

Infecciones cutaneas y osteoarticulares por SARM



M.Riera

Unitat Malalties infeccioses/MI. HSD

Infecciones cutaneas por SARM

- Epidemiologia de las inf cutaneas por MRSA.
- Factores de virulencia y de patogenicidad de inf cutaneas por SARM
- Clínica, factores diferenciales con las infecciones por SAMS.
- Tratamiento

Infecciones cutaneas por SARM

- Epidemiologia de las inf cutaneas por MRSA.
- Factores de virulencia , patogenicidad de las inf cutaneas por SARM
- Clínica, factores diferenciales con las infecciones por SAMS.
- Tratamiento

Epidemiología del SARM

- Los datos clínicos, microbiológicos y de epidemiología molecular han demostrado que existen dos epidemias diferentes de SARM:
 - H-SARM de origen clonal hospitalario, producido por SARM multirresistentes, en pacientes con factores de riesgo de adquirir infecciones nosocomiales. Las infecciones osteoarticulares se relacionaran principalmente con estas cepas.
 - CA-SARM: Originados en la comunidad, de origen policlonal,, aparición generalmente esporádica, pauciresistentes, portadores a veces de Panton.Valentine leukocidin y del cassette cromosómico mec de tipo IV o V que producen principalmente infecciones cutáneas y pulmonares. Agente etiológico de infecciones Osteoarticulares en niños de EEUU

!Preocupa la MRSA, el 'Superbicho' de infecciones!

- Brotes de infecciones cutáneas pero también neumonías graves en: Equipos de futbol americanos, luchadores, militares, en homosexuales y también en UDVP, correccionales americanos cepa predominante USA 300
- Brotes en aborígenes en Nueva Zelanda, Australia, Canada, o EEUU con acronimos distintivos : WSSP1 y 2, WA MRSA, USA 400



Epidemiología de las infecciones cutáneas por CA-SARM

- Primeros casos descritos en 1992-1993 en EEUU.
- Estudios posteriores confirman que los CA-SARM afectan principalmente a niños o jóvenes sanos, hasta un 17% con eccema o dermatitis atópicas dando lugar a celulitis o abscesos.
- Estudios iniciales establecen como Factores de riesgo: Bajo estrato social, tener niños a su cuidado, pobre nivel de higiene, estancias en centros penitenciarios, traumatismos cutáneos recientes.

Prevalencia SARM en infecciones cutáneas que acuden a Urgencias en EEUU.

Moran G, N Engl J Med 2006;355:666-674

- Estudio multicentrico en 11 hospitales americanos estudian la prevalencia en adultos de SARM en infecciones cutáneas.
- En un mes incluyen 422 pacientes, edad media 39 años. Se clasificaron como abscesos 81% de las lesiones, 11% como infecciones de herida y 8% celulitis.
- En 320 pacientes (76%) se aisló S.aureus que era SARM en 249 (59%, oscilando entre el 15-74%) del total.

Prevalencia SARM en infecciones cutáneas que acuden a Urgencias en EEUU.

Moran G, N Engl J Med 2006;355:666-674

- Un 99% de los SARM aislados eran por PFGE de origen comunitario: 212 USA300, 2 USA400 y 2 USA1000. Poseían el SCC mec tipo IV y la toxina PVL 98%.
- Todas las cepas SARM eran sensibles a SXT y RF, 95% a clindamicina, 92% a tetraciclinas y 60% a quinolonas, 6% a eritromicina.
- 66 pacientes (27%) tenían factores clásicos de riesgo para SARM: 43 hospitalizaciones en el último año, 28 infecciones previas por SARM, 2 ingresados en residencias, 1 diálisis.

Factores relacionados en el análisis multivariante con aislamiento por SARM vs otros

Moran G, N Engl J Med 2006;355:666-674

Características	OR ajustado y CI 95%
- Blanco no hispanico	1
- Negro	1,9 (1,1-3,4)
- Otros	0,3 (0,1-1)
Uso de antibióticos ult mes	2,4 (1,3-4,3)
Picaduras de insecto previas	3 (1,6-5,7)
Enfermedades de base	0,3 (0,2-0,6)
Historia de SARM previa	3,4 (1,1-10)
Contacto próximo con personas con infección similar	3,8 (1,6-9,3)

Prevalencia en Europa CA-SARM

- SARM Coloniza al 19%-14% de niños > 5 años de UK y Japón con lesiones de eccema, impétigo y va aumentando con la edad. *Arkwright PD. Arch dermatol 2002;138:939-41. Nishijima S. Int J Antimicrob Ag 2002;19:241-3*
- En España los CA.SARM han empezado a aislarse en 2006-2008, son por tanto poco frecuentes, de origen policlonal y se han asociado a infecciones cutaneas-abcesos en inmigrantes de Sudamerica. *E.Cercenado. Diagn Microbiol Infect Dis 2008.*
- Portadores de SARM en niños < 16 años en Italia y Portugal 0% y del 0,16- 0,24% en adultos. *Zanelli G. Epidemiol Infect 2002; SDaLeao R. Microb Drug Resist 2001*

Infecciones cutaneas por SARM

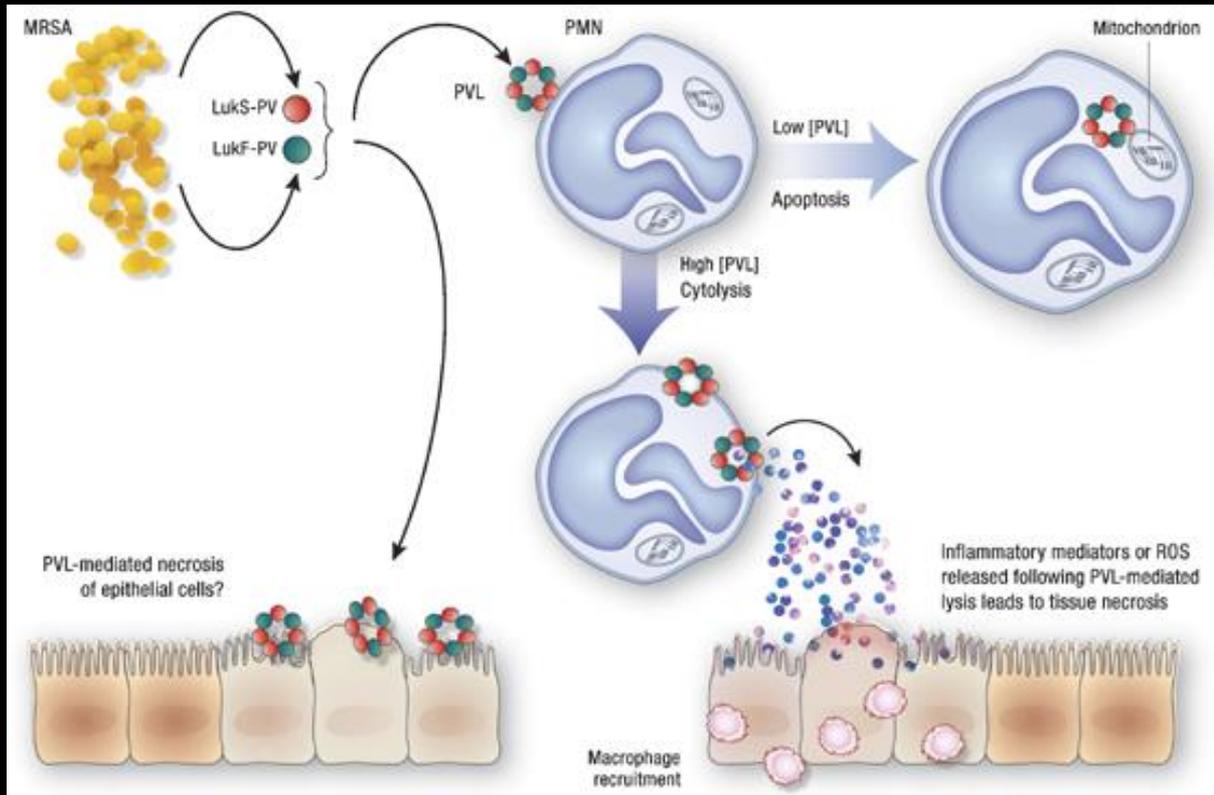
- Epidemiologia de las inf cutaneas por MRSA.
- Factores de virulencia, patogenicidad de las infecciones cutaneas por SARM
- Clínica, factores diferenciales con las infecciones por SAMS.
- Tratamiento

Factores de virulencia , patogenicidad de las infecciones cutáneas por SARM

- En el 2002 se describen en el Japón cepas de CA-SARM productoras de toxina epidermolítica tipo A o B, asociado a casos de impétigo bulloso



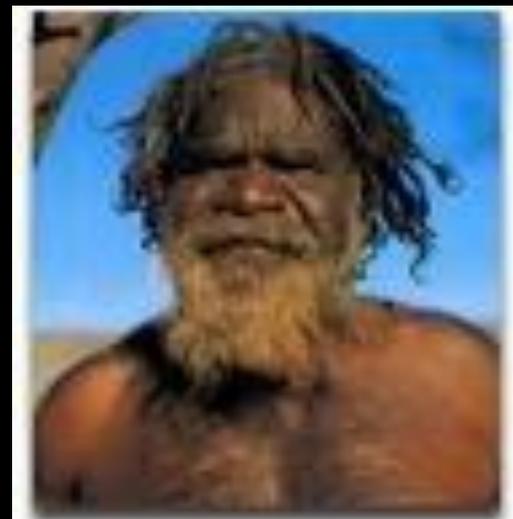
Factores de virulencia de las infecciones cutáneas por SARM, PVL



La α hemolisina descrita por Pantón y Valentine en 1932, codificada por los genes *lukS* y *lukF* y regulada por el gen regulador *agr*, es una toxina producida por CA-SARM aislados inicialmente en Francia, Australia. PVL es una citotoxina que lisa los PMN y produce necrosis tisular

Factores de virulencia de las infecciones cutáneas por SARM

- En CA-SARM de aislados de Indios en Nebraska producían enterotoxinas B y C, que actúan como superantígenos.
- Las cepas WSPP 1 y 2 descritas en Australia producen a-hemolisinas



Infecciones cutaneas por SARM

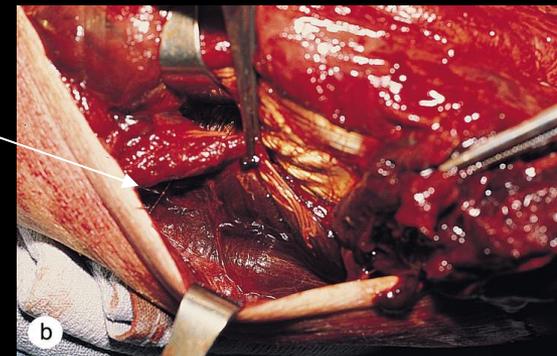
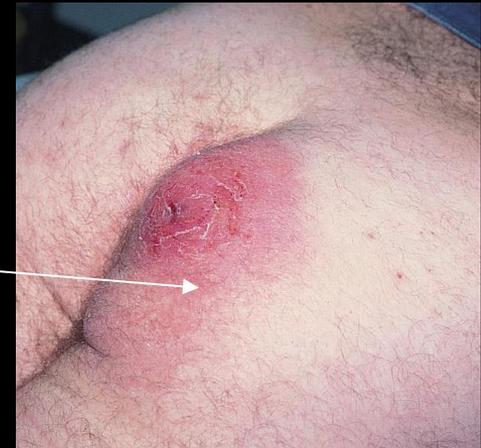
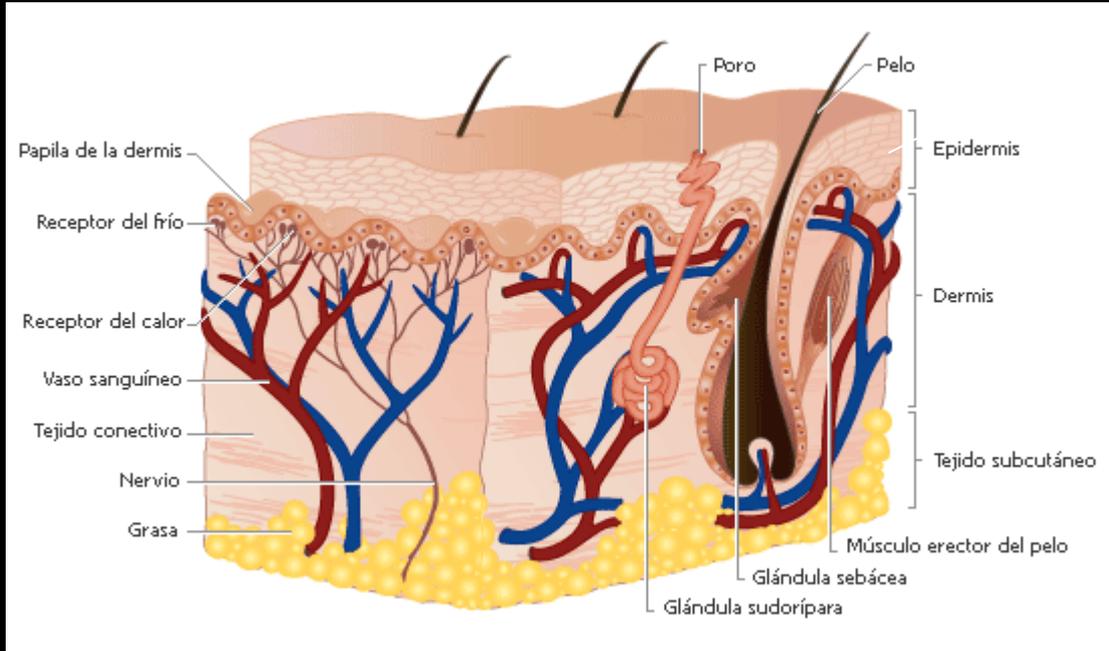
- Epidemiologia de las inf cutaneas por MRSA.
- Factores de virulencia , patogenicidad de las inf cutaneas por SARM
- Clínica, factores diferenciales con las infecciones por SAMS.

El diagnostico de SARM puede sospecharse si factores de riesgo o Mala evolución, pero no sensible para determinar el antibiótico inicial.

Infecciones cutaneas por SARM

- Epidemiologia de las inf cutaneas por MRSA.
- Factores de virulencia , patogenicidad de las inf cutaneas por SARM
- Clínica, factores diferenciales con las infecciones por SAMS.
- **Tratamiento**

Tratamiento inf cutaneas por SARM



- Procesos en los que generalmente no se realiza
- Cultivos por su baja sensibilidad.
- Gravedad pronóstica muy variable.

Tratamiento SARM, consideraciones

- Un porcentaje importante de CA-SARM son sensibles a SXT y tetraciclinas. Un 5-50 % presentan resistencias constitutivas o inducibles a clindamicina
- Escasos ensayos clínicos específicamente centrados en infecciones cutáneas por SARM, generalmente incluyen escasos pacientes.
- En celulitis y abscesos en niños el desbridamiento quirúrgico sin antibióticos parece tan eficaz como el desbridamiento sin tratamiento antibiótico

Management and outcome of children with skin and soft tissue abscesses caused by CA-MRSA.

Pediatr Infect Dis J. 2004;23:123-7

- Estudio observacional 69 niños, 96% tratados con drenaje. Antibióticos administrados en 67 (sólo 5 inicialmente con tto atbco sensible según antibiograma), en 21 se cambió a un atbco efectivo al recibir antibiograma en 18 a TMP-SMX + RF).
- 4 pacientes requirieron ingreso a los 3-6 días. El único factor de riesgo asociado a ingreso fue que el diámetro del absceso fuera > 5 cms. El uso de un antibiótico inefectivo no se asoció a peor pronóstico (fiebre, signos inflamatorios, secreción, necesidad de hospitalización etc)

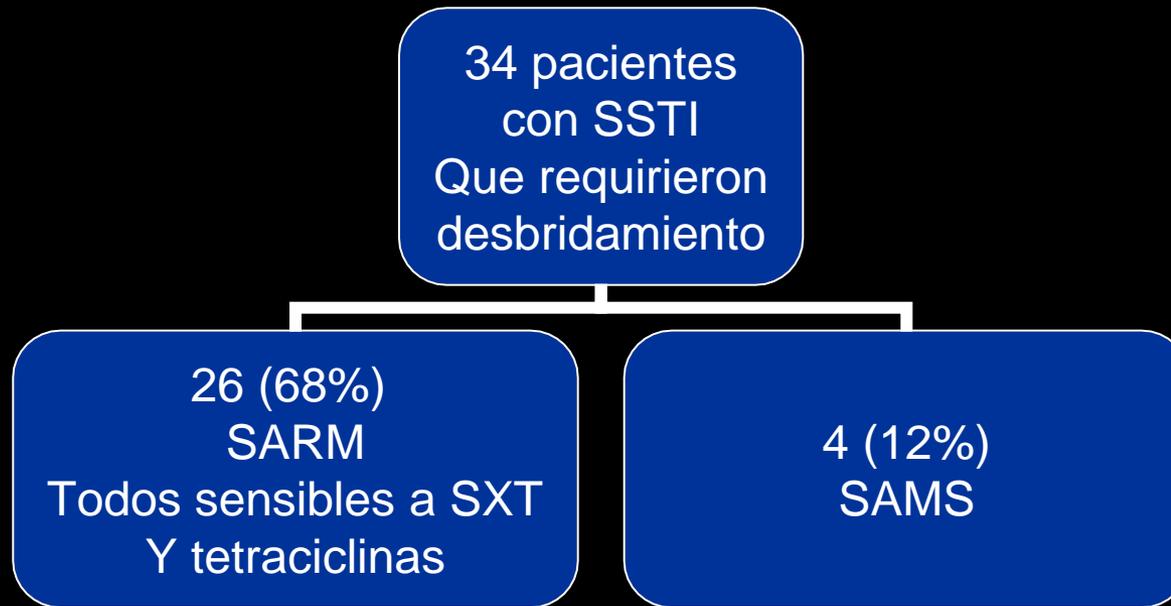
Estudios comparativos antibióticos vs no antibióticos

Moran G. N Engl J Med 2006

- Se obtuvo información del tratamiento de 406 pacientes y en 248 (61%) se contactó con ellos a los 15-21 días.
- 19% tratados con incisión sólo, 66% con incisión + atbcos, 10% con antibióticos y 5% sin atbcos ni incisión. En 57% los antibióticos administrados no eran adecuados según antibiograma.
- No hubo diferencias en la evolución en los pacientes que fueron tratados con incisión o atbcos + incisión, tampoco hubo diferencias en administrar atbcos sensibles o resistentes

Prospective randomized trial of empiric therapy with Trimethoprim-sulfamethoxazole or doxycycline for SSTI in an area of high prevalence of MRSA

Cenizal Mj. Antimicrob Ag Chemother 2007



3/14 (21%) de los pacientes tratados con SXT presentaron fallo al tratamiento. Ninguno de los 20 pacientes tratados con Doxiclina presento mala respuesta. 3 pacientes en cada grupo requirieron nuevos drenajes quirúrgicos

Linezolid vs Vancomycin in treatment of complicated soft tissue infections.

J. Weigel. Antimicrob Ag Chemot 2005

- Incluyen pacientes con infecciones cutaneas (celulitis, abscesos, úlceras infectadas, quemaduras) por SARM confirmado o sospechado, complicadas: fiebre, leucocitosis, hipotensión.
- Se randomizaron a recibir Linezolid 600 mgrs cada 12 hs o Vancomicina 1 gr EV cada 12 hs. Se permitía el uso de aztreonam u otros para cubrir BG negativos.
- Se incluyeron 1180 pacientes 42% SARM (285), SASM (196), Strep pyogenes (33). Presentaban celulitis 46%, abscesos mayores 26%, inf quirúrgicas 11%.
- Por ITT un 92,2 % de los tratados con Linezolid vs 88,5% de los tratados con vancomicina se consideraron clínicamente curados $p:0,057$ (IC 95% -0,11 a 7,47).

Linezolid vs Vancomycin in treatment of complicated soft tissue infections.

J. Weigel. Antimicrob Ag Chemot 2005

Microorganism Y analisis	% de pacientes curados con el Tto (N° curados/total)		IC95%	Valor de p
	Linezolid	Vancomicina		
MRSA				
ME	88,6	66,9	12,4-30,9	<0.0001
MITT	71	55,1	6-25.7	0.002
MSSA				
ME	84,9	75,3	-1.47 a 20,7	0.088
MITT	73	66,4	-5.02 a 18.3	0.264
Strept pyog				
ME	86.7	94.4	-27.9 a 12.4	0.579
MITT	68.4	65.4	-24,7 a 30.8	0.915

The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated SSTI

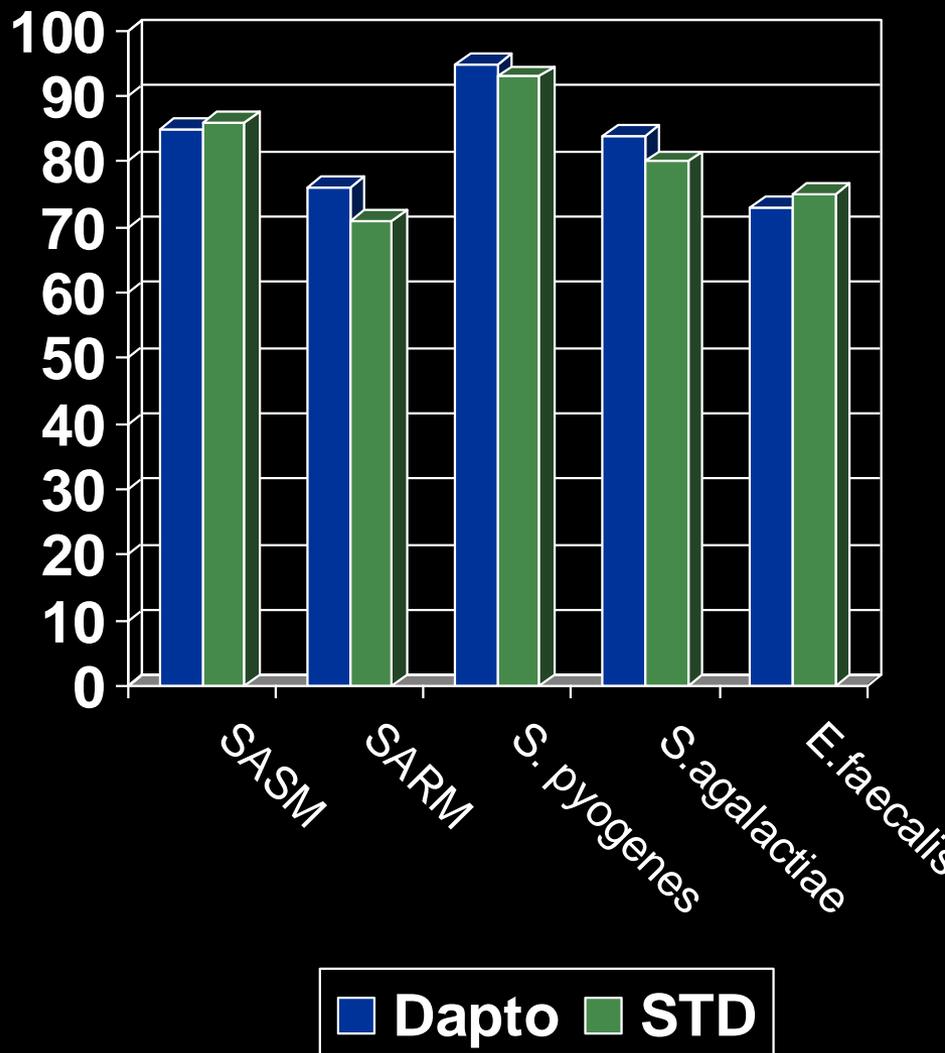
Arbeit RD. Clin Infect Dis 2004

- Incluyen en un estudio multicentrico realizado en los EEUU, Europa, Australia, Sud Africa e Israel, a pacientes >18 años con SSTI complicadas por Gram+, pero sin bacteriemia, que requirieran tratamiento antibiótico EV y hospitalización.
- El investigador asignaba un fármaco de elección y posteriormente los pacientes eran randomizados a recibir (cloxacilina o Vancomicina Ev vs Daptomicina 4 mg/kg EV), se permitía a partir del 4º día pasar a un atbco oral.
- Evaluación clínica de mejoría realizada por un investigador ciego

The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated SSTI

Arbeit RD. Clin Infect dis 2004

- Incluyeron 1092 pacientes. Por ITT un 71,5% vs 71% curaron clínicamente, sin diferencias según tipo de infección. Análisis OT 83,4 vs 84,2
- En los pacientes con Gram+ S.aureus o Estreptocos B.hemolíticos la eficacia clínica fue del 76% con daptomicina, vs 70% con el antibiótico comparador.



Tratamiento empírico inicial infecciones no graves

Stevens DL. Practice guidelines for the Diagnosis and Management of Skin Infections. Clin Infect Dis 2005

- Drenar las lesiones fluctuantes y realizar cultivo.
 - Administrar antibiótico oral empírico, especialmente si lesiones > 5 cms:
 - TMP-SMZ 1 o 2 tabletas de Septrim forte /12 hs (adultos) o 8-12 mgrs/kg/día dividido cada 12 hs (niños).*
 - Vibracina (no administrar en niños)
 - Clindamicina: 300-450 mgrs/8hs oral (adultos) o 10-20 mgrs/kg repartido cada 8hs (niños)
 - Medidas preventivas: Pacientes con foliculitis de repetición o infecciones por SARM recomendar:
 - Higiene personal
 - limpieza con champú clorhexidina
 - evitar afeitado superficie corporal
 - si colonización nasal valorar mupirocina tópica bid x 5 días
- * El TMP-SMZ disminuye la colonización nasal por SARM

Tratamiento antibiótico Infecciones cutáneas graves o riesgo bacteriemia

Stevens DL. Practice guidelines for the Diagnosis and Management of Skin Infections. Clin Infect Dis 2005

GemmellCG.UK MRSA Guidelines recomendations

- Drenar si lesiones fluctuantes y cultivar
- Iniciar tratamiento antibiótico con:
 - Vancomicina 30 mg/kg/día dividido en 2 dosis EV (adultos), 40 mgrs/kg/día, dividido en 4 dosis (niños).
 - Linezolid 600 mg/12hs EV u oral (adultos) o 10 mg/kg cada 12 hs EV u oral (niños).
 - TMP-SMZ (EV u oral)
 - Daptomicina: 4 mgrs/Kg cada 12 hs EV

Infecciones osteoarticulares por SARM

- Epidemiología de las inf osteoarticulares por SARM.
- Clínica
- Tratamiento

Epidemiología inf osteoarticulares por SARM

- Primeros casos de artritis por SARM descritos en UDVP de los EEUU en 1985. Ang Fonte GZ
- Casos clínicos aislados hasta principios 2000.
- Series Europeas Ducross, Gupta 2002-2003, prevalencia 6-8% artritis por SARM
- Ross JJ. Boston 2005: 25% SARM

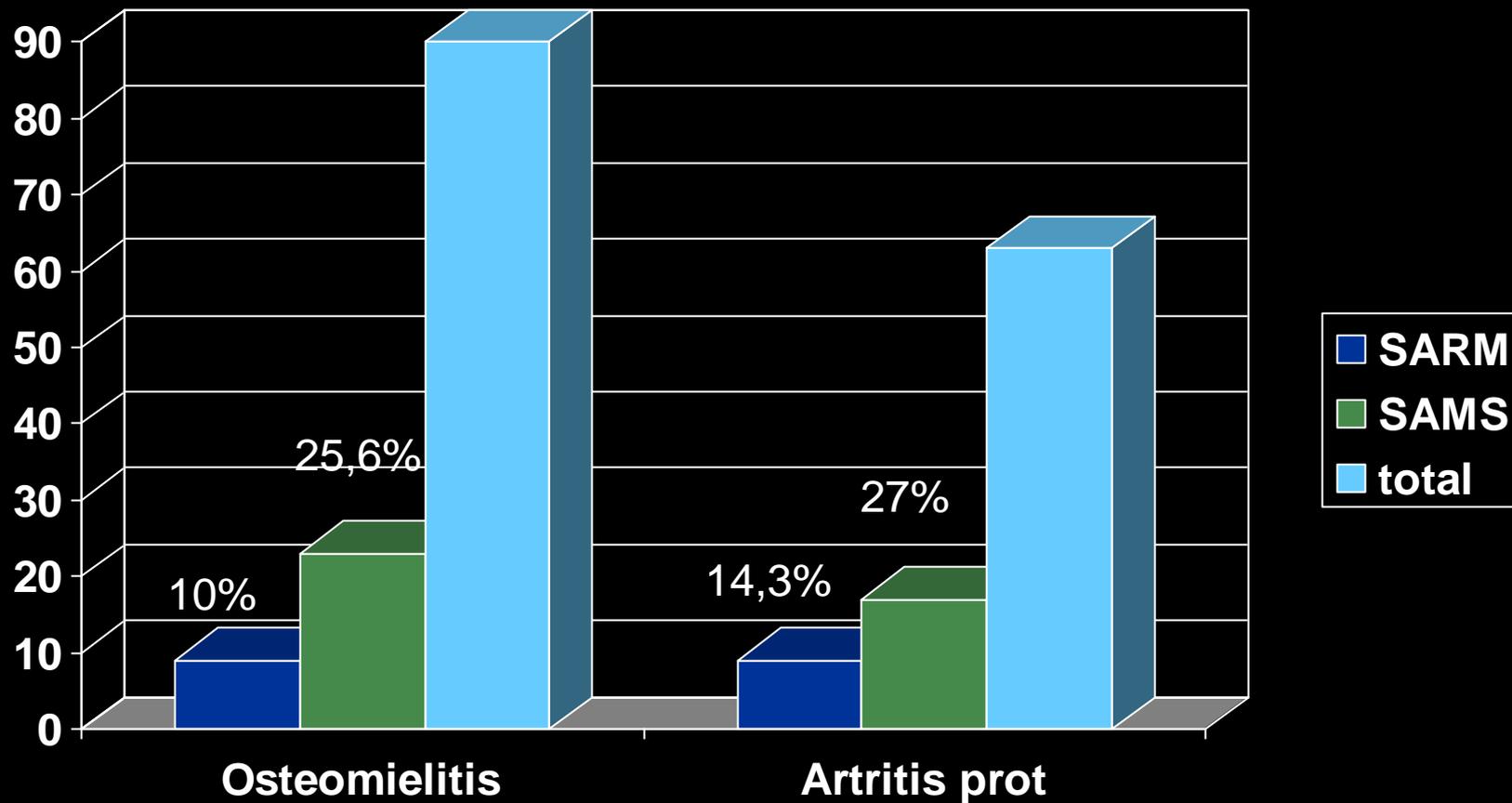
Etiologia de las artritis infecciosas

Table 3 Pathogens responsible for non gonococcal non tuberculous septic arthritis. Results shown as mean percentages (range)

	Present series (n=281) 1979-98	Other published series* (n=1200)	SFR series† (n=634) 1980	6-8% SARM	Andorp et al (n=175) 1990-93
Staphylococci	70	63 (29-82)	66		55
of which <i>S aureus</i>	84	90 (68-100)			86
Streptococci	20	20 (4-39)	18		21
of which Pneumococci	13	12 (0-28)	15		19
Gram negative	10	16 (5-37)	19		17

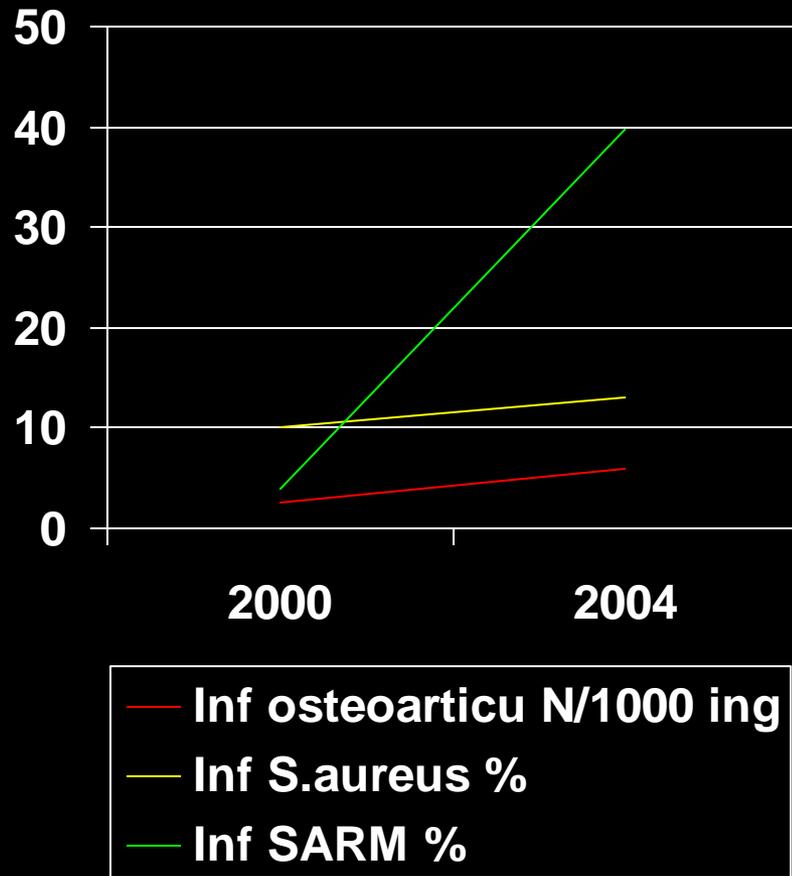
*Series comprising more than 50 culture proven cases; †survey of the Société Française de Rhumatologie²⁰; ‡survey of reports from laboratories in England and Wales⁹; §community survey in the health district of Amsterdam.²¹

Prevalencia de infecciones osteoarticulares por S.aureus HSD 2005-2007



Infecciones osteoarticulares por SARM un problema emergente en EEUU

Arnold SR. J Pediatr Orthop 2006



- Hospital Pediatrico de Memphis, entre el 2000 y el 2004 hubo 158 casos de inf osteoarticulares, observándose un aumento progresivo de inf por SARM:
- 71% de las infecciones por SARM presentaron absceso subperióstico vs 38 % de los SAMS
- 91% inf por SARM requirieron tratamiento quirúrgico vs 62% SAMS.
- Estancia media 10 vs 7 días

Infecciones osteoarticulares por SARM

- Epidemiología de las inf osteoarticulares por SARM.
- **Clínica**
- Tratamiento

Clínica de la Artritis por SARM

JJ Ross; Rheumatology 2005

Inf osteoarticulares SARM

- Edad
- Comorbilidades
- Hospitalizaciones
- Origen cateter, inf cutaneas, inf nosocomiales
- < Relacionado con UDVP

TABLE 1. Characteristics of patients with septic arthritis due to MRSA vs those with non-MRSA septic arthritis

Characteristic	MRSA septic arthritis (n= 15)	Non-MRSA septic arthritis (n= 44)	P
Demographics and risk factors			
Male	9/15 (60)	31/44 (70)	0.13
Age (yr), mean	69	54	0.003
Hospitalization in past 6 months	12/15 (80)	15/44 (34)	0.002
No. of comorbid medical conditions, mean	5.8	2.6	<0.0001
Pre-existing rheumatic disease	3/15 (20)	11/44 (25)	>0.2
Previously healthy	0/15 (0)	7/44 (16)	0.11
Clinical presentation and outcome			
Fever	7/15 (47)	16/39 (41)	>0.2
Leucocytosis	10/15 (67)	14/37 (38)	0.04
Bacteraemia	9/15 (60)	16/44 (36)	0.07
Polyarticular involvement	4/15 (27)	4/44 (9)	0.08
Arthroscopic or open surgical drainage	9/15 (60)	26/44 (59)	>0.2
Mortality	3/15 (20)	3/44 (7)	0.13

Data are n/N (%) of patients unless otherwise indicated.

Infecciones osteoarticulares por SARM

- Epidemiología de las inf osteoarticulares por SARM.
- Clínica
- Tratamiento

Tratamiento

Consideraciones generales

- Recomendaciones basadas en opiniones de experto.
- Estudios basados en osteomielitis experimental y estudios descriptivos de utilización de un antibiótico en infecciones osteoarticulares.
- En Osteomielitis o artritis protésicas crónicas la base del éxito es un tratamiento quirúrgico correcto, un diagnóstico microbiológico cierto y un tratamiento antibiótico con antibióticos sensibles y con buena penetración en el biofilm durante un tiempo correcto.

Estudios experimentales de tratamiento de osteomielitis por SARM

- **Vancomicina vs Tigeciclina+-RF (Yin LY. J Antimicrob Chemother 2005):**
 - Vancomicina :82%, Vancomicina +RF:90%, Tigeciclina 90%, Tigeciclina+RF:100%
- **Daptomicina vs Vancomicina (Mader JT. Antimicrob Ag Chemoter 1989 y Rouse MS. J Antimicrob Chemother 2006).** Eficacia similar alrededor 67%.
- **Vancomicina o Ciprofloxacino sólo o administrados con Rifampicina (Henry NK. Am J Med 1987).** La combinación más eficaz fue ciprofloxacino +RF.
- **Linezolid vs Placebo vs Cefazolina en SAMS osteomielitis. (R.Patel. Antimicrob Ag Chemother 2000)** 60 ratas aleatorizadas a recibir durante 21 días Linezolid, Cefazolina o placebo. No diferencias entre linezolid y placebo en curación.

Estudios observacionales

- **Clindamicina en infecciones graves en niños por S.aureus de la comunidad. Martinez-Aguilar G. Pediatr Infect Dis J 2003.**
99 infecciones comunitarias por S.aureus, 46 por SARM. 28 eran osteomielitis, 12 artritis, 6 piomiositis. En 20 inicial/39 final SARM se utilizó clindamicina y en 18/24 SAMS, 83 % R eritromicina, sólo en 1 cepa se demostró fenotipo MLSb de resistencia. No diferencias en eficacia al comparar con Vanco, 1 paciente con SARM tratado con Vanco falleció, los otros curaron.
- **Ambulatory treatment of multidrug-resistant Staphylococcus infected orthopedic implants with high dose oral cotrimoxazole. Stein A. Antimicrob Ag Chemother 1998** 39
pacientes (20 con artritis protésicas y 19 con osteomielitis con material ortopédico). Tto con cotrimoxazole tri 10 mg/Kg bid. Se consideraron curados ITT 66,7% tras un seguimiento medio de 38 meses, siendo superior :79% en las osteomielitis y en los pacientes en que se retiró el material protésico (82%). En 17/28 (61%) en que no se retiró el material protésico curaron. En 8 pacientes se suspendió por reacción alérgica o int digestiva.

Estudios observacionales

- **Clinical experience with daptomycin for the treatment of patients with osteomyelitis. Lamp KC. Am J Med 2007.** 67 pacientes con osteomielitis se les administro daptomicina dosis medianas de 5,6 mg/Kg duración media de 35 dias, en 48% con otros antibióticos. SARM en 48%. Seguimiento medio de 76 dias. Se consideraron curados 63%, mejoría 19% y fracaso 10% , mayor % fracaso si no se realizo desbridamiento 24 vs 5% y si se utilizo daptomicina < 4 mg/kg.
- **Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis:a retrospective study. Senneville E. Clin Ther 2006** 66 pacientes con osteomielitis crónica , 37 con material ortopédico (27 artritis protésicas), 68% por SARM. Se administro Linezolid una mediana de 13 semanas, en 75,8% con otros antibióticos (RF en 48,5%). Se consideraron curados a los 15 meses de seguimiento el 78,8%. Presentaron anemia 21(31,8%), 16 precisaron transfusiones y neuropatía periférica 9,1%

Ensayos comparativos quinolonas en osteomielitis

Regimen	Referencia	Ttodias	Seg meses	% curados
Ciprofloxacino vs atbco parenteral	Gentry LO 1990	56 47	>12	24/31 (77) 22/28 (79)
Ciprofloxacino vs atbco parenteral	Mader JT 1990	35 29	27-38 24-36	11/14 (78) 10/12 (83)
Ofloxacino vs cefazolina o ceftazidima	Gentry Lo 1991	54 30	18 18	14/19 (74) 12/14 (86)
Ofloxacino oral Vs Imipenem	Gomis M 1999	16 16	12 12	11/16 (69) 8/16 (50)

Papel de la RF para el tratamiento de implantes ortopedicos por estafilococos

W.Zimmerli, et al. JAMA 1998;279:1537.

<i>Charasteristic</i>	<i>Rifampin combination N=18</i>	<i>Placebo combination N=15</i>
Mean (SD)age,y	66 (15)	67(15)
Implant		
-Hip prosthesis	5	3
- Knee prosthesis	3	4
- Osteosynthesis	10	8
Microbiology		
- S.aureus 0/23 MARSA	15	11
- S epidermidis 2/7 met R	3	4
Initial intravenous treatment		
-Flucloxacillin	13	13
- Vancomycin	5	2
Median duration of infection,days (range)	5 (0-9)	4(0-21)
Intention to treat analysis % cured without removal of the implant	89%	60%

Recomendaciones de tratamiento antibiótico en infecciones osteoarticulares por SARM

- Tratamiento inicial con Vancomicina EV 30 mg/kg/día dividido en 2 dosis EV (adultos), 40 mgrs/kg/día, dividido en 4 dosis (niños) junto con Rifampicina oral 600- 900 mgrs día.
- Según antibiograma seguir con:
 - Levofloxacino 750 mgrs oral qd + RF 600-900 mgrs
 - Co-trimoxazole (Septrim forte 2 cp bid) + RF
 - Clindamicina 600 mgrs cada 8hs.
 - Acido Fusídico + RF
- Tratamiento alternativo: Linezolid 600 grs EV /12 hs u oral (adultos) o 10 mg/kg cada 12 hs EV u oral (niños). seguido de tratamiento oral.