Destruye la integridad de los leucocitos PMN: necrosis tisular y neutropenia
- Infecciones rápidas, graves y potencialmente mortales
- Infección de partes blandas y neumonía necrotizante
- Cepas productoras de LPV: 37% - 83%
- Más frecuente en SARM adquirido en la comunidad, aunque también se ha descrito en SASM
- **Más frecuente en niños y adultos jóvenes**

VARIANTES DE COLONIA PEQUEÑA (SVC)

- Crecimiento lento y actividad metabólica reducida: difícil detección en el laboratorio de microbiología
- Frecuentemente intracelulares: evasión del sistema inmune y de algunos antibióticos
- INFECCIÓN RECURRENTE
- Prevalencia 1% **(8-30% en pacientes con fibrosis quística)**
- Más frecuentes en infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística, infecciones osteoarticulares e infecciones relacionadas con dispositivos
- Escasos estudios prospectivos que demuestren terapia óptima

ENFERMEDAD: BACTERIEMIA

FACTORES DE RIESGO:

- Catéter intravascular
- Cuerpo extraño o prótesis
- Patología subyacente:
 - Enfermedad cardiológica, prematuridad, enfermedad renal terminal, **diabetes**, **alteraciones de la piel**, neoplasias, inmunosupresión...
- Colonización nasal

REALIZAR ECOCARDIOGRAFÍA SI:

- Hemocultivos + a las 48-72 horas
- Cardiopatía congénita subyacente
- Clínica sugestiva de endocarditis

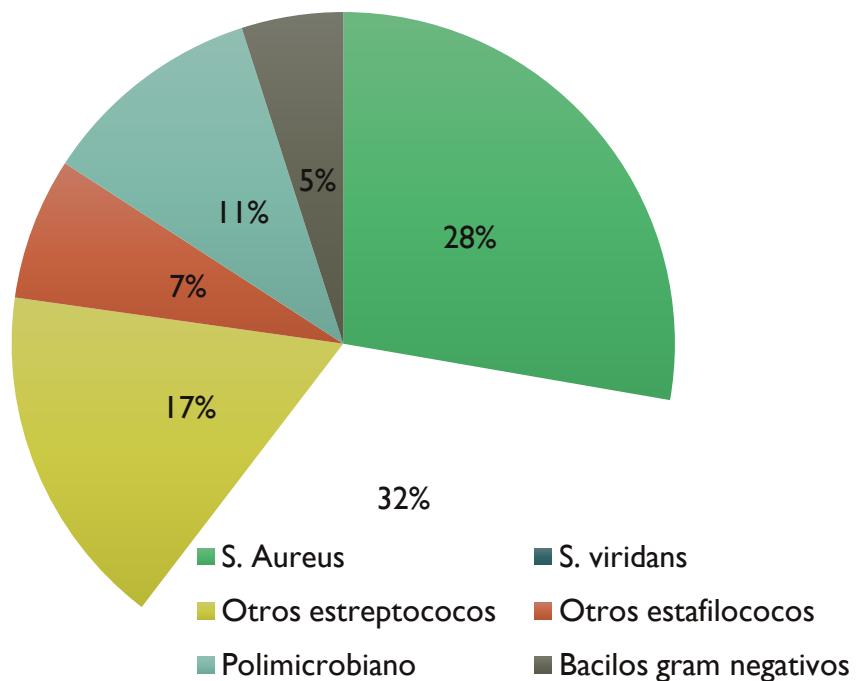
- Bacteriemia adquirida en la comunidad: Infecciones osteoarticulares, infecciones de piel y partes blandas, neumonía...
- Bacteriemia asociada al cuidado sanitario/ nosocomial: Catéter venoso central, sepsis sin foco aparente y también causas de población general

ENFERMEDAD: ENDOCARDITIS INFECCIOSA

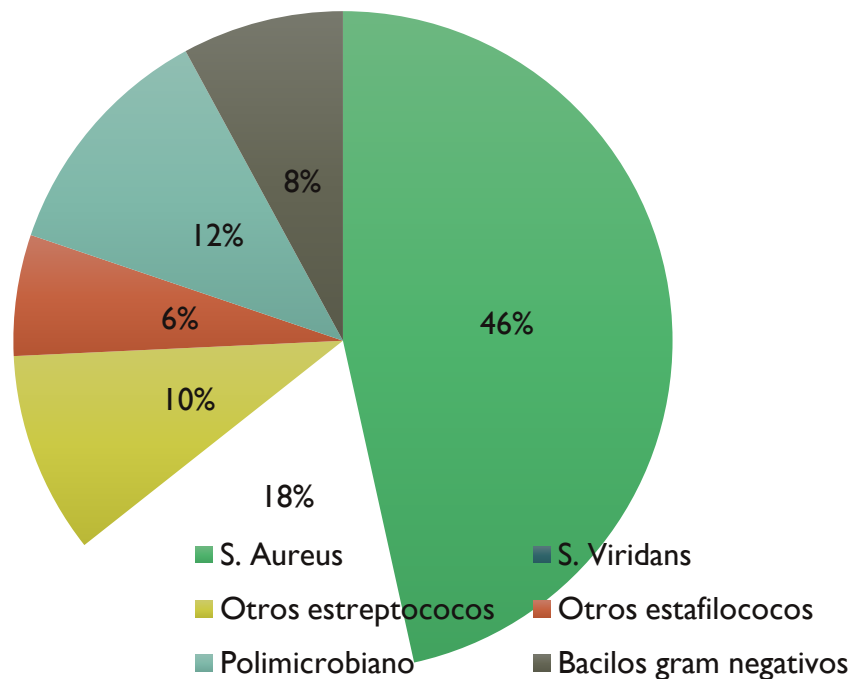
- La mayoría de niños con endocarditis infecciosa tienen un factor de riesgo identificable
- S.AUREUS: importante causa de endocarditis aguda. Puede causar una rápida destrucción del tejido de la válvula cardíaca, formación de abscesos y un rápido deterioro progresivo del estado hemodinámico
- S.Aureus es considerado un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones por endocarditis infecciosa

ENFERMEDAD: ENDOCARDITIS INFECCIOSA

CARDIOPATÍA SUBYACENTE



AUSENCIA DE CARDIOPATÍA SUBYACENTE



ENFERMEDAD: NEUMONÍA

- **Derrame pleural / Neumonía necrotizante**
- Más probabilidades de empiema e ingreso en UCIP
- Probable secreción LPV: neumonía de rápida progresión. Se ha relacionado con **infecciones respiratorias posteriores a influenza**

Etiología NAC según diferentes grupos de edad

≤ 3 semanas

1. *S. agalactiae*
2. *L. monocytogenes*
3. Enterobacterias Gram (-)
4. CMV

3 semanas-3 meses

1. *C. trachomatis*
2. Virus respiratorios
3. *S. pneumoniae*
4. *S. aureus*

3 meses-4 años

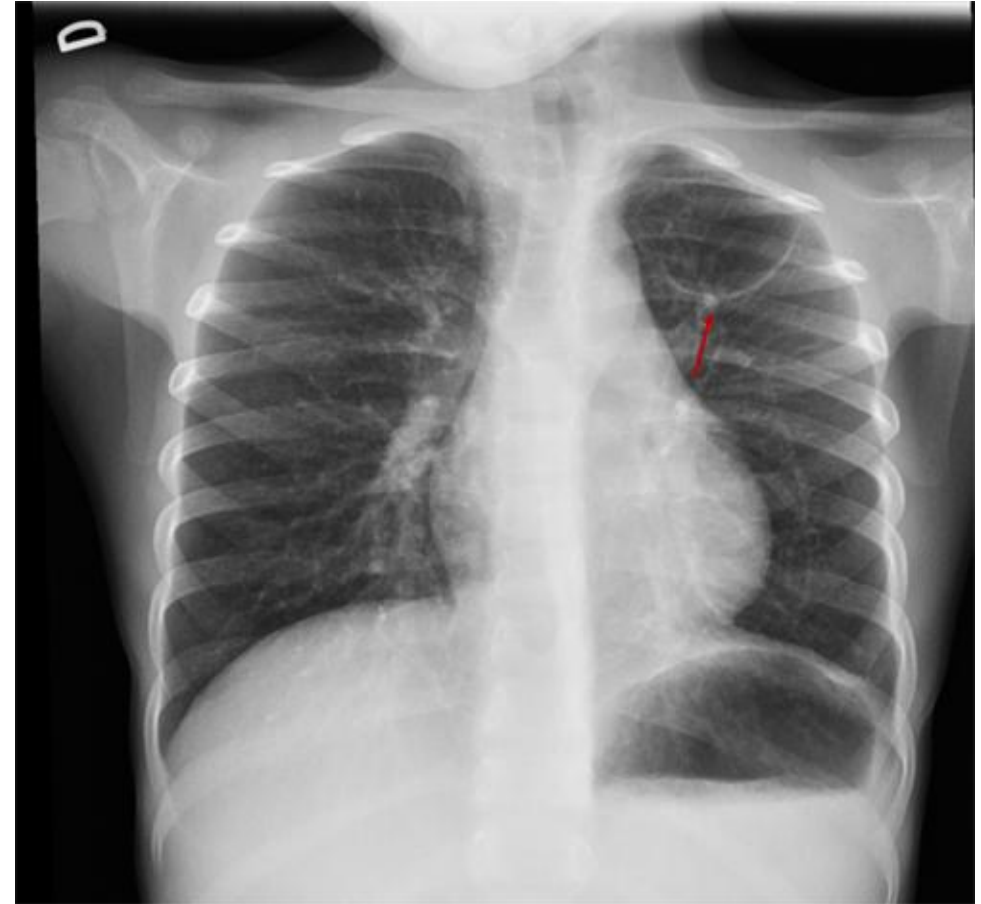
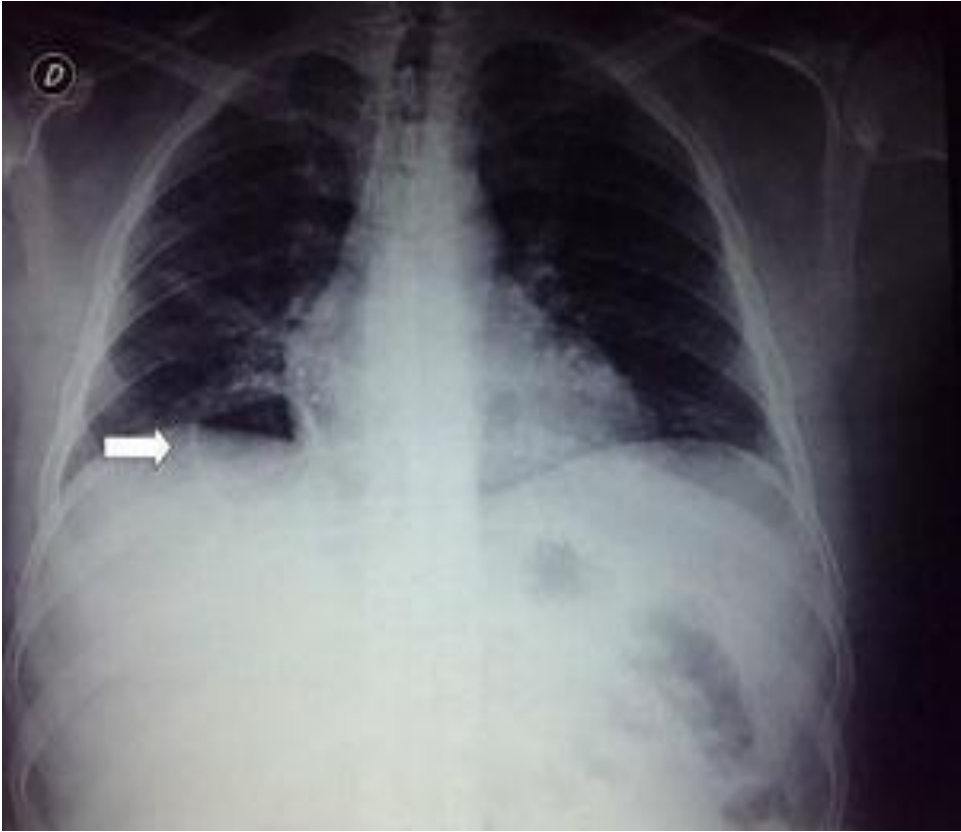
1. Virus respiratorios
2. *S. pneumoniae*
3. Gérmenes menos frecuentes: *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, *S. aureus*
4. *M. tuberculosis*

5 años-15 años

1. *M. pneumoniae*
2. *S. pneumoniae*
3. *C. pneumoniae*
4. *M. tuberculosis*



ENFERMEDAD: NEUMONÍA



ENFERMEDAD: OSTEOMIELITIS AGUDA Y ARTRITIS SÉPTICA

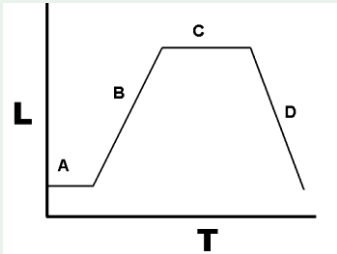
**S.AUREUS: MICROORGANISMO MÁS FRECUENTE EN
TODOS LOS GRUPOS DE EDAD**

- Forma más frecuente: diseminación hematógena
- Detectado microbiológicamente: 30 – 70 %
- Osteomielitis: 50% menores de 5 años.
30% antecedente traumático en la zona afectada
- Artritis séptica: Más frecuente en menores de 3 años

ENFERMEDAD: INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

- La recuperación de S.Aureus en piel de pacientes con dermatitis atópica supera el 70%
 - De las infecciones más prevalentes en edad pediátrica
 - Normalmente no toxigénicas
 - Pueden ser producidas por toxinas:
 - Impétigo bulloso (toxina exfoliativa)
 - Síndrome de la piel escaldada (toxina exfoliativa)
 - Fascitis necrotizante por cepas productoras LPV
- Impétigo no bulloso
 - Impétigo ampolloso
 - Sd. Piel escaldada estafilocócica
 - Fascitis necrotizante
 - Celulitis
 - **Piomiositis**
 - Foliculitis
 - Hidrosadenitis
 - Absceso subcutáneo
 - **Adenitis**

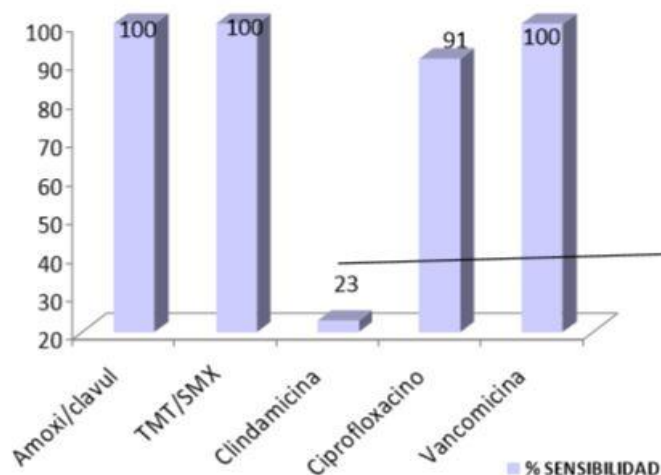
NOTA ACLARATORIA

CONCEPTO	DEFINICIÓN
CMI	Mínima cantidad de antimicrobiano que es capaz de impedir el crecimiento de un microorganismo en unas condiciones normalizadas
FASES DE CRECIMIENTO BACTERIANO	 A: Acondicionamiento B: Crecimiento exponencial / Logarítmico C: Crecimiento estacionario D: Declinación
EFFECTO INÓCULO	Situación en la que, a medida que aumenta la densidad de población bacteriana, aumenta la CMI. Importante en betalactámicos y vancomicina

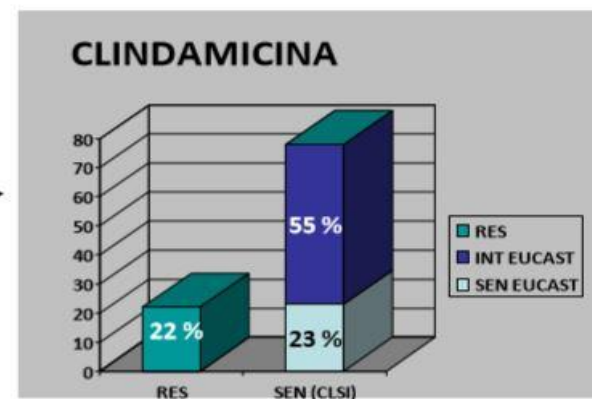
ESTUDIO DE SENSIBILIDAD SASM

AÑOS 2016-2017	% cepas SENSIBLES							
	PEDIATRIA HGUA	INGRESADOS	URGENCIAS	NEONATOS	ONCOLOGÍA INFANTIL	UCI PEDIÁTRICA	QUIRÚGICAS PEDIÁTRICAS	CONSULTAS PEDIATRIA
Penicilina	15							
Oxacilina	100							
Amoxic./claculánico	100							
Gentamicina	78							
Ciprofloxacino	91							
Trimetrop/Sulfametox	100							
Fosfomicina	100							
Eritromicina	75							
Clindamicina	23							
Tetraciclinas	95							
Vancomicina	100							
Teicoplanina	100							
Linezolid	100							
Mupirocina	96							
Nº Aislados	95	<30	<30	<30	<30	<30	<30	<30

Hospital General Universitario de Alicante
S. Microbiología. Unidad Antibiógramas
Antonia Sánchez Bautista



SAMR TOTAL n <30



ANTIBIÓTICOS: BETALACTÁMICOS

- BACTERICIDAS
- Efecto inóculo
- Actividad limitada sobre biopelículas y variantes de colonia pequeña
- Concentraciones subinhibitorias: liberación de toxinas (LPV, TSST-I)
- Resistencia a meticilina: cruzada con todos los betalactámicos

1° Carbapenemes
2° Penicilinas isoxazólicas
3° Penicilina + inh. betalactamasas
4° Cefalosporinas (> 1ª generación)

LA CMI DE VANCOMICINA TIENE VALOR PRONÓSTICO:

CMI Vancomicina ≥ 1 mg/L + infección grave: considerar asociar aminoglicosidos y daptomicina (potencialmente sinérgicos)



ANTIBIÓTICOS: BETALACTÁMICOS

- Infección leve: Amoxicilina-Clavulánico, Cefalosporinas con CMI ≤ 4 mg/L (especialmente cefuroxima iv / cefalexina, cefditoren y cefadroxilo oral)
- Infección moderada-grave: Cloxacilina iv
 - Infecciones con elevada carga bacteriana (neumonía, endocarditis, osteomielitis aguda) o paciente neutropénico: Intervalos no superiores a 4 horas o preferiblemente infusión continua
- Cloxacilina no es el tratamiento de elección en monoterapia si:
 - Formación de biopelículas (material protésico) o variantes de colonia pequeña
 - Cepas productoras de LPV
 - Colecciones supuradas no drenadas o con drenaje incompleto
 - Áreas poco accesibles: globo ocular

ANTIBIÓTICOS: VANCOMICINA

- BACTERICIDA (más lenta que betalactámicos)
- Efecto inóculo
- Puede inducir expresión de toxinas
- Poco o nada activa en biopelículas y variantes de colonia pequeña
- Requiere control de niveles en sangre: mantener valle > 10 mg/L
- Precaución si función renal comprometida o toma de fármacos nefrotóxicos concomitantes

ANTIBIÓTICOS: VANCOMICINA

- En comparación con cloxacilina: Mayor riesgo de fracaso, recidiva y mortalidad. Más efectos adversos
- CMI ≥ 1 mg/L: Riesgo de fracaso del tratamiento
- Considerar su empleo en monoterapia si:
 - CMI < 1 mg/L
 - CMI desconocida pero infección leve – moderada
 - La infección no cursa con formación de biopelículas ni se localiza en áreas de difusión limitada (SNC, humor vítreo, luz alveolar o bronquial)

ANTIBIÓTICOS: CLINDAMICINA

- BACTERIOSTÁTICA. Efecto postantibiótico
- Efecto inóculo escaso o nulo
- Actividad modesta frente a SVC
- Disminuye producción de toxinas
- Resistencia inducible: cepas capaces de generar resistencia durante el tratamiento.
- Las cepas con sensibilidad a clindamicina y resistencia a eritromicina, debe descartarse resistencia inducible

2013 en España, la tasa de resistencia a Clindamicina era aproximadamente un 15%

ANTIBIÓTICOS: CLINDAMICINA

- Infecciones productoras de LPV/ otras toxinas: Considerar asociaciones que contengan clindamicina
- No se recomienda en monoterapia:
 - Endocarditis del lado izquierdo
 - Infección estafilocócica grave
 - Infección que cursa con bacteriemia
 - Infección que cursa con elevada carga bacteriana

ANTIBIÓTICOS: COTRIMOXAZOL

- BACTERICIDA
- No induce producción ni liberación de toxinas
- Posible inactivación por presencia de timidina, presente en pus, tejido necrótico o infecciones con inóculo bacteriano elevado
- Existe un fenotipo variante de colonia pequeña (SVC) resistente a cotrimoxazol:
Más frecuente en pacientes con FQ que han recibido tratamientos largos con cotrimoxazol.

ANTIBIÓTICOS: COTRIMOXAZOL

- No se recomienda en monoterapia si:
 - Endocarditis
 - Supuración (meningitis, abscesos)
 - Necrosis tisular (fascitis necrosante)
- Si no puede descartarse la existencia de supuración o necrosis y se pauta cotrimoxazol, debe pautarse a dosis altas

ANTIBIÓTICOS: LINEZOLID

- BACTERIOSTÁTICO
- Menor actividad en biopelículas y variantes de colonia pequeña
- Inhibe producción de toxinas y otros factores de virulencia
- Considerar en cualquier infección por cepas productoras de toxinas (en monoterapia o asociado) independientemente de localización
- Infección moderada o grave con CMI Linezolid > 4 mg/L: considerar dosis altas, infusión continua o asociación de otro antibiótico

ANTIBIÓTICOS: RIFAMPICINA

- BACTERICIDA
- **Actividad frente a:**
 - **Población en fase de crecimiento estacionario**
 - **Bacterias en el seno de biopelículas**
 - **Bacterias intracelulares (incluido variantes de colonia pequeña)**
- Disminuye producción de LPV
- Frecuente aparición de resistencias: no usar en monoterapia
- La asociación con otros antibióticos puede evitar la aparición de resistencias a rifampicina
- La vancomicina puede no evitar la aparición de resistencias

ANTIBIÓTICOS: RIFAMPICINA

- Considerar asociación con rifampicina si:
 - Formación de biopelículas: infección sobre material protésico, osteomielitis crónica
 - Posible crecimiento en endotelio vascular: bacteriemia persistente o recidivante sin foco aparente
- No se aconseja en los primeros días de tratamiento:
 - Puede antagonizar actividad antimicrobiana de algunos antibióticos
 - Elevado riesgo de resistencias cuando la carga bacteriana es elevada

ANTIBIÓTICOS: DAPTOMICINA

- BACTERICIDA
- Escasa experiencia en población pediátrica:
 - Ficha técnica: solo aprobado en infección grave de piel y partes blandas en niños entre 2 – 17 años. Resto de infecciones: solamente debe ser considerado en casos altamente seleccionados (off label)
 - Estudios retrospectivos indican seguridad y eficacia en niños

PEDIATRICS

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Article

Daptomycin for Complicated Skin Infections: A Randomized Trial

John Bradley, Chad Glasser, Hernando Patino, Sandra R. Arnold, Antonio Arrieta, Blaise Congeni, Robert S. Daum, Tsoline Kojaoghlanian, Minjung Yoon, Diane Anastasiou, Dominik J. Wolf and Paula Bokesch

Pediatrics March 2017, 139 (3) e20162477; DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2477>

CASO CLÍNICO

Niño de 8 años trasladado desde hospital de Denia para valoración de dolor abdominal hipogástrico, a descartar patología quirúrgica

- No RAMc.
- Calendario vacunal al día
- Enf. Celíaca
- **Diabetes mellitus tipo I** (tratamiento con insulina sc, administrada con pluma)

- Cuadro de dolor en hipogástrico y fosa iliaca derecha, así como en musculatura aductora de MMII, de 4 días de evolución. No se modifica con la ingesta o las deposiciones, empeora con el movimiento. No mejora con la analgesia habitual. Asocia fiebre hasta 40°
- Pruebas complementarias realizadas en su hospital:
 - Laboratorio: Leucos 11400 (84%), PCR 6,1 mg/ dL, PCT 1,68mg/ dL
 - RMN: edematización de partes blandas en base de pelvis menor y musculatura aductora bilateral
 - Hemocultivo: **S. aureus resistente a penicilina y sensible al resto**

CASO CLÍNICO

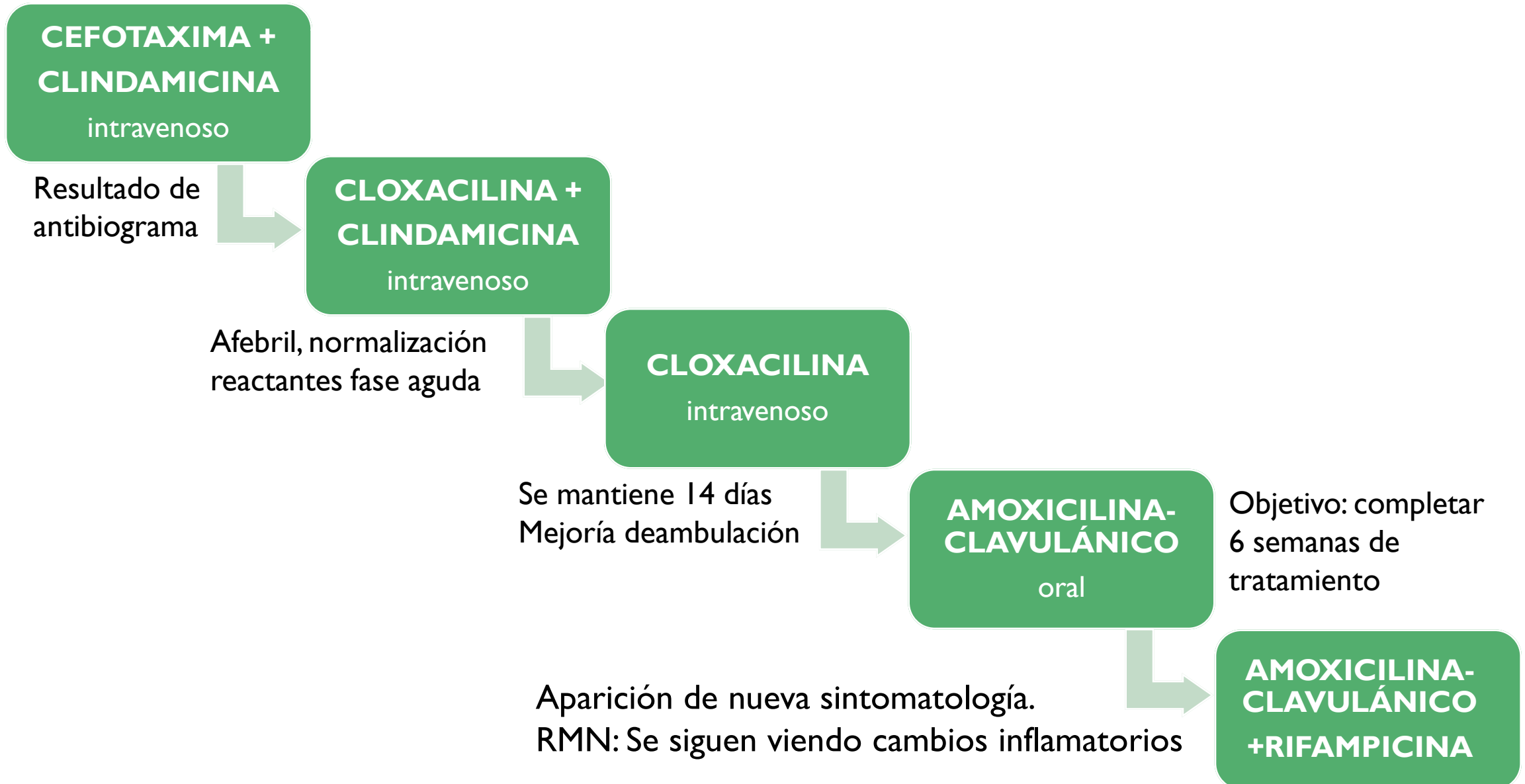
Niño de 8 años trasladado desde hospital de Denia para valoración de dolor abdominal hipogástrico, a descartar patología quirúrgica

- No RAMc.
- Calendario vacunal al día
- Enf. Celíaca
- **Diabetes mellitus tipo I** (tratamiento con insulina sc, administrada con pluma)



Colección de 26 x 12 mm en músculo aductor corto derecho de morfología ovalada y pequeña colección de 8 x 4 en músculo aductor corto izquierdo. La alteración de intensidad de señal se extiende hasta su inserción en la sínfisis del pubis

CASO CLÍNICO: TRATAMIENTO



LOCALIZACIÓN	TRATAMIENTO
INFECCIÓN DE PIEL Y PARTES BLANDAS LEVE (Quiste sebáceo/pilonidal infectados, hidrosadenitis, forúnculos, abscesos cutáneos, bursitis y celulitis no complicada)	• Amoxicilina – Clavulánico y cefalosporinas CMI < 4 • Clindamicina • Cotrimoxazol • Linezolid • Doxiciclina
INFECCIÓN DE PIEL Y PARTES BLANDAS MODERADA - GRAVE (Celulitis complicada, piomiositis , fascitis necrotizante, sd. Piel escaldada, SST)	• CLOXACILINA ± Clindamicina o Linezolid • Vancomicina • Daptomicina • Clindamicina • Linezolid Incluir si cepa productora de LPV
OSTEOMIELITIS AGUDA ARTRITIS	• CLOXACILINA • Clindamicina • Linezolid • Vancomicina • Daptomicina (off label)

El tratamiento de la fase aguda de la osteomielitis por vía iv, puede continuarse vía oral con: Levofloxacino + Rifampicina; Clindamicina; Linezolid; Cotrimoxazol

LOCALIZACIÓN	TRATAMIENTO
INFECCIÓN DE MATERIAL PROTÉSICO OSTEOARTICULAR	• CLOXACILINA iv 5 – 7 días seguida de: - Levofloxacino + Rifampicina - Linezolid ± Rifampicina - Cotrimoxazol + Rifampicina
NEUMONÍA Algunos autores sugieren que en la neumonía por cepas productora de LPV, la asociación de Linezolid con Clindamicina puede ser superior a los betalactámicos	• CLOXACILINA ± Clindamicina o Linezolid • Linezolid + Clindamicina • Linezolid ± Vancomicina (si bacteriemia) • Clindamicina ± Vancomicina (si bacteriemia)
BACTERIEMIA PRIMARIA O ASOCIADA A UN CATÉTER	• CLOXACILINA • Vancomicina • Linezolid

- Si hemocultivos negativos 24-48h, se puede completar vía oral con Amoxicilina-Clavulánico, Clindamicina, Levofloxacino + Rifampicina, Linezolid, Cotrimoxazol
 • Si bacteriemia persistente (>5-7días) o recidivante sin foco endovascular aparente, asociar un segundo antiestafilocócico ± Rifampicina



LOCALIZACIÓN	TRATAMIENTO
INFECCIÓN SNC	• CLOXACILINA ± Linezolid • Linezolid • Vancomicina ± Rifampicina o Cotrimoxazol
ENDOCARDITIS AGUDA	• CLOXACILINA ± Gentamicina • Vancomicina • Cloxacilina ± Daptomicina (off label)

- 
- Se refiere a endocarditis aguda mitra o aórtica sobre válvula nativa
 - Si se decide añadir gentamicina al tratamiento con cloxacilina, se hará sólo durante los 3 – 5 primeros días de tratamiento intravenoso
 - En endocarditis sobre válvula protésica, considerar asociaciones que contengan rifampicina

BIBLIOGRAFÍA

1. A. García Salido, M. Nieto moro, S. García Ruiz, G. Oñoro Otero, E. Pérez Suárez, A. Serrano González. Neumonía y derrame pleural por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina productor de leucocidina de Panton-Valentine: muy infrecuente y muy peligroso. *An Pediatr* 2011;75(1) 82-83.
2. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet] 2008;26 Supl 13:19-24. Chaves F. Infecciones por variantes de colonia pequeña de *Staphylococcus aureus*: implicaciones clínicas y microbiológicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. [Internet] 2014; 32(2): 67-69. O'Brien SE . Infective endocarditis in children. UpToDate [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/infective-endocarditis-in-children#H19>
3. Fowler VG, Sexton DJ, Kaplan SL. *Staphylococcus aureus* bacteremia in children: Epidemiology and clinical features. UpToDate [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/staphylococcus-aureus-bacteremia-in-children-epidemiology-and-clinical-features?topicRef=5967&source=see_link
4. Tong SYC, et al. *Staphylococcus aureus* Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Clin Microbiol Rev* [Internet] 2015; 8 (3). Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/28/3/603>
5. Mensa J, Soriano A, Llinares, P, Barberán J, Montejo M, Salavert M, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* [Internet] 2013; 26 (Supl. 1):1-84. Disponible en: <https://seq.es/seq/0214-3429/26/sup/guia.pdf>
6. Bradley J, Glasser CH, Patino H, Arnold SR, Arrieta A, Congeni B, et al. Daptomycin for Complicated Skin Infections: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2017; 139 (3)

S. AUREUS SENSIBLE A METICILINA: MATICES EN LA ANTIBIOTERAPIA

EVA MARÍA CANELO TORRES, RI HGUA
TUTORA: PAULA CÁRDENAS JAÉN