

INFECCIONES POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* METICILINO-RESISTENTE PROVENIENTE DE LA COMUNIDAD: UN NUEVO DESAFIO PARA LOS PEDIATRAS

Dr. Hugo Paganini

Introducción al Problema

Staphylococcus aureus es un patógeno que produce infecciones en todas las edades. En un estudio reciente realizado en el año 2003 en Canadá se pudo determinar que la tasa de infección por este patógeno en niños era de 28,4 casos por cada 100.000 personas, y que era más frecuente en los niños menores de 1 año de vida donde la tasa llegaba a 105 casos por 100.000¹.

S. aureus produce una amplia gama de infecciones, desde las más leves como las infecciones localizadas de piel y partes blandas, hasta las más graves como la endocarditis bacteriana o la sepsis.

Históricamente este patógeno era sensible a la acción de la penicilina. A partir de la década del '50 comenzó a aumentar la tasa de resistencia a este antibiótico hasta que finalmente perdió utilidad para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas en poco tiempo².

La primera cepa resistente a la meticilina fue reportada en el Reino Unido en el año 1961³. Su frecuencia fue aumentando año tras año hasta que, en la actualidad su prevalencia en los hospitales llegó al 50%. La mayor parte de los pacientes infectados con cepas meticilino-resistentes reconocían algún factor predisponente, como hospitalización, adicción endovenosa, procedimientos invasivos y tratamientos previos con antibióticos².

En 1996 se aisló la primera cepa de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a vancomicina⁴. Este fenómeno fue informado en diversas partes del planeta, pero aún no en nuestro país⁵. Desde 2002 se describieron siete aislamientos de *S. aureus* con resistencia verdadera a vancomicina sólo en los Estados Unidos⁶.

A fines de la década del '90 se han descrito casos de pacientes colonizados o infectados con cepas de *S. aureus* meticilino-resistente provenientes de la comunidad (SaMRC) en Estados Unidos y en Francia^{6,7}. Estas cepas tenían un patrón de sensibilidad a los antibióticos diferente a las de origen hospitalario: eran solamente resistentes a la meticilina y presentaban un buen nivel de sensibilidad a clindamicina y trimetoprima-sulfametoxazol. Se las aisló preferentemente de infecciones leves (celulitis) y en un 10% de los casos de infecciones graves (neumonía necrotizante) que podían ocasionar la muerte del paciente⁸.

En nuestro continente se han informado casos en niños de Uruguay y de Brasil. En Argentina las primeras infecciones en niños fueron comunicadas por nuestro grupo de trabajo durante el año 2005⁹.

Estas infecciones adoptan características epidémicas, sobre todo en comunidades cerradas (ej. prisiones, institutos de internación de pacientes crónicos, etc.) y plantean en la actualidad un dilema en la terapéutica¹⁰. En base a lo expuesto precedentemente en esta actualización se hará un repaso de las principales características de las infecciones causadas por SaMRC y se propone una guía para el tratamiento de las mismas.

Médico Infectólogo. Médico Principal, Servicio de Control Epidemiológico e Infectología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. Médico Infectólogo del Hospital Alemán y FUNCEI de Buenos Aires. Profesor Asociado del Instituto Universitario CEMIC.

Epidemiología

Los primeros pacientes con infecciones causadas por SaMR en pacientes ambulatorios, principalmente drogadictos endovenosos, eran pacientes institucionalizados o con enfermedades crónicas que tenían frecuente contacto con el medio hospitalario. En la década pasada comenzaron a reportarse casos no asociados con ninguno de los factores de riesgo reconocidos para tener infecciones por SaMR¹¹. A partir de entonces se han informado brotes epidémicos de esta infección en diversas partes del planeta^{12,13}. En un estudio llevado a cabo recientemente en Estados Unidos, se pudo determinar que la tasa de infección por SaMRC entre el año 2001 y el año 2004, en ese país oscilaba entre 16 y 70 casos por 100.000 en niños menores de 5 años de edad¹³. En el hospital de niños de Texas, el número de infecciones por SaMRC aumentó del 71,5% a un 76% entre los años 2001 y 2004¹³.

En Latinoamérica A. Galeana de Uruguay describió en el año 2003 su amplia experiencia sobre infecciones causadas por SaMRC en niños del país vecino y alertó a la comunidad americana sobre el problema¹⁴.

En el año 2005 nuestro grupo de trabajo reportó 76 infecciones provenientes de la comunidad producidas por *S. aureus*, de las cuales el 42% fueron causadas por SaMRC⁹. Esta cifra aumentó durante el año 2006 al 51% en una serie de 87 niños analizados¹⁵.

Los pacientes que padecían estas infecciones no presentaban los factores de riesgo clásicamente conocidos para la adquisición de cepas meticilino-resistentes dentro de los hospitales (ej. internación en áreas críticas, uso de catéteres vasculares, etc)¹². En general los factores predisponentes para padecer infecciones por SaMRC son: 1) contacto con pacientes infectados por *S. aureus* meticilino-resistentes, niños, homosexuales, internos de prisiones, atletas, soldados, adictos endovenosos, infección previa por *S. aureus* meticilino-resistentes¹⁶.

Aspectos microbiológicos

En comparación con *S. aureus* meticilino-resistente intranosocomial, el patógeno que infecta en la comunidad (SaMRC) presenta un antibiograma particular. Es sensible a la clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol, macrólidos, tetraciclinas, rifampicina y vancomicina. Otra diferencia es que produce con frecuencia toxinas. Dentro de ellas se destaca la toxina de Panton-Valentine (PV), que es una leucocidina (afecta a los leucocitos) y es la responsable de producir las lesiones necrotizantes de la piel y el pulmón⁹.

Las fibronectinas (fub a y b) también contribuyen a la patogénesis¹⁷. Además se pudo demos-

trar que estas cepas portan la resistencia a la meticilina en un cassette cromosómico (SCCmec IV) diferente al de las cepas intrahospitalarias y que por su reducido tamaño facilita su transmisión entre distintas bacterias. Las características clonales de la cepa que circula en un área determinada varía de acuerdo a la región geográfica. En Estados Unidos circula con mayor frecuencia el clon denominado USA 300¹⁸. Aún no hay estudios multicéntricos publicados en nuestro país que analicen el tipo de patógeno circulante. En estudios acotados previos se pudo demostrar la circulación de clones diferentes, especialmente en el ámbito hospitalario (ej. pediátrico, brasilero, chileno-cordobés)¹⁹.

Las cepas de SaMRC son uniformemente sensibles a la acción de trimetoprima-sulfametoxazol y vancomicina. Otros antibióticos útiles para su tratamiento son: clindamicina, rifampicina, minociclina, macrólidos, gentamicina, linezolid y fluoroquinolonas^{6,7}. La tasa de resistencia a la clindamicina varía de acuerdo a la región geográfica que se considere. En Estados Unidos la tasa de resistencia es menor al 10%¹⁶. En nuestro país, de acuerdo a datos del Hospital Juan P. Garrahan el 13% de los SaMRC son resistentes a la clindamicina⁹.

La resistencia a la clindamicina es mayor en los pacientes que presentan enfermedad de base o que concurren en forma frecuente a los hospitales (ej. cáncer, enfermos pulmonares crónicos, pacientes con eczema, etc). La misma oscila entre el 25 y el 70%^{7,13}.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones de piel y partes blandas son las prevalentes^{16,20}. Los abscesos, forúnculos y la celulitis son los cuadros más frecuentes²⁰. Se estima que su frecuencia es del 90%, mientras que el 10% de los pacientes infectados con SaMRC tienen infecciones graves^{20,21}.

Las infecciones de la piel se presentan en niños con una edad media de 5,5 años y localizan con mayor frecuencia en la zona glútea. Se suele observar tumefacción, dolor, enrojecimiento y supuración de la zona afectada²⁰.

Los primeros reportes de estas infecciones las describían como picaduras de araña, debido al aspecto macroscópico de la lesión²⁰.

Dentro de las infecciones graves prevalecen las osteoarticulares^{11,13}. La osteomielitis se presenta con mayor frecuencia. Estas infecciones pueden acompañarse de abscesos subperiósticos, osteomielitis a focos múltiples, trombosis venosa séptica asociada, especialmente en los pacientes infectados con cepas productoras de la toxina de PV²¹. El compromiso articular es menos frecuente¹⁶. La piomiositis y la miositis bacteriana aguda son

focos severos de infección causados por el SaMRC²². Habitualmente es más frecuente entre los varones, la edad media de presentación es a los 4,8 años y localizan con mayor frecuencia en la zona proximal de los miembros inferiores²². El 81% de las cepas causantes de piomiositis producen la toxina de PV, se acompañan con frecuencia de tromboflebitis asociada y requieren de tratamiento quirúrgico, la mayoría de de las veces en forma repetida²⁴. El compromiso pulmonar es frecuente y se acompaña de mala evolución clínica²⁵. La neumonía necrotizante, donde participa la toxina de PV, es uno de los focos clínicos prevalentes. El empiema pleural complica a la neumonía con frecuencia²⁶. En la actualidad *S. aureus* es el patógeno más frecuente en pacientes con empiema pleural de la comunidad. Esto es debido a la drástica caída de las infecciones causadas por *Haemophilus influenzae* b y *Streptococcus pneumoniae* ocasionado por el impacto de la vacunación masiva para estos dos patógenos²⁷. Otros focos de infección descritos son la endocarditis, absceso de psoas, de hígado, bazo o de pulmón, púrpura fulminans y absceso epidural^{13,16}.

Los recién nacidos constituyen un grupo de pacientes que con frecuencia puede padecer este tipo de infecciones²⁸. El cuadro es similar al del niño mayor, se presenta entre los 7 y los 12 días de vida y tienen el antecedente de infección de piel de la madre.

TRATAMIENTO

Antes de indicar tratamiento antimicrobiano a un paciente con sospecha de una infección causada por SaMRC deberá valorarse lo siguiente: 1) sitio de la infección, 2) enfermedad de base del niño, 3) prevalencia de SaMRC en el área de trabajo y 4) porcentaje de resistencia a los antibióticos en la comunidad¹⁶.

Infección de piel y partes blandas

En todos los casos se deberá obtener una muestra microbiológica para confirmar la etiología

de la infección. Existe en la actualidad poca evidencia bibliográfica sobre estudios controlados de tratamiento antibiótico en este tipo de infecciones²⁰. Se ha podido demostrar en estudios no controlados que el tratamiento quirúrgico (ej. Por escisión, presión manual o drenaje espontáneo) es la clave para la cura. La administración de antibióticos a estos niños no agrega beneficio en un estudio realizado en 69 niños. Igualmente se recomienda la administración de un antibiótico por vía oral para completar el tratamiento²⁵. En las áreas donde la resistencia a clindamicina de las cepas de SaMRC de la comunidad no supera el 15%, este antibiótico es una opción para iniciar la terapia. La trimetoprima-sulfametoxazol y las tetraciclinas en niños mayores de 8 años son buenas opciones^{7,16,20,25}.

Si la lesión de piel es mayor a 5 centímetros de diámetro o el cuadro se acompaña de signos y síntomas sistémicos se recomienda la hospitalización del niño²⁵.

Infecciones invasivas

El tratamiento de las infecciones invasivas plantea un dilema en la actualidad. Los niños que presentan infecciones sistémicas deberán ser rigurosamente valorados para decidir la terapia más adecuada.

En los niños que presentan infecciones graves con compromiso del estado general (ej. sepsis), se recomienda la administración de clindamicina en áreas donde la tasa de resistencia sea menor al 15% o vancomicina^{16,18}. Debe hacerse un uso cuidadoso de este último antibiótico y no generalizar su uso debido a los problemas asociados que produce (ej. selección de resistencia, toxicidad, etc).

En el Algoritmo 1 puede observarse una propuesta para el manejo de las infecciones causadas por SaMRC en nuestro medio. En la Tabla 1 se detallan los antibióticos recomendados para el tratamiento, así como sus dosis e intervalos de aplicación.

TABLA 1: DOSIS, VIA DE ADMINISTRACION E INTERVALOS RECOMENDADOS DE ANTIBIOTICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR SAMRC.

Antibiótico	Dosis (mg/kg/día)	Vía de administración	Intervalo en horas
Clindamicina	30	VO, EV	8
Trimetoprima-sulfametoxazol	10 de TMP	VO, EV	12
Vancomicina	40-60	EV	6,8 o 12
Rifampicina	20	EV, VO	12
Gentamicina	3-5	IM, EV	12 o 24
Linezolid	30 20	EV, VO EV, VO	< 12 años: 8 > 12 años: 12
Minociclina	100 mg	VO	12

VO: vía oral, EV: vía endovenosa, IM: vía intramuscular. TMP: trimetoprima

ALGORITMO 1: PROPUESTA DE TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS CON SOSPECHA DE INFECCION POR SAMRC.

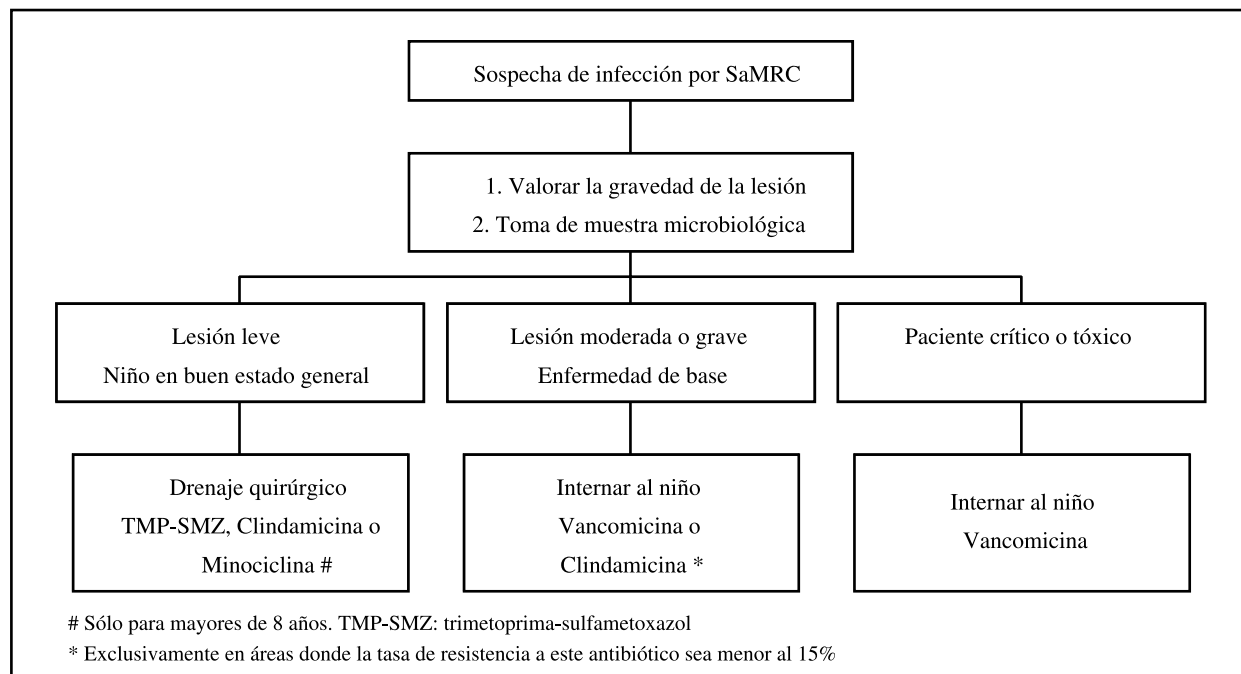


TABLA 2: TRATAMIENTO SUGERIDO EN LAS INFECCIONES SISTÉMICAS CAUSADAS POR SAMRC.

Tipo de infección	Tratamiento recomendado
Bacteriemia	Vancomicina
Endocarditis	Vancomicina + gentamicina # TMP-SMZ
Neumonía	Clindamicina, vancomicina o TMP-SMZ *
Abscesos viscerales	Clindamicina, vancomicina o TMP-SMZ * - Rifampicina &
Artritis u osteomielitis	Clindamicina, TMP-SMZ Rifampicina &
Piomiositis, miositis bacteriana aguda	Clindamicina, TMP-SMZ o vancomicina Rifampicina &
# Sólo por 5 días. TMP-SMZ: trimetoprima-sulfametoxazol. & Por vía oral o EV. * La evidencia con el uso de TMP-SMZ es escasa y se basa en estudios realizados en la década el '70.	

Una vez confirmada la infección se orientará la terapia de acuerdo al foco clínico de infección. Para el caso de infecciones sistémicas se recomienda la administración de antibióticos bactericidas⁷.

Se sugiere la administración de rifampicina en el caso de infecciones supuradas tales como abscesos, empiema, neumonía, meningitis o infec-

ciones osteoarticulares^{16,10}. La gentamicina debe administrarse en los casos de endocarditis bacteriana o bacteriemia asociada¹⁶. La Tabla 2 muestra el tratamiento recomendado para las infecciones sistémicas causadas por SaMRC¹⁶.

Los nuevos antibióticos tales como el linezolid se reservan para casos particulares ya que su costo es alto y la evidencia sobre su uso no es abundante²¹.

En la actualidad existen otros antibióticos de utilidad que fueron ensayados especialmente en adultos tales como: quinupristina-dalfopristina, tigeciclina, daptomicina y antibióticos no licenciados aún como la oritavancina o la dalvabancina.

En todos los casos y como parte importante del tratamiento se deberá realizar el drenaje de las colecciones supuradas y la extracción del material protésico contaminado que el paciente presente^{7,16}.

CONCLUSIONES

El pediatra debe estar alerta ante la aparición de infecciones provenientes de la comunidad causadas por cepas de SaMRC. En nuestro país es un patógeno prevalente (50% de las infecciones comunitarias causadas por *S. aureus* en nuestro hospital). Las infecciones predominantes son las de piel y partes blandas y sólo una pequeña proporción presentan infecciones invasivas.

Ante la sospecha deberá realizar esfuerzos para confirmar microbiológicamente la infección. El

tratamiento de las lesiones de piel leves debe hacerse con el drenaje de la lesión y la administración de antibióticos por vía oral.

En los casos donde el niño se encuentre en mal estado general deberá utilizarse vancomicina o clindamicina de acuerdo al caso.

Esta situación abre la discusión y el debate sobre el tratamiento empírico de las infecciones provenientes de la comunidad.

REFERENCIAS

1. Laupland KB, Church DL, Musenski L, et al. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003; 187:1452.
2. Chambers HF. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? *Emerg Infect Dis* 2001;7:178-182.
3. Crisóstomo MI, Westh H, Tomasz A, Chung M, Oliveira DC, de Lencastre H. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and -resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2001; 98: 9865-9870.
4. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki N, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997; 320: 1670-1671.
5. Smith TL, Pearson ML, Wicox KR, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999;340:493-501
6. Appelbaum PC. Microbiology of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (Suppl 3): S165-S160.
7. Benner EJ, Kayser FH. Growing clinical significance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 1968; 2:741-744.
8. Lina G, Piemont Y, Godail-Garnot F y col. Involvement of Pantón-Valentine leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1128-1132.
9. Paganini H, Verdaguer V, Rodriguez AC, y col. Infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina en niños provenientes de la comunidad en niños de la Argentina *Arch Argent Pediatr* 2006; 104(4):293-298.
10. Ochoa TJ, Mohr J, Wanger A, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric patients. *Emerg Infect Dis* 2005;11:966-968.
11. Purcell K, Fergie J. Epidemic of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a 14-year study at Driscoll Children's Hospital. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:980-985.
12. Zaoutis TE, Toltzis P, Chu J, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for healthcare-associated infection: 2001-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:343-348.
13. Hulten KG, Kaplan SL, Gonzalez BE, et al. Three-year surveillance of community onset healthcare-associated *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:349-353.
14. Galeana Villar A. Infección por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente adquirido en la comunidad. *Arch Pediatr Urug* 2003; 74:26-29.
15. Mónaco A, Della Latta P, Verdaguer V, et al. *Staphylococcus aureus* Meticilino-resistente Proveniente de la Comunidad. Estudio de Vigilancia en Niños de Argentina. V Congreso Argentino de Infectología. Mar del Plata 5-6 de mayo 2007.
16. Kaplan S. Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Children. *Semin Pediatr Infect Dis* 17:113-119 2006.
17. Fridkin SK, Hageman JC, Morrison M, et al: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 352:1436-1444, 2005.
18. Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, et al: Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in Children. *Clin Infect Dis* 40:1785-1791, 2005.
19. Jeric PE, Matteo M, Ramirez SM, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates reveals the spreading of a new clone in Buenos Aires City. *Medicina (B Aires)*. 2006;66:36-9.
20. Daum RS. Skin and Soft-Tissue Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* *N Engl J Med* 2007; 357: 380-90.
21. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. Community-acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* carrying Pantón-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84.
22. Pannaraj PS, Hulten, KG, Gonzalez, BE, et al: Myositis and pyomyositis in the Era of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Program & Abstracts. 42nd Annual Meeting of the IDSA. October 7, 2005. Boston, MA (abstr 556).
23. Pannaraj PS, Hulten KG, Gonzalez BE, et al. Infective Pyomyositis and Myositis in Children in the Era of Community-Acquired, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection, *Clinical Infectious Diseases* 2006; 43:953-60.
24. Gonzalez BE, Teruya J, Mahoney DH Jr, et al: Venous thrombosis associated with staphylococcal osteomyelitis. *Pediatrics* 117:1673- 1679, 2006.
25. Lee MC, Riso AM, Aten MF, et al: Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatr Infect Dis J* 23:123-127, 2004).
26. Gonzalez BE, Martinez-Aguilar G, Hulten KG, et al. Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005; 115:642-648).
27. Schultz KD, Fan LL, Jay Pinsky L. The Changing Face of Pleural Empyemas in Children: Epidemiology and Management, *Pediatrics* 2004;113:1735-1740.
28. Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006;118:874-81.