Infección por *Staphylococcus aureus meticilino sensible*

Dra. Rosa Flieller
Dra. Graciela Pérez Sartori

HISTORIA CLÍNICA 1

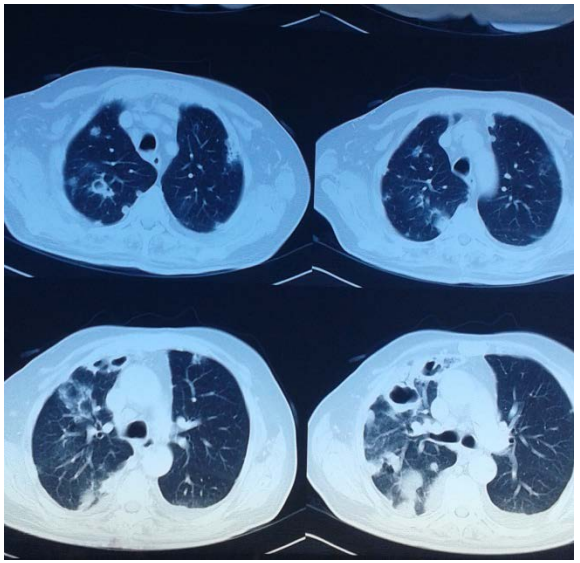
- SM, 62 años. F.I: 7/09/2014
- EA: Disnea progresiva CF III-IV y fiebre de hasta 39°C, de 3 semanas de evolución,
- AEA: Absceso en cuero cabelludo, de 1 mes de evolución de 8 cm, con supuración espontánea, levemente doloroso.
- EF: Desorientado, deshidratado. Palidez cutánea.

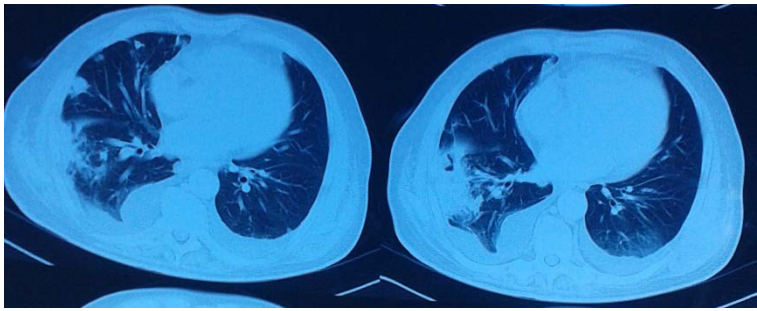
  PP: 24 rpm. MAV disminuido globalmente. Estertores subcrepitantes en hemitórax derecho.

  CV: RR 110 cpm. RBG, s/soplos.

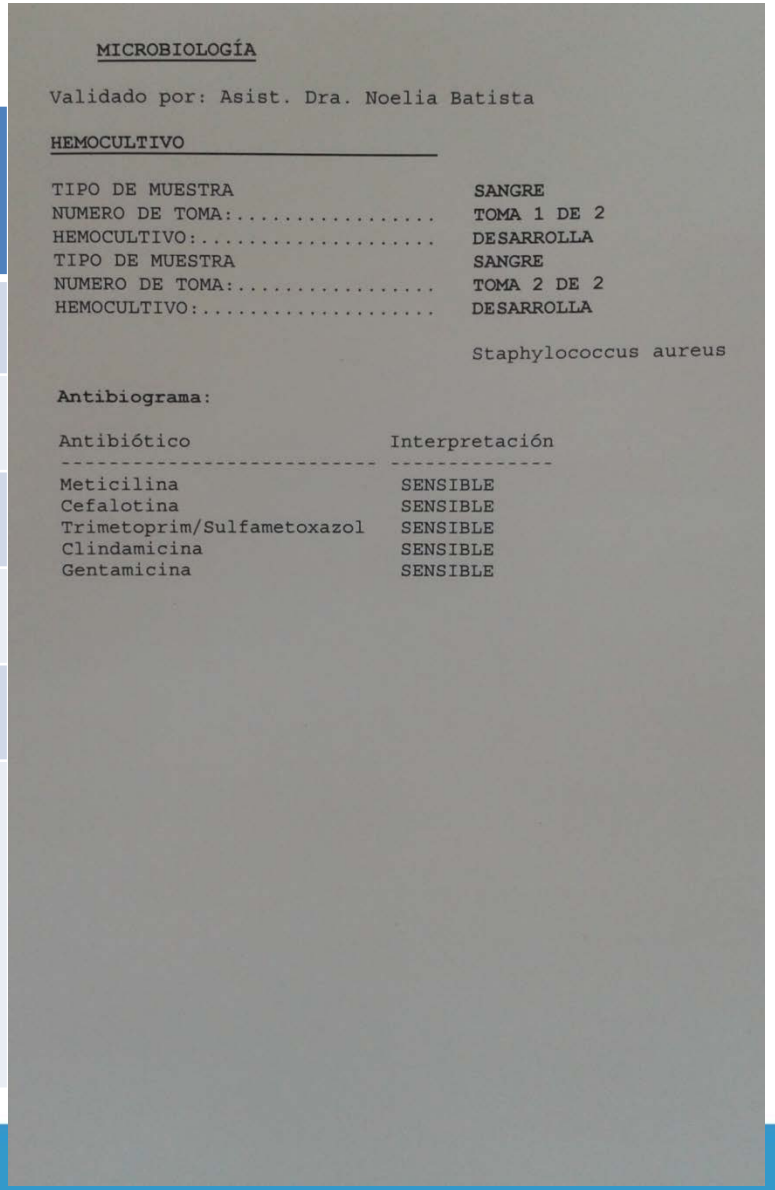
TC Tórax 9/9

Múltiples nódulos bilaterales, algunos cavitados, a predominio de hemitórax derecho que confluyen determinando consolidación parenquimatosa. Engrosamiento intersticial de ambos lóbulos superiores. Derrame pleural bilateral. Derrame pericárdico leve.





Globulos blancos	
Hemoglobina	10,8 g/dL
Leucocitos	23890/ mm^3
Azo/Crea	0,75/1,25 mg/dL
Glicemia	214 mg/dL
TP	58%
Hemocultivos X2 7/9 e hisopado de lesión 10/9	Desarrolla *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS)



MICROBIOLOGÍA

Validado por: Asist. Dra. Noelia Batista

HEMOCULTIVO

TIPO DE MUESTRA	SANGRE
NUMERO DE TOMA:.....	TOMA 1 DE 2
HEMOCULTIVO:.....	DESARROLLA
TIPO DE MUESTRA	SANGRE
NUMERO DE TOMA:.....	TOMA 2 DE 2
HEMOCULTIVO:.....	DESARROLLA

Staphylococcus aureus

Antibiograma:

Antibiótico	Interpretación
Meticilina	SENSIBLE
Cefalotina	SENSIBLE
Trimetoprim/Sulfametoxazol	SENSIBLE
Clindamicina	SENSIBLE
Gentamicina	SENSIBLE

HISTORIA CLÍNICA 1

- En suma:

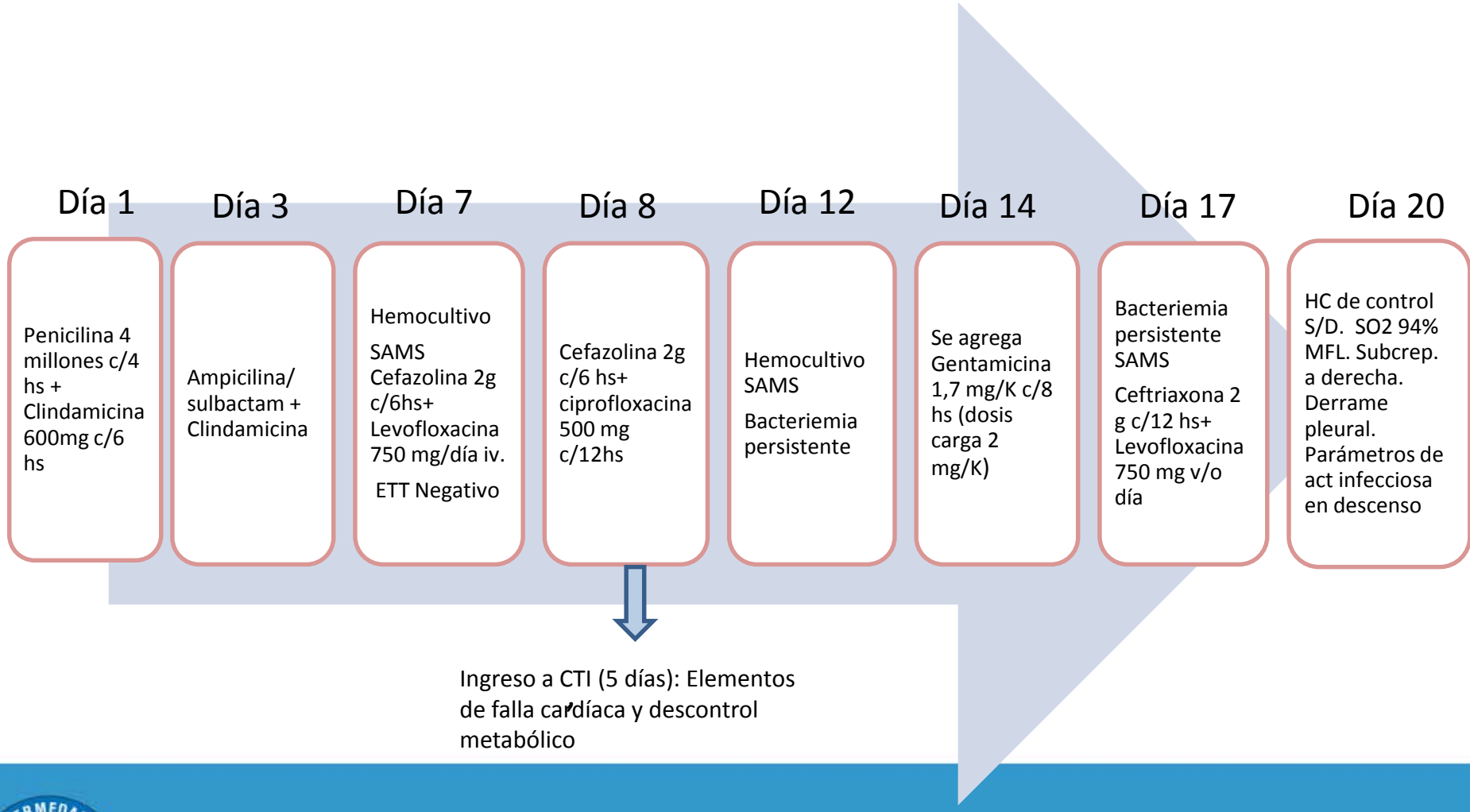
✓ SM, 62 años.

✓ Absceso de cuero cabelludo

✓ Bacteriemia a SAMS

✓ Neumonía necrotizante por SAMS con SIRS

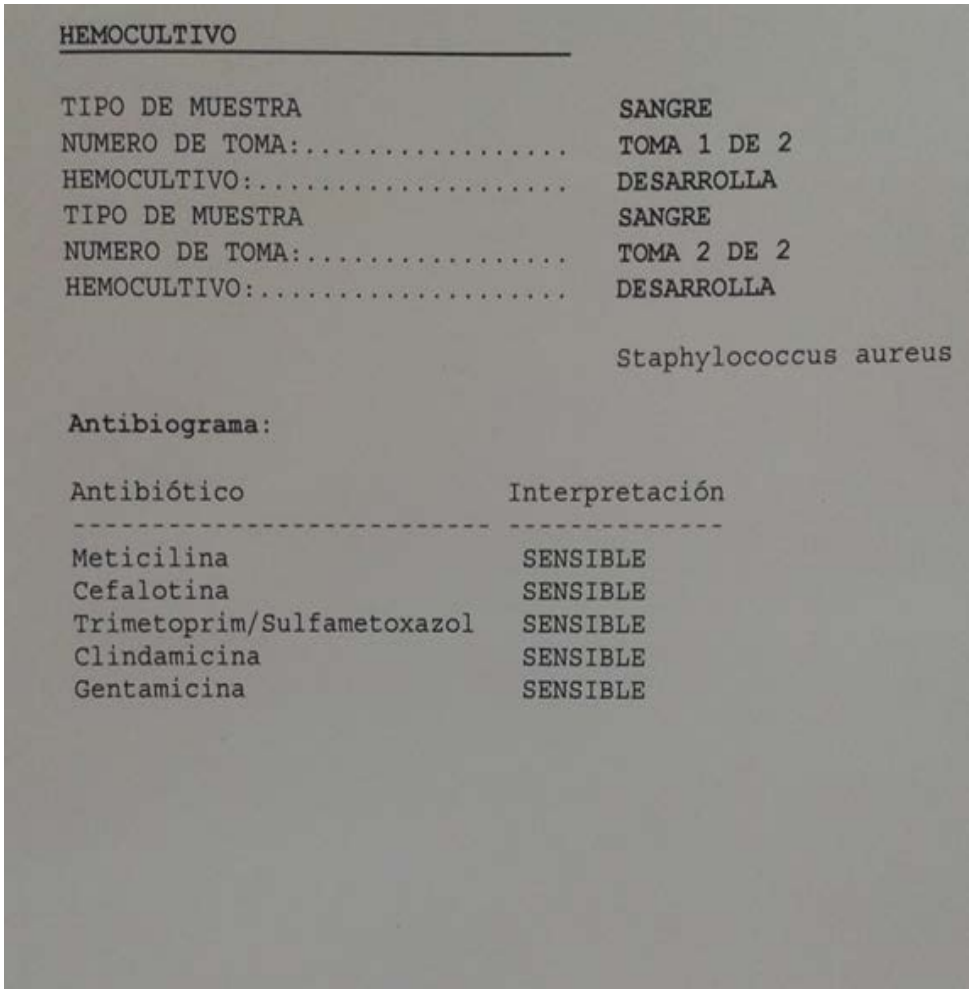
Evolución


Día 1
Penicilina 4 millones c/4 hs + Clindamicina 600mg c/6 hs
Día 3
Ampicilina/ sulbactam + Clindamicina
Día 7
Hemocultivo
SAMS
Cefazolina 2g c/6hs+ Levofloxacina 750 mg/día iv.
ETT Negativo
Día 8
Cefazolina 2g c/6 hs+ ciprofloxacina 500 mg c/12hs
Ingreso a CTI (5 días): Elementos de falla cardíaca y descontrol metabólico
Día 12
Hemocultivo SAMS
Bacteriemia persistente
Día 14
Se agrega Gentamicina 1,7 mg/K c/8 hs (dosis carga 2 mg/K)
Día 17
Bacteriemia persistente SAMS
Ceftriaxona 2 g c/12 hs+ Levofloxacina 750 mg v/o día
Día 20
HC de control S/D. SO2 94% MFL. Subcrep. a derecha. Derrame pleural. Parámetros de act infecciosa en descenso

HISTORIA CLÍNICA 2

- SM, 63 años. F.I: 24/07/2014. AP: Diabético
- Ingresa por empuje de enfermedad desmielinizante primaria a nivel T8-T9 con mielitis transversa idiopática, diagnosticada en 6/14, cuando recibió bolos de metilprednisolona y corticoides v/o.
- Durante internación actual se realizó recambio plasmático (RTP).
- Múltiples accesos venosos con episodios de flebitis.
- 27/8 (30 d de internación) Tumoración infraclavicular izquierda, dolorosa, con elementos fluxivos y fiebre.

Glóbulos blancos	13.000/mm^3
Linfocitos Neutrófilos	1.470/mm^3 11.110/mm^3
Hb	8,7 g/dL
VES	120 mm/h
PCT	337 ng/mL
HC X 2	*Staphylococcus aureus* sensible a meticilina



HEMOCULTIVO

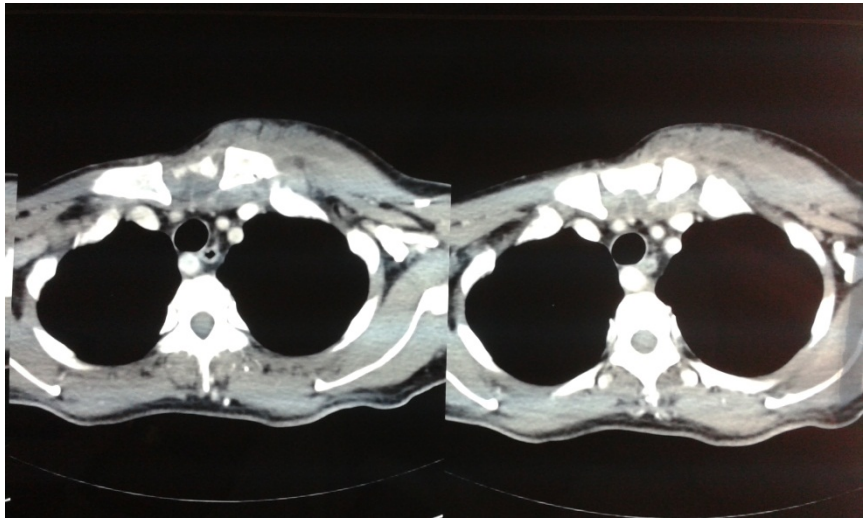
TIPO DE MUESTRA	SANGRE
NUMERO DE TOMA:.....	TOMA 1 DE 2
HEMOCULTIVO:.....	DESARROLLA
TIPO DE MUESTRA	SANGRE
NUMERO DE TOMA:.....	TOMA 2 DE 2
HEMOCULTIVO:.....	DESARROLLA

Staphylococcus aureus

Antibiograma:

Antibiótico	Interpretación
Meticilina	SENSIBLE
Cefalotina	SENSIBLE
Trimetoprim/Sulfametoxazol	SENSIBLE
Clindamicina	SENSIBLE
Gentamicina	SENSIBLE

TAC Tórax 6/9



Se observa colección líquida en hueco supraesternal, con realce periférico de apróx. 6x6x4 cm que se extiende a mediastino superior y pared anterior del tórax y hacia el espesor de los músculos pectorales izquierdos, donde presenta algunas burbujas de gas. Se relaciona con el lóbulo tiroideo izquierdo, con la tráquea, troncos supraaórtico y braquiocefálico izquierdo, con articulaciones esterno-claviculares.

HISTORIA CLÍNICA 2

- En suma:

✓SM, 63 años

✓Enfermedad desmielinizante primaria en empuje.

✓Bacteriemia a SAMS ¿Relacionada a catéter?

✓Absceso intratorácico

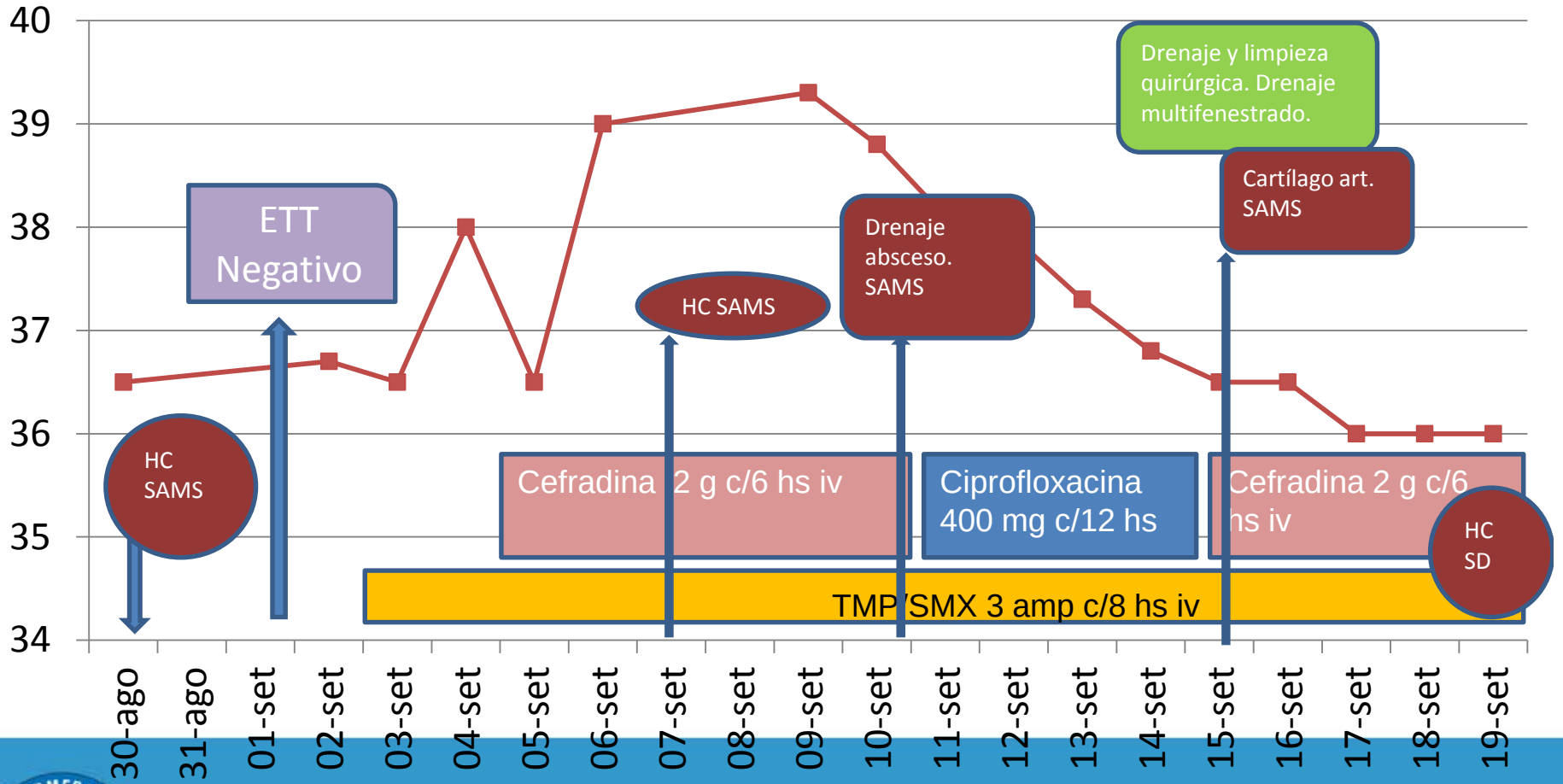
Limpieza quirúrgica

- Osteocondritis supurada de articulación esternoclavicular:

✓ Resección 1er cartílago costal, cartílago esternoclavicular, sector superior del esternón.

✓ Se evacua contenido purulento del plano profundo del pectoral mayor.

✓ Se deja drenaje multifenestrado por borde izquierdo del esternón


40
39
38
37
36
35
34
30-ago
31-ago
01-set
02-set
03-set
04-set
05-set
06-set
07-set
08-set
09-set
10-set
11-set
12-set
13-set
14-set
15-set
16-set
17-set
18-set
19-set
HC SAMS
ETT Negativo
HC SAMS
Drenaje absceso. SAMS
Drenaje y limpieza quirúrgica. Drenaje multifenestrado.
Cartílago art. SAMS
Cefradina 2 g c/6 hs iv
Ciprofloxacina 400 mg c/12 hs
Cefradina 2 g c/6 hs iv
TMP/SMX 3 amp c/8 hs iv
HC SD

Hemos visto 2 casos de Bacteriemia a *Staphylococcus aureus* meticilino sensible complicadas con neumonía necrotizante uno y absceso de mediastino el otro

- Puntos a discutir:

✓ Importancia y epidemiología

✓ Evaluación y seguimiento

✓ Tratamiento empírico

✓ Tratamiento dirigido

Staphylococcus aureus
Mecanismos de patogenicidad

- Regulación positiva de **factores de virulencia** en medio desfavorable, permite la producción de bacteriemia y formación de focos secundarios.

✓ Adhesión y colonización: ej.: ác. teicoico.

✓ Invasión: toxinas exfoliativas, hemolisinas.

✓ Evasión: proteína inhibitoria de la quimiotaxis, leucotoxinas (toxina Panton-Valentine), expresión de superantígenos

✓ Formación de biopelículas

✓ Mecanismos de resistencia a antibióticos

Naber C. *Staphylococcus aureus* bacteremia: epidemiology, pathophysiology, and management strategies. *CID* 2009; 48: 231- 237

Bacteriemia por *S. aureus*
Importancia y epidemiología

- Asociada a alta mortalidad y probabilidad de complicaciones: endocarditis infecciosa (EI), infecciones metastásicas.
- EI por *S. aureus:* mortalidad mayor que la causada por otras especies bacterianas.
- Carga de enfermedad, estimada en 10,3 episodios/1000 egresos hospitalarios en EE.UU.
- En una serie de 724 pacientes con bacteriemia por S. aureus:

✓ 246 pacientes (34%) infecciones metastásicas

✓ 89 pacientes (12%) EI,

✓ La tasa mortalidad a las 12 semanas fue 22% (157 pacientes)

McConeghy, KW., et al. The Empirical Combination of Vancomycin and a β-Lactam for Staphylococcal Bacteremia. *CID* 2013;571760-65.
Fowler, VG Jr., et al. et al. Clinical identifiers of complicated Staphylococcus aureus bacteremia. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2066–72.

Bacteriemia por *S. aureus* Importancia y epidemiología

Datos de pacientes asistidos por enfermedades infecciosas en Hospital de Clínicas (1/2010-1/2013):

N: 384 pacientes.

HC+: 55 pacientes_ 14 *S.aureus* (28,57%)

	edad	Sexo	Staphylococcus	Síndromesclínicos1	síndromesclínicos2	Síndromesclínicos3	Síndromesclínicos 4
1	21	masculino	SAMR.CO	Sinusitis	Otros síndromes SNC	.	.
2	27	masculino	SAMS	Artritis	Osteomielitis	Bacteriemia relacionada a catét	.
3	63	femenino	SAMR.CO	Absceso cerebras/Sub/epidural	Osteomielitis	.	.
4	61	femenino	SAMS	Bacteriemia relacionada a catét	.	.	.
5	28	masculino	SAMAR	Bacteriemia secundaria	Osteomielitis	.	.
6	52	femenino	SAMS	Endocarditis válvula protésica	.	.	.
7	64	femenino	SAMS	Osteomielitis	.	.	.
8	78	masculino	SAMS	Sepsis de origen no filiado	.	.	.
9	29	femenino	SAMS	Sepsis de origen no filiado	.	.	.
10	54	masculino	SAMS	Sepsis de origen no filiado	.	.	.
11	.	.	SAMS	Bacteriemia relacionada a catét	VIH/SIDA	.	.
12	25	masculino	SAMS	Bacteriemia primaria	Meningitis crónica	Otros síndromes pulmonares	VIH/SIDA
13	53	masculino	SAMAR	Bacteriemia relacionada a catét	ITU relacionada a catéter urin	VIH/SIDA	.
14	35	masculino	SAMS	Bacteriemia primaria	VIH/SIDA	Neumonía aguda	.

Evaluación

- Procedencia: comunitaria, vinculado a cuidados de la salud o intrahospitalaria.
- Evaluación del terreno:

✓ Portador de válvulas protésicas, dispositivos endovasculares, prótesis, FAV, etc

✓ Inmunosupresión.

- Valoración de posibles focos bacteriemia primaria o secundaria.
- Valoración de focos metastásicos

Fowler V., *et al*. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arc Intern Med* 2003; 163: 2066-2072

Seguimiento

Valoración temprana de posible bacteriemia complicada:

HC de control a las 48h

POSITIVO

Búsqueda de EI y focos metastásicos (complicaciones no identificadas previamente):

ETT/ETE, TC, Centellograma

Corey, GR. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: Definitions and Treatment. *CID* 2009; 48:254-9

Factores de riesgo para bacteriemia complicada:

- ✓ Infección de origen comunitario
- ✓ Bacteriemia de brecha: hemocultivos positivos luego de 48-96 hs. de iniciado tratamiento antibiótico.
- ✓ Persistencia de fiebre luego de 72 hs. del comienzo de los síntomas
- ✓ Lesiones cutáneas sugestivas de infección sistémica

Fowler V., *et al*. Clinical identifiers of complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Arc Intern Med* 2003; 163: 2066-2072
Naber C. *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Epidemiology, Pathophysiology, and Management Strategies. *CID* 2009; 48: 231-237

Bacteriemia no complicada

- Cumple todos los siguientes criterios

✓ Bacteriemia asociada a catéter con remoción del catéter

✓ Hemocultivos de control negativos

✓ Defervescencia de la fiebre en las primeras 72 hs

✓ ETE sin evidencia de endocarditis

✓ No material protésico

✓ No síntomas de infección metastásica

Puede plantearse tratamiento por 2 semanas

Corey, GR. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: Definitions and Treatmentcid. *CID* 2009; 48:254-9

Bacteriemia a *Staphylococcus aureus*
Tratamiento empírico

- ✓ Control de fuente: eliminación de catéteres infectados, drenaje de abscesos o intervención quirúrgica
- ✓ Antimicrobianos de amplio espectro, con dosis ajustadas a objetivos farmacodinámicos
- ✓ Decalar (si es posible) una vez identificado el patógeno implicado
- ✓ Sistema de control de infecciones que permita disminuir la propagación de resistencia a antimicrobianos y mejores resultados clínicos

McConeghy, KW., *et al*. The empirical combination of vancomycin and a β-Lactam for staphylococcal bacteremia. *CID* 2013;57:1760-65.

Bacteriemia a *Staphylococcus aureus* Tratamiento empírico: ¿Por qué?

MAJOR ARTICLE

Outcomes Analysis of Delayed Antibiotic Treatment for Hospital-Acquired *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Thomas P. Lodise,[a] Peggy S. McKinnon, Linda Swiderski, and Michael J. Rybak

Anti-Infective Research Laboratory, Detroit Receiving Hospital and University Health Center, and Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, Wayne State University, Detroit, Michigan

- Estudio de cohorte retrospectivo.
- Retraso de 44.75 horas en el tratamiento se asoció con un aumento de 4 veces en la probabilidad de muerte relacionada a infección (odds ratio [OR] = 3,8; de confianza del 95% [IC], 1,3 a 11,0)

Lodise T.P., et al. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* Bacteremia. CID 2003; 36:1418–23

Bacteriemia a *Staphylococcus aureus*
Tratamiento empírico: ¿Con qué?

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkq373

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia

Mical Paul[1,2]*, Galia Kariv[2,3], Elad Goldberg[1,2], Maria Raskin[1], Hila Shaked[1], Rawi Hazzan[1], Zmira Samra[2,4], Dina Paghis[2,4], Jihad Bishara[1,2] and Leonard Leibovici[2,3]

Paul M., et al. Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J AC* 2010;65: 2658-65.

Bacteriemia a SAMR
Tratamiento empírico: ¿Con qué?

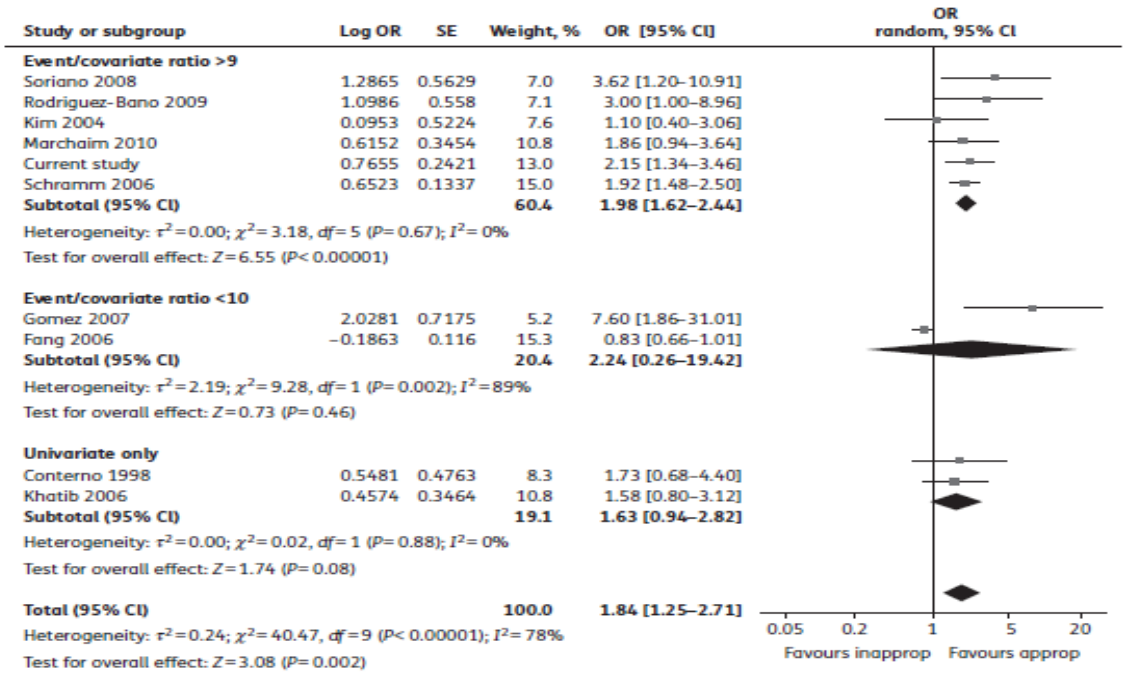


Figure 1. Review: compilation of studies assessing the effects of inappropriate empirical antibiotic treatment for invasive MRSA infections (mainly bacteraemia). Log ORs with standard error (SE) were used to calculate ORs with 95% CIs, which were pooled using a random effects model. ORs >1 indicate higher mortality with inappropriate empirical antibiotic treatment. Studies are subgrouped by performance of multivariable analysis and the event/covariate ratio in this analysis.

Metaanálisis de 9 estudios: La probabilidad de mortalidad por infección se duplica con terapia empírica inadecuada para SAMR

Vancomicina 15-20 mg/Kg/dosis c/12 hs (dosis carga 30 mg/Kg a pasar en 2 hs)

Paul,M., *et al.* Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia. *JAC* 2010;65: 2658-65.

Bacteriemia a SAMS
Tratamiento empírico: ¿Con qué?

- La bacteriemia a SAMS debe ser tratada con una penicilina anti-estafilocócica o una cefalosporina de primera generación
- Varios estudios de cohortes reportan pobres resultados clínicos utilizando vancomicina en el tratamiento de bacteriemias por SAMS
- En EI por SAMS se ha demostrado mayor riesgo de muerte por infección en pacientes que iniciaron tratamiento con vancomicina con cambio posterior a betalactámicos

McConeghy, KW., et al. The empirical combination of vancomycin and a β-Lactam for staphylococcal bacteremia. *CID* 2013;57:1760-65.

Bacteriemia a SAMS
Tratamiento empírico: ¿Con qué?

Table 1. Summary of Published Studies Evaluating Empirical Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Study	Year	Design	Study Size, No.	Outcome	Vancomycin vs β-Lactam	Result[a]
Vancomycin therapy vs β-lactam therapy[b]						
Chang et al [19]	2003	Prospective cohort	505	Bacteriologic failure[c]	19% vs 0%	OR, 6.5 (1.0–53)
Khatib et al [20]	2006	Prospective cohort	120	Overall mortality	27% vs 12%	HR, 2.3 (1.1–4.9)
Stryjewski et al [21][d]	2007	Prospective cohort	123	Treatment failure	31% vs 13%	OR, 3.5 (1.2–13)
Lodise et al [6][e]	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	39% vs 11%	OR, 6.5 (1.4–29)
Kim et al [22]	2008	Retrospective case-control	27	Infection-related mortality	37% vs 11%	OR, 3.3 (1.2–9.5)
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 3%	HR, 4.8 (2.1–11)[f]
Chan et al [24]	2012	Retrospective cohort	293 094	Hospitalization rate	12.5 vs 7.2[g]	HR, 1.6 (1.2–2.2)[f]
Vancomycin therapy vs vancomycin therapy de-escalated to β-lactam						
Lodise et al [6][e]	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	33% vs 41%	NS
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective cohort	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 7%	HR, 3.2 (1–10)
Vancomycin therapy de-escalated to β-lactam therapy vs β-lactam therapy						
Khatib et al [25]	2006	Prospective cohort	168	Persistent bacteremia	56% vs 37%	$P = .03$
Lodise et al [6][e]	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	41% vs 11%	Not reported

McConeghy, KW., et al. The empirical combination of vancomycin and a β-Lactam for staphylococcal bacteremia. *CID* 2013;57:1760-65.

Tratamiento empírico combinado

Vancomicina + nafcilina o cefazolina

- Posibilidad de tratamiento empírico para pacientes graves
- La posibilidad de toxicidad debe valorarse en relación a la gravedad del paciente. Considerando que no debería prolongarse más allá de las 72 hs.
- Los métodos de detección molecular acortan el tiempo de identificación de 49 hs a 5,5 hs y así la ventana de tratamiento empírico

McConeghy, KW., et al. The empirical combination of vancomycin and a β-Lactam for staphylococcal bacteremia. *CID* 2013;57:1760-65.

- La experiencia clínica con el empleo de penicilinas anti-estafilocócicas y cefazolina indica que ambas son superiores a vancomicina en el tratamiento de la bacteriemia por SAMS.

Outcome of Vancomycin Treatment in Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia[▽]

Sung-Han Kim,[1,3] Kye-Hyung Kim,[1] Hong-Bin Kim,[1] Nam-Joong Kim,[1] Eui-Chong Kim,[2,3] Myoung-don Oh,[1,3]* and Kang-Won Choe[1,3]

- Estudio de cohorte retrospectivo: 294 pacientes con bacteriemia a SAMS.(B SAMS)
- Estudio de casos y controles:

✓ B SAMS que recibieron vancomicina: 37% mortalidad (10/27)

✓ B SAMS que recibieron betalactámicos: 11% mortalidad (6/54) (P<0,01)

Kim, SH., et al. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2008;52:192–197

Characteristic	Vancomycin treatment (n = 27)[a]	Beta-lactam treatment (n = 267)[a]	P value
Age (yr, mean ± SD)	52.1 ± 18.4	56.0 ± 17.4	0.26
Male gender	16 (59)	164 (61)	0.83
Community-acquired infection	12 (44)	147 (55)	0.29
Length of hospital stay before SAB			
<72 h	12 (44)	147 (55)	0.29
3–7 days	3 (11)	32 (12)	0.89
8–28 days	8 (30)	65 (24)	0.47
>28 days	4 (15)	23 (9)	0.29
McCabe classification			
Overall deaths	11 (41)	65 (24)	0.06
30-day deaths	9 (33)	49 (18)	0.06
14-day deaths	9 (33)	40 (15)	0.03
SAB-related deaths	10 (37)	47 (18)	0.02
Deaths not related to SAB	1 (4)	20 (8)	0.71
Eradicated foci of infection	8 (30)	94 (35)	0.56
Neutropenia	8 (30)	40 (15)	0.06
Infection acquired in intensive care unit	5 (19)	17 (6)	0.04
Previous admission history	10 (37)	86 (32)	0.61
Previous antibiotic use	15 (56)	71 (27)	0.002
Previous surgery	3 (11)	23 (9)	0.72
Defervescence (days, mean ± SD)	5.0 ± 6.2	3.5 ± 2.8	0.08
Duration of treatment[c] (days, mean ± SD)	20.2 ± 12.4	21.9 ± 13.9	0.63
Combination treatment	0 (0)	11 (4)	0.61
Metastatic infection	8 (30)	50 (18)	0.18
Infective endocarditis	4 (15)	9 (3)	0.02
Overall deaths	11 (41)	65 (24)	0.06
30-day deaths	9 (33)	49 (18)	0.06
14-day deaths	9 (33)	40 (15)	0.03
SAB-related deaths	10 (37)	47 (18)	0.02
Deaths not related to SAB	1 (4)	20 (8)	0.71
Recurrence	0 (0)	7 (3)	0.39
Cure	16 (59)	200 (75)	0.08

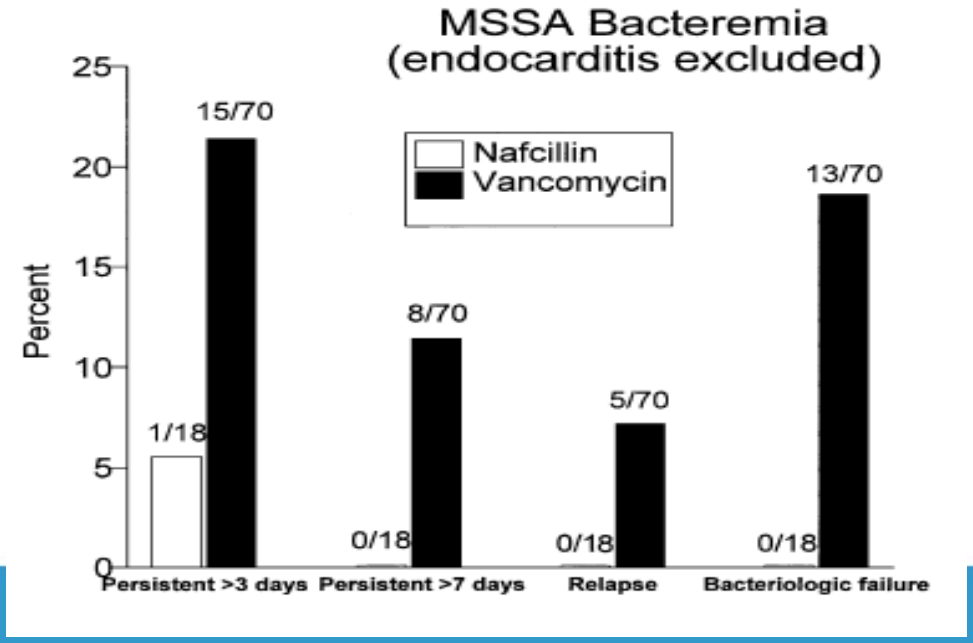
[a] Data are presented as the number (%) of patients unless indicated otherwise.
[b] Catheter was removed in 60 (92%) of 65 patients with catheter-related infection.
[c] A total of 218 patients, excluding 76 patients who died, were included in this analysis.

Kim, SH., *et al*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2008;52:192–197

Staphylococcus aureus Bacteremia

Recurrence and the Impact of Antibiotic Treatment in a Prospective Multicenter Study

Feng-Yee Chang, James E. Peacock, Jr., Daniel M. Musher, Patricia Triplett, Brent B. MacDonald, Joseph M. Mylotte, Alice O'Donnell, Marilyn M. Wagener, and Victor L. Yu



Chang, FY., *et al. Medicine* 2003;82:333-39

Bacteriemia a SAMS tratamiento dirigido Betalactámicos

- **Tratamiento de elección**

✓ Actividad SAMS: Carbapenemens> **penicilinas isoxazólicas** (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina) > penicilina/inh. penicilinasas> **cefalosporinas**

✓ En infección grave, del SNC, neutropénicos o con elevada carga bacteriana es aconsejable mantener concentración sérica 4-5 por encima de la CIM

Mensa et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl. 1):1-84

Bacteriemia a SAMS tratamiento dirigido Betalactámicos

- **Tratamiento de elección**

✓ Actividad SAMS: Carbapenemens> **p**
isoxazólicas (oxacilina, clox
flucloxacilina) > pen
cefalospo

Penicilinas isoxazólicas primera elección
Cefalosporinas segunda línea

✓ F , del SNC, neutropénicos o con
carga bacteriana es aconsejable mantener
concentración sérica 4-5 por encima de la CIM

Mensa et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl. 1):1-84

Cefalosporinas

- Actividad frente a SAMS:

✓ Cefazolina, cefuroxima con CMI_{90} de 2 mg/L

✓ Cefotaxima, ceftriaxona y cefepima CMI_{90} 4 mg/L

✓ Cefoxitina y cefonicid CMI_{90} 8 mg/L

✓ Ceftazidima CMI_{90} 16 mg/L

Mensa et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl. 1):1-84

Efecto inóculo

- La actividad de los betalactámicos disminuye en presencia de un inóculo de *S. aureus* elevado porque aumenta la concentración local de betalactamasas.
- La importancia del efecto inóculo es proporcional a la sensibilidad a la hidrólisis por las betalactamasas.
- Si el inóculo es elevado, la CMI de cefazolina puede aumentar más de 32 veces.
- Resistencia a hidrolisis por betalactamasas en orden decreciente:

Mensa et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl. 1):1-84

Microb Drug Resist. 2014 Jul 7. [Epub ahead of print] Clinical Implications of Cefazolin Inoculum Effect and β-Lactamase Type on Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia.

- **Background:** SAMS productor de Blactamasas A o C muestran efecto inóculo con Cefazolina
- Implicancia de E. inóculo oscura.
- **Método:** Estudio retrospectivo de bacteriemia SAMS tratados con cefazolina. Se identificó tipo de Belactamasa

- **Resultados**
- 113 aislamientos, 57.5% CIE
- Bacteriemia persistente más frec en CIE (9% vs. 0%, p=0.04)
- En Multivariado Enf CV, NA, osteoarticular, endocarditis fueron predictores de fallo terapéutico. CIE NO se asoció a fallo terapéutico
- **Conclusiones**: CIE puede asociarse a bacteriemia persistente si cefazolina se usa para alta carga de infección. PERO los sitios de infección son más importantes

Lee, S., *et al*. Clinical Implications of Cefazolin Inoculum Effect and β-Lactamase Type on Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia. *Microb Drug Resist*. 2014 Jul 7. [Epub ahead of print]

Considerar la terapia combinada

- ✓ Alta carga bacteriana o la infección cursa con criterios de sepsis grave (dosis óptimas desde el inicio)
- ✓ SAMS con CIM de vancomicina >1 mg/L: asociaciones con potencial sinergia cloxa+dapto/fosfomicina/aminoglucósido
- ✓ Formación de biopelículas (material protésico). Ej.: levofloxacina + rifampicina, en prótesis osteoarticulares
- ✓ Cepas productoras toxinas como leucocidina de Panton-Valentine o hemolisinas. Ej.: Linezolid o Clindamicina en neumonía.
- ✓ Localizadas en áreas poco accesibles al betalactámico administrado por vía sistémica (globo ocular, SNC y las colecciones supuradas que no pueden drenarse de inmediato o el drenaje es incompleto).

Mensa et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimioter 2013; 26 (Suppl. 1):1-84

Sinergia

- **In vitro:** daptomicina, fosfomicina o aminoglucósido
- **Aminoglucósidos**:

✓ Presentan cierta actividad sobre bacterias intracelulares.

✓ Asociación recomendada para el tratamiento de EI.

✓ La evidencia clínica de sinergia en EI a SAMS es marginal

- **Quinolonas**: En general la asociación es indiferente.

✓ Presentan buena penetración alveolar, en LCR y citoplasmática (levofloxacina)

Mensa *et al*. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26 (Suppl. 1):1-84

	SAMS	SAMR	
Bacteriemia primaria o asociada a infección del catéter vascular	Cloxacilina	Daptomicina Vancomicina Linezolid Teicoplanina	- Si los hemocultivos se negativizan en las primeras 24-48 horas de tratamiento, después de la fase inicial de terapia por vía iv, el paciente afebril, estable y sin evidencia clínica de metástasis puede completar el tratamiento por vía oral. En caso de infección producida por SASM puede emplearse amoxicilina-clavulánico, clindamicina, o minociclina en monoterapia o una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino) asociada a rifampicina. En caso de infecciôm por SARM puede emplearse linezolid, cotrimoxazol o minociclina. - En la bacteriemia persistente (>5-7 días) o recidivante, sin foco endovascular aparente[5], asociar un segundo antibiótico anti-estafilocócico con o sin rifampicina. Si el paciente estaba recibiendo tratamiento con cloxacilina añadir daptomicina ± rifampicina. Si recibía daptomicina añadir linezolid, fosfomicina o cloxacilina ± rifampicina. Si recibía vancomicina sustituirla por daptomicina + cloxacilina + rifampicina.

Localización	Tratamiento		Comentarios[2]
	SASM[1]	SARM	
Endocarditis[6] Válvula nativa	**Cloxacilina ± gentamicina[7] (3–5 días)**	**Daptomicina + fosfomicina y/o gentamicina (3–5 días)** Vancomicina	– En caso de infección por SASM, si el filtrado glomerular es menor de 40 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica evitar el empleo de gentamicina o sustituirla por daptomicina[7]. – En la infección por SASM con CMI de vancomicina >1 mg/L, criterios de sepsis grave o bacteriemia >5–7 días, considerar la adición de daptomicina. – En caso de infección por SARM la adición a daptomicina de fosfomicina y/o gentamicina depende de la sensibilidad de la cepa y del riesgo de toxicidad renal. Si la cepa es resistente a fosfomicina (CMI>32 mg/L) considerar la sustitución por cloxacilina o cotrimoxazol. – La pauta con vancomicina solo debe considerarse si la CMI es <1 mg/L. En caso de que la CMI sea ≥1 mg/L, antes de utilizar vancomicina es necesario descartar la existencia de heteroresistencia, tolerancia o efecto inóculo.
Válvula protésica	**Cloxacilina + gentamicina[7] (15d) + rifampicina**	**Daptomicina + rifampicina + fosfomicina y/o gentamicina** Vancomicina + gentamicina (15d) + rifampicina	- En caso de infección por SASM, si el filtrado glomerular es menor de 40 mL/min o el paciente recibe otra medicación potencialmente nefrotóxica considerar la sustitución de gentamicina por daptomicina[7] o por una quinolona (si la cepa es sensible). Iniciar el tratamiento con rifampicina a partir del 3º–5º día. - En la infección por SASM con CIM de vancomicina > 1 mg/L, criterios de sepsis grave o bacteriemia > 5-7 días, considerar la adición de daptomicina. - En la infección por SARM asociar fosfomicina y/o gentamicina según la sensibilidad de la cepa y el riesgo de toxicidad renal. Si la cepa es resistente a fosfomicina (CMI>32 mg/L) considerar la sustitución por cloxacilina o cotrimoxazol. - La pauta que contiene vancomicina solo debe considerarse si la CMI de ésta es <1 mg/L. En caso de que la CMI sea ≥1 mg/L antes de utilizar vancomicina es necesario descartar la existencia de heteroresistencia, tolerancia o efecto inóculo.

Mensa *et al*. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26 (Suppl. 1):1-84

Tabla 1 Antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la infección estafilocócica según localización del foco y sensibilidad de la cepa a meticilina

Localización	Tratamiento		Comentarios[2]
	SASM[1]	SARM	
Neumonía	Cloxacilina	Linezolid Vancomicina ± rifampicina	- En caso de infección por una cepa productora de PVL, el tratamiento debe incluir linezolid o clindamicina. - Si la infección por SARM cursa con bacteriemia considerar la asociación de linezolid con daptomicina.

Mensa *et al*. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26 (Suppl. 1):1-84

HISTORIA CLÍNICA 1
CONCLUSIONES

- Tratamiento de 1ª línea:

  Cloxacilina ± daptomicina

  o

  Cloxacilina + Clindamicina o Linezolid

- No contamos con Cloxacilina planteamos (2ª línea)

Cefazolina o Ceftriaxona + Levofloxacina o Linezolid
(penetración a pulmón y actividad con inóculo alto)

HISTORIA CLÍNICA 2
CONCLUSIONES

- Idealmente Cloxacilina ± TMP-SMX, levofloxacina, fosfomicina, etc

- Alternativo Cefazolina ± TMP-SMX, levofloxacina, etc

HISTORIA CLÍNICA 2
CONCLUSIONES

- Idealmente Cloxacilina ± ge… …ina
- Alter… …cefazolina ± gentamicina

FUNDAMENTAL DRENAR ABSCESO CON CELERIDAD

Conclusiones

- Patógeno con múltiples factores de virulencia, entre ellos, capacidad metastásica.
- Frente a un paciente con bacteriemia por *S. aureus* siempre descartar complicaciones:

Buscar bacteriemia de brecha y metástasis a distancia

Conclusiones

- Es pilar fundamental del tratamiento de las infecciones por *S. aureus* reducir la carga bacteriana:

  drenaje, debridamiento o retirada del material extraño
- Los betalactámicos son los fármacos de primera línea en el tratamiento de SAMS
- Considerar mono o biterapia según localización
- En bacteriemias a SAMS el uso de vancomicina se asocia a peores resultados clínicos

Cátedra de
Enfermedades Infecciosas

www.infectologia.edu.uy