

Infeción invasiva por «*Staphylococcus aureus*» resistente a meticilina de origen comunitario en pacientes pediátricos sanos

A. Escribá de la Fuente, E. Gargallo Burriel, J.J. García García, A. Gené Giralt¹, M. Urrea Ayala¹, J. Pou Fernández

Servicio de Pediatría. ¹Servicio de Microbiología. Corporación Sanitaria Hospital «Sant Joan de Déu»-Hospital Clínic. Universidad de Barcelona

Resumen

Staphylococcus aureus resistente a meticilina de adquisición comunitaria (SARM-AC) es una bacteria implicada en infecciones de diversa gravedad y localización. En este trabajo exponemos la actualidad de las infecciones por SARM-AC en pediatría, y lo ilustramos con dos ejemplos de infección virulenta en pacientes pediátricos sanos. El primer caso corresponde a una paciente con artritis séptica y neumonía necrosante por SARM-AC, y el segundo a un lactante con pleuroneumonía por SARM-AC. Ambos casos son un claro ejemplo de la relevancia de esta infección emergente en pediatría.

Palabras clave

SARM-AC, infección invasiva, pediatría, neumonía, artritis séptica

Abstract

Title: Invasive infection caused by community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* on healthy pediatric patients

The community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) is a bacterium that is frequently involved in severe infections and various locations. In this article we describe the actual state of CA-MRSA infections in pediatrics, and we illustrate it with two examples of virulent infection in healthy pediatric patients. The first case is in a patient with septic arthritis and necrotizing pneumonia caused by CA-MRSA, and the second one is in an unweaned baby with pleuropneumonia caused by CA-MRSA. Both cases are a clear example of the importance of this emerging infection in pediatrics.

Keywords

CA-MRSA, invasive infection, pediatrics, pneumonia, septic arthritis

Introducción

Staphylococcus aureus (SA) es una bacteria frecuentemente implicada en infecciones de diversa gravedad y localización. En 1961 se detectaron en hospitales europeos las primeras cepas resistentes a meticilina (SARM)¹, que posteriormente se diseminaron en amplias áreas geográficas a modo de brotes epidémicos hospitalarios en adultos. Durante la última década se han observado cambios epidemiológicos en el SARM, y se ha constatado una mayor diseminación en el ámbito comunitario² y un aumento de su aislamiento en pacientes pediátricos¹. Inicialmente asociados a infecciones de la piel y los tejidos blandos, cada vez se describen más episodios de enfermedad invasiva^{2,3}. A continuación, describimos dos casos de infección invasiva por SARM en pacientes pediátricos previamente sanos y sin factores de riesgo.

Caso clínico 1

Lactante de 17 meses sin antecedentes de interés, que acude a la consulta por presentar fiebre de hasta 40 °C de 3 días de du-

ración, cuadro catarral y negativa a la deambulación. En la exploración, destaca la afectación del estado general y una posición antiálgica de la extremidad inferior izquierda, sin signos clínicos que puedan orientar la presencia de una inmunodeficiencia primaria. El control analítico muestra los siguientes parámetros: hemoglobina (Hg) 9,59 g/dL, leucocitos 18.800/mm³ (70% de neutrófilos segmentados [NS] y 6% de neutrófilos en bandas [NB]) y proteína C reactiva (PCR) de 246 mg/L. En una radiografía (Rx) de cadera bilateral se constata un aumento del espacio acetabular izquierdo (figura 1), y en la Rx de tórax destaca un tenue infiltrado en retrocardio (figura 2). Ante la sospecha de artritis séptica de cadera y neumonía comunitaria se inicia tratamiento empírico con cloxacilina, gentamicina y cefotaxima intravenosas (i.v.). Se realiza una artrocentesis con posterior artrotomía. Se coloca un drenaje articular, se realiza una tracción pelvipédica y se cultiva el material purulento aislado. A las 48 h la paciente vuelve a presentar fiebre y dificultad respiratoria. La Rx de tórax de control muestra infiltrados alveolointersticiales bilaterales, neumatoceles y un neumotórax moderado derecho (figura 3). Al tercer día se confirman los cultivos positivos para SARM en sangre y líquido articular, y se cambia la antibioterapia por vancomi-



Figura 1. Aumento del espacio acetabular izquierdo



Figura 2. Infiltrado retrocardíaco



Figura 3. Infiltrados alveolointersticiales bilaterales, con neumatoceles y neumotórax derecho



Figura 4. Infiltrado en lóbulo inferior derecho con derrame pleural asociado

cina (durante 4 semanas). Se procede a un aislamiento estricto (aéreo y de contacto) de la paciente y su familia. Se realiza un estudio de portadores familiares mediante frotis nasales, con resultados positivos para la paciente, la madre y la abuela materna. Todos ellos reciben tratamiento erradicador con mupirocina tópica nasal, con una evolución clínica posterior favorable.

Caso clínico 2

Lactante de 21 meses, sin antecedentes de interés, que acude a la consulta por presentar fiebre y dificultad respiratoria de 72 horas de evolución. En la exploración destaca una afectación del estado general, un tiraje universal y una hipofonesis en el hemitórax derecho. La analítica revela los siguientes parámetros: Hb 11,5 g/dL, leucocitos 22.700/mm³ (NS 69%, NS 4%) y PCR 369 mg/L. En la Rx de tórax se constata un infiltrado en el lóbulo inferior derecho, con un derrame pleural asociado de 12 mm de espesor (figura 4). Se realiza una toracoscopia, con salida de material purulento compatible con un empiema. Se cultiva dicha muestra y se inicia tratamiento con cefotaxima i.v. A las 72 h del ingreso del paciente, se confirma la presencia de un SARM en el líquido pleural, por lo que se cambia la antibioterapia a teicoplanina i.v., que se mantiene durante 5 días. Tras obtener el antibiograma se inicia tratamiento oral con clindamicina. Se procedió al aislamiento del paciente y sus familiares. Se realizó un estudio de portadores con frotis nasales, resultando positivos el paciente y su padre. Ambos recibieron

mupirocina tópica. El paciente presentó una buena evolución en los controles realizados posteriormente.

Discusión

La resistencia del SA a la meticilina viene definida por la necesidad de una concentración mínima inhibitoria de oxacilina >4 µg/mL. En la década de los ochenta las cepas de SARM se extendieron por los grandes hospitales en forma de brotes epidémicos que afectaban a pacientes debilitados de las unidades de cuidados intensivos (UCI). En los noventa aumentó su incidencia y aparecieron los primeros casos en la población hospitalaria pediátrica. Este clon nosocomial multiresistente, denominado clon ibérico por ser descrito inicialmente en España, presenta resistencia a todos los grupos antibióticos con excepción de los glucopéptidos y el cotrimoxazol. Esta resistencia viene conferida por la presencia en el cromosoma SCC del gen *mecA*, que codifica, entre otras, la proteína estructural de la pared bacteriana PBP 2a (proteína fijadora de penicilina). Esta proteína dificulta la unión de las betalactamasas al patógeno, lo que provoca resistencia a la oxacilina y a todas las cefalosporinas.

Durante los últimos años, el SARM ha presentado una evolución en sus características microbiológicas que han condicionado importantes cambios clínicos y epidemiológicos. El clon ibérico se está sustituyendo por otros clones sensibles a un mayor número de antibióticos y con un reservorio más amplio (gimnasios, asilos,

centros militares...). Este conjunto de nuevos clones quedan englobados bajo el concepto de SARM comunitario (SARM-AC), mientras que el clon ibérico se conoce como SARM de origen nosocomial (SARM-AN). Los SARM-AC pueden afectar a pacientes sanos sin factores de riesgo conocidos (diálisis, portadores de dispositivos invasivos, cirugía o ingreso hospitalario en el último año...), como ocurre en los dos casos aquí presentados. Ninguno de los dos pacientes mostraba en la exploración física signos sugestivos de inmunodeficiencia primaria. Se ha descubierto la existencia de cinco clones codificados en cinco tipos de cromosomas SCC (clones tipo I-V). La mayoría de los SARM-AN presentan los clones tipo II o III, mientras que el SARM-AC viene definido principalmente por la presencia del tipo IV y en raras ocasiones el V⁴. Los clones comunitarios presentan en la población adulta mayores índices de sensibilidad a eritromicina, rifampicina, tetraciclinas y gentamicina, mientras que las resistencias a tobramicina y ciprofloxacino se siguen conservando. Sin embargo, en la población pediátrica los SARM-AC son sensibles al ciprofloxacino, y el grado de sensibilidad a eritromicina, clindamicina y gentamicina es mucho más variable. La presencia en el SARM-AC de un menor número de resistencias no implica una menor virulencia. La mayoría de las infecciones por SARM-AC en la edad pediátrica se manifiestan como lesiones cutáneas localizadas con mala respuesta al tratamiento tópico habitual, si bien las formas invasivas de diseminación sistémica (vía sanguínea), como las de estos dos casos, son cada vez más frecuentes^{2,3}. El grado de virulencia del SARM-AC está asociado a la presencia o no de la leucocidina de Pantón Valentine (PLV) y/o de la fnbB (proteína ligadora de la fibronectina, determinante de la invasión celular endotelial)⁵. La PLV, considerada por algunos autores como un factor definitorio del SARM-AC, se ha hallado recientemente en SARM-AN en estudios realizados en Irlanda y Finlandia⁶.

Aunque la prevalencia de colonizaciones por SA parece estar disminuyendo, recientes estudios indican una sustitución del SA sensible a meticilina por el SARM como colonizador nasal⁷. En pediatría son escasos los estudios sobre la incidencia de colonización y enfermedad por SARM-AC. Algunos autores han definido como nuevos factores de riesgo para la colonización el uso en el último año de antibióticos y la práctica de jardinería o deporte.

El tratamiento en infecciones leves por SARM suele ser por vía oral y de forma ambulatoria. Nuestra elección se debe basar en el antibiograma del germen. En estos casos leves no invasivos son de elección la clindamicina y el cotrimoxazol, y siempre que sea posible (>8 años) las tetraciclinas pueden ser un opción válida. En casos graves e invasivos, se recomienda el ingreso del paciente y la administración de antibióticos por vía parenteral. La vancomicina⁸ y la teicoplanina i.v. resultan de elección en la población pediátrica, y se utilizaron en nuestro primer y segundo caso, respectivamente. Otro fármaco de utilidad, una vez comprobada su sensibilidad, es la clindamicina, que resulta de elección en las neumonías, la artritis séptica y la osteomielitis por SARM-AC⁹. En el caso de sensibilidades reducidas a la vancomicina, algunos trabajos recientes abogan por el uso del linezolid en la enfermedad invasiva, cuya utilización está aprobada en la edad pediátrica⁹.

Para la eliminación de portadores se recomienda el uso de jabón de clorhexidina al 4% (lavado de piel y cuero cabelludo una vez al día durante 5 días) y la mupirocina tópica nasal (una aplicación cada 8 h durante 5 días) como erradicador de la colonización nasal. El uso extendido de la mupirocina ha favorecido la aparición de cepas resistentes. Nuevos agentes tópicos como la retapamulina, actualmente no autorizada como eliminador de colonizaciones nasales por SARM, parecen tener resultados esperanzadores¹⁰. Como comentarios finales, debido a la escasez de trabajos realizados en la edad pediátrica, creemos necesaria la realización de estudios descriptivos (p. ej., estudio de portadores) con la intención de definir nuestra situación actual respecto al SARM, y poder así mejorar las estrategias de control epidemiológico. Al igual que en algunos centros de adultos, sería interesante el cribado del SARM en pacientes que vayan a ser hospitalizados en la UCI pediátrica. Creemos fundamental la planificación de estrategias de control y prevención de la infección por SARM-AC. La detección precoz de lesiones y portadores, junto con el uso racional del tratamiento empírico y la promoción de conductas de higiene, son los pilares sobre los que debemos basar el control de esta nueva endemia aparentemente emergente. ■

Bibliografía

1. Hussain FM, Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in healthy children attending an outpatient pediatric clinic. *Pediatr Infect Dis J*. 2001; 20: 763-767.
2. Rubinstein E, Kollef MH, Nathwani D. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008; 46 Supl 5: 378-385.
3. Alfaro C, Fergie J, Purcell K. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in complicated parapneumonic effusions. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(3): 274-276.
4. Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet*. 2002; 359: 1.819-1.827.
5. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO Jr, González BE, Hammerman WA, Kaplan SL. Pantón-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics*. 2006; 117: 433-440.
6. Helgason KO, Jones ME, Edwards G. The emergence and importation of diverse genotypes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) harboring the Pantón-Valentine leukocidin gene (PVL) reveal that PVL is a poor marker for community-acquired MRSA strains in Ireland. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(2): 832-833.
7. Gorwitz RJ, Kruszon-Moran D, McAllister SK, McQuillan G, McDougal LK, Fosheim GE, et al. Changes in the prevalence of nasal colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001-2004. *J Infect Dis*. 2008; 197(9): 1.226-1.234.
8. American Academy of Pediatrics. *Staphylococcal infections*. En: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.^a ed. Elk Grove Village: Pickering, LK (ed.). American Academy of Pediatrics, 2006; 598.
9. Velissariou IM. Linezolid in children: recent patents and advances. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2007; 2(1): 73-77.
10. McConeghy KW, Mikolich DJ, LaPlante KL. Agents for the decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmacotherapy*. 2009; 29(3): 263-280.