

# *Infecciones Bacterianas Multirresistentes en Otorrinolaringología Pediátrica*

*Tulio A. Valdez, Grant Garbo y Corrie Roehm*

## **Introducción**

En la última década se ha visto un aumento significativo en la prevalencia de infecciones bacterianas multirresistentes de cabeza y cuello. Diversos estudios han demostrado que la proporción de los abscesos de cabeza y cuello causados por *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes adquiridos en la comunidad (CA-MRSA - *community acquired Methicillin resistant Staphylococcus aureus*) se han incrementado de 0-9% en el comienzo del milenio a 33-64% en la segunda mitad <sup>1-3</sup>. Un estudio reciente ha demostrado incluso que la proporción de CA-MRSA es tan alta como 76%. <sup>4</sup> Tras la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente (PCV-7) en el 2000, los portadores nasofaríngeos y las tasas de transmisión de cepas de la vacuna disminuyeron <sup>5</sup>, pero se reportó un mayor número de infecciones causadas por cepas que no se encontraban en la vacuna y multi-resistentes a los fármacos, siendo en varios estudios el *Streptococcus pneumoniae* 19 A el microorganismo más frecuente en cabeza y cuello <sup>6,7</sup>. En este capítulo se discute la etiopatogenia, presentación y tratamiento de las infecciones más comunes de bacterias multirresistentes que se observan en otorrinolaringología pediátrica.

### ***Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (MRSA)**

La manifestación más común de la CA-MRSA son infecciones de piel y tejidos blandos, tales como celulitis, furúnculo, ántrax, o absceso <sup>8</sup>. En la cabeza y el cuello, los niños pueden presentar abscesos superficiales faciales o de la piel del cuello, linfadenitis, o abscesos de ganglios linfáticos profundos de la cadena yugular, ganglios linfáticos del triángulo posterior, o región submandibular. También son posibles abscesos mediales de la región retrofaríngea, parafaríngea y periamigdalina <sup>2,3</sup>.

Los signos y síntomas de presentación incluyen una masa o hinchazón, fiebre, dolor, disminución de la movilidad del cuello, dolor de garganta, disminución de la ingesta oral, irritabilidad, leucocitosis y el antecedente de una infección del tracto respiratorio superior previa. No parece haber diferencias entre *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MSSA - *methicillin sensitive Staphylococcus aureus*) y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA - *methicillin resistant Staphylococcus aureus*) con respecto a la edad, la ubicación, y los síntomas de presentación <sup>3</sup>. Sin embargo, en comparación con las infecciones que no son causadas por el *Staphylococcus aureus*, el MRSA y MSSA tienden a afectar a personas más jóvenes en general, y tienen una propensión mucho mayor específicamente en aquellos menos de 1 año de edad <sup>8</sup>.

*S. aureus* es mucho más probable que cause abscesos laterales (ganglios del triángulo anterior y posterior), así como abscesos submandibulares o submentonianos, mientras que los abscesos mediales mencionados anteriormente, con mucho mayor frecuencia son causados por microorganismos no *Staphylococcus aureus*. De estos el microorganismo más común que causa abscesos de la cabeza y el cuello son *Streptococcus pyogenes* del grupo A (GAS), es decir, el *Streptococcus milleri* y el *Streptococcus epidermidis*. Hasta el 10% de las infecciones del cuello presentará flora mixta y aproximadamente el 25% no cultiva ningún microorganismo<sup>8</sup>. Estos factores deben ser tomados en cuenta cuando se consideran las opciones de tratamiento.

Aunque la mayoría de las infecciones CA-MRSA son de la piel y tejidos blandos, este microorganismo puede causar sepsis potencialmente mortal, y neumonía necrotizante. En dos series pequeñas que se centraron específicamente en niños, los signos y síntomas sistémicos de infección por CA-MRSA incluyen fiebre, dolor localizado en las articulaciones, mialgia, erupción cutánea difusa y leucocitosis o leucopenia<sup>9,10</sup>.

### **Elección de los antibióticos**

El tratamiento de la celulitis por CA-MRSA e infecciones cutáneas purulentas superficiales es principalmente con antibióticos. El CA-MRSA tiende a ser, sensible a la clindamicina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol y a las tetraciclinas algunas veces. Las tasas de resistencia a estos agentes tienden a ser menores al 10%, pero esto varía según el área geográfica<sup>10,11</sup>. El CA-MRSA, por definición, es resistente a las penicilinas, es clínicamente resistente a las cefalosporinas, y tiende a tener altas tasas de resistencia a las quinolonas y macrólidos. Típicamente, menos del 10% de CA-MRSA aislados demuestran resistencia a la clindamicina inducida por la eritromicina, también llamado resistencia tipo B macrólido-lincosamida-estreptograminas (MLS<sub>B</sub>), pero de nuevo existe variabilidad dependiendo de la región geográfica<sup>12,13</sup>. Se ha sugerido que la terapia empírica con clindamicina en áreas con altas tasas de resistencia a MLS<sub>B</sub> debe ser evitado. Por supuesto que se puede utilizar para la terapia definitiva si los resultados de los cultivos individuales indican total susceptibilidad al fármaco. Las opciones para antibióticos intravenosos incluyen la vancomicina y gentamicina, ambos tienen una eficacia excelente contra CA-MRSA. Los antibiogramas suelen estar disponibles en los hospitales de área o centros académicos y pueden ser guías valiosas para determinar la elección del médico de la comunidad en la terapia antibiótica empírica.

Una pregunta urgente sobre la terapia antibiótica es si el uso consistente empírico de un agente al que CA-MRSA es susceptible dará lugar a la aparición de resistencia a ese agente. Este no parece ser el caso. En al menos un centro académico, el uso consistente empírico de clindamicina como tratamiento de primera línea para el CA-MRSA no alteró la proporción de resistencia a clindamicina a lo largo de 2 años (98% frente a 97%)<sup>14</sup>.

Existen dos medios fundamentales de resistencia a los beta-lactámicos. El primero es la producción de beta-lactamasa, una enzima extracelular que se une y enzimáticamente rompe el anillo beta-lactámico, haciendo al antibiótico inactivo.

El segundo medio de resistencia es la alteración de las enzimas de reticulación del peptidoglicano <sup>15</sup>. Este tipo de resistencia a beta-lactámicos es eficaz frente a la meticilina y otras penicilinas b-lactamasas resistentes, ya que altera el objetivo final del antibiótico. En *S. aureus*, el surgimiento del gen *mec* ha dado lugar a la alteración de las enzimas de reticulación del peptidoglicano y fue responsable de la aparición de MRSA en sólo un par de años a partir de la introducción de la meticilina en la práctica clínica a principios de 1960.

La cepa USA300 de *S. aureus* es la cepa más común de CA-MRSA en los Estados Unidos. USA300 crece más rápidamente, causa infecciones más graves, y se extiende más ampliamente geográficamente que otras cepas de MRSA y MSSA <sup>15-17</sup>.

### **Tratamiento**

El tratamiento de la celulitis CA-MRSA e infecciones cutáneas purulentas superficiales es principalmente el antibiótico. CA-MRSA tiende a ser sensible a la clindamicina, rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazol, y en ocasiones las tetraciclinas. Las tasas de resistencia a estos agentes tienden a ser menos de 10%, pero esto varía según el área geográfica <sup>16,18</sup>. CA-MRSA, por definición, es resistente a las penicilinas, es clínicamente resistente a las cefalosporinas, y tiende a tener altas tasas de resistencia a las quinolonas y macrólidos. Típicamente, menos del 10% de CA-MRSA aislados demuestran resistencia de la clindamicina inducida por la eritromicina, o así llamado resistencia tipo B macrólido-lincosamida-estreptograminas (MLS<sub>B</sub>) pero de nuevo, existe variabilidad dependiendo de la región geográfica <sup>13,14</sup>. Los antibiogramas suelen estar disponibles en los hospitales de área o centros académicos y pueden ser guías valiosas para determinar la elección del médico de la comunidad en la terapia antibiótica empírica.

Con las salvedades anteriores en mente, el algoritmo siguiente se propone para el tratamiento para las infecciones por CA-MRSA de la cabeza y cuello. Dado el traslape tan significativo de los síntomas entre linfadenitis por estafilococos por estafilococos y no estafilococos, el tratamiento empírico inicial debe dirigirse a ambos tipos de infección.

La clindamicina es una elección apropiada de terapia para este propósito. Además, el trimetoprim-sulfametoxazol proporciona una cobertura excelente y puede ser útil en áreas donde el MRSA clindamicina-resistente es prevalente. Los niños con linfadenopatía cuello y fiebre alta con evidencia de un flemón en las imágenes debe ser admitido para la terapia intravenosa. Si no se mejora en 48 horas se recomienda el tratamiento quirúrgico. La consulta otorrinolaringológica para la evaluación de las vías respiratorias y la intervención quirúrgica puede ser hecha anteriormente a discreción del equipo de admisión. La tomografía computarizada (TC) con contraste puede ayudar a diferenciar un absceso o flemón de linfadenitis, y es importante para la planificación quirúrgica con el fin de asegurar que loculaciones múltiples o abscesos ocultos sean drenados quirúrgicamente. Sin embargo, dado el riesgo pequeño pero real, al parecer de malignidad asociada con tomografía computarizada de alta resolución de la cabeza y el cuello <sup>19</sup>, la decisión de TC puede ser reservada para aquellos pacientes

que puedan presentar un absceso del espacio profundo posible y cuando los síntomas físicos de eritema, el dolor y la fluctuación no son obvios. La ecografía es una buena alternativa para los pacientes que se presentan con linfadenitis cuello superficial o lateral. Para los abscesos mayores de 5 centímetros es probable que requieran tanto de drenaje quirúrgico como de un curso de mayor duración de la terapia antibiótica. El tratamiento de la enfermedad sistémica MRSA, neumonía o sepsis requiere una terapia con antibióticos intravenosos y soporte de la unidad de cuidados intensivos, un análisis completo que está más allá del alcance de este capítulo.

### ***Streptococcus pneumoniae* 19A**

El *Streptococcus pneumoniae* se encuentra comúnmente en el tracto respiratorio superior de los individuos sanos, y puede causar otitis media aguda (OMA) (aislado en 40% de los casos<sup>5</sup>), rinosinusitis, bacteremia (responsable de hasta el 85% de los casos pediátricos de bacteremia oculta), meningitis (la causa más común de meningitis bacteriana en los niños, sobre todo después de los implantes cocleares o fístulas traumáticas de líquido cefalorraquídeo), neumonía (causa bacteriana más común de neumonía pediátrica, especialmente en menores de 5 años de edad) e infecciones sistémicas invasivas<sup>21</sup>. Los neumococos son gram-positivos, encapsulados, diplococos en forma de lanceta y se transmiten por contacto de gotitas respiratorias. El riesgo de infecciones invasivas por neumococo se ve en niños menores de 2 años, y en particular en pacientes con inmunodeficiencias humorales, disminución de la función esplénica, inmunosupresión, insuficiencia renal crónica, enfermedades pulmonares crónicas, diabetes mellitus, con implantes cocleares, fístulas traumáticas de líquido cefalorraquídeo y neoplasias<sup>5</sup>. Más de noventa serotipos de *S. pneumoniae* han sido identificados, con los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19A / F y 23F causando enfermedad invasiva y más agresiva y frecuentemente resistente a los antibióticos<sup>5,21,22</sup>.

*Streptococcus pneumoniae* multiresistentes fueron reportados por primera vez en la década de 1960 con la incidencia cada vez mayor de resistencia a la penicilina después de 1990, y la rápida aparición de serotipos multiresistentes durante la última década. *S. pneumoniae* 19A (Sp19A) es uno de los serotipos multiresistentes más comunes en los pacientes pediátricos, y fue reportado por primera vez en Estados Unidos en 1986<sup>7</sup>. Tras la introducción de la vacuna neumocócica heptavalente (PCV-7) en el 2000, los portadores nasofaríngeos y las velocidades de transmisión de las cepas de la vacuna disminuyeron, pero aumentó el número de infecciones de cepas no procedentes de la vacuna, así como las cepas multiresistentes fueron reportados en varios estudios<sup>7,23</sup>.

Aunque el mecanismo exacto es desconocido, un mayor número de infecciones de cepas no incluidas en la vacuna podría ser facilitado por la reducción en las cepas vacunales, conocido como fenómeno de sustitución<sup>23-25</sup>. *Streptococcus pneumoniae* es la causa más común de otitis media aguda y mastoiditis en los niños, y en algunos estudios, Sp19A ha sido el serotipo neumocócico predominante asociado con mastoiditis coalescente<sup>25</sup>. Coincidiendo con la incidencia cada vez mayor de Sp19A, este serotipo también está

acumulando más resistencia a los antibióticos disponibles, en particular a la penicilina<sup>7</sup>. La resistencia a la eritromicina y las tetraciclinas se ha observado también<sup>6</sup>. En un estudio, una cepa ampliamente resistente de Sp19A se aisló, con resistencia clínica a baja y alta dosis de amoxicilina (AMX), amoxicilina clavulanato-(AMX-CLAV) y la ceftriaxona (CEFTIRIAX), pero era susceptible a levofloxacino con resolución de la infección<sup>6</sup>. Pero debemos recordar que las quinolonas (levofloxacino) no se recomiendan para los pacientes pediátricos. Las recomendaciones actuales de antibióticos para la otitis media y la sinusitis incluyen AMX (baja o alta dosis) como fármaco de elección inicial, y para las fallas terapéuticas AMX-CLAV o una cefalosporina (cefuroxima, cefdinir, cefpodoxima o ceftriaxona) o una miringotomía y terapia dirigida al resultado del cultivo.

### ***Pseudomonas aeruginosa***

Los pacientes con fibrosis quística a menudo se infectan de forma crónica por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Las infecciones suelen comenzar inicialmente como una infección aguda por *Staphylococcus aureus* que acaban por convertirse en una infección crónica. Las infecciones crónicas causan exacerbaciones agudas periódicas caracterizadas por el aumento en la producción de esputo y disminución importante de la función pulmonar. Estas infecciones crónicas son causadas por *P. aeruginosa* y causan daño pulmonar extenso. El objetivo del tratamiento es, por tanto, limitar el deterioro de los pulmones. Una combinación de antibióticos intravenosos se dan generalmente por 2 semanas para tratar exacerbaciones agudas con un aminoglucósido, además de un antibiótico que actúe sobre la pared bacteriana (tal como ceftaxidime o meropenem) siendo esta la combinación más común<sup>26</sup>.

La prevalencia de infecciones multirresistentes está en aumento, especialmente en pacientes con FQ. Esto es secundario a un uso repetido y prolongado de antibióticos para las exacerbaciones de los síntomas o como parte de un tratamiento regular planificado que conduce a presiones selectivas. *Pseudomonas aeruginosa* obtiene sus resistencias a través de diversos mecanismos, como la producción de enzimas que modifican a los antibióticos, la modificación del blanco y alteraciones de la permeabilidad de flujo de salida<sup>27</sup>. Por lo tanto, el uso de dos antibióticos antipseudomonas se recomienda para disminuir la formación de la resistencia de *P. aeruginosa*, y además, se ha encontrado que tiene efecto sinérgico.

El hallazgo interesante con respecto a la terapia combinada es que los pacientes han demostrado que responden a los tratamientos antibióticos a pesar de que sus cepas de *P. aeruginosa* son resistentes en los cultivos<sup>28</sup>. Este proceso no se entiende completamente, aunque existen varias teorías detrás de este hallazgo. Las cepas resistentes aisladas de *P. aeruginosa* pueden ser menos viables y menos patógenas que organismos susceptibles. Otra idea es que algunos microorganismos encontrados en la flora normal del tracto respiratorio superior pueden aumentar la patogenicidad de *P. aeruginosa* por modular la expresión génica a través del mecanismo de *quorum sensing*<sup>29</sup>. La patogenicidad de la *P. aeruginosa* por lo tanto, puede verse disminuida si los antibióticos son capaces de eliminar eficazmente otras especies. La reversión a la susceptibilidad es otra posibilidad para la respuesta del paciente al tratamiento con antibióticos

después de ser diagnosticado con *P. aeruginosa* multirresistente. Esto sugiere que los pacientes están infectados con varias cepas de *P. aeruginosa* y los perfiles previos de susceptibilidad deben ser considerados al seleccionar un régimen antimicrobiano<sup>30</sup>.

Otra opción terapéutica disponible para los médicos es el uso de la terapia con antibióticos inhalados. Los posibles usos de los antibióticos en aerosol incluyen la profilaxis, la erradicación de la infección temprana, la supresión de la infección crónica, y el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares agudas. Esto tiene la intención de administrar dosis relativamente altas de antibióticos directamente en el sitio de la infección y reducir al mínimo la exposición sistémica. Esto es muy ventajoso en comparación con el uso de aminoglucósidos intravenoso (IV). Medicamentos IV tienen una penetración muy pobre en el espacio endobronquial y por lo tanto requieren altas dosis para ser eficaces. Sin embargo, la terapia de inhalación demanda mucho tiempo (hasta 20 minutos por tratamiento) y requiere equipo especializado. Modalidades más nuevas de equipos para aerosoles han ayudado a reducir el tiempo necesario para la administración (hasta 2-3 minutos), así como evitar la necesidad de limpieza repetida de equipo<sup>31</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. Guss J, Kazahaya K. Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired pediatric neck abscesses. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2007;71(6):943-8.
2. Ossowski K, Chun RH, Suskind D, Baroody FM. Increased isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric head and neck abscesses. *Archives of Otolaryngology-head & neck surgery* 2006;132(11):1176-81.
3. Thomason TS, Brenski A, McClay J, Ehmer D. The rising incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric neck abscesses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(3):459-64.
4. Kaplan SL. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases* 2006;17(3):113-9.
5. Hotomi M, Billal DS, Kamide Y et al. Serotype distribution and penicillin resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates from middle ear fluids of pediatric patients with acute otitis media in Japan. *J Clin Microbio*. 2008; 46(11):3808-3810.
6. Xu Q, Pichichero ME, Casey JR, Zeng M. Novel type of *Streptococcus pneumoniae* causing multi-drug resistant acute otitis media in children. *Emerging Inf Dis*. 2009; 15(4):547-551.
7. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E et al. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Inf Dis*. 2009; 199:776-85.
8. Cotichia JM, Getnick GS, Yun RD, Arnold JE. Age, site, and time-specific differences in pediatric deep neck abscesses. *Archives of Otolaryngology Head & Neck Surgery* 2004;130(2):201-7.
9. Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The New England Journal of Medicine* 2007;357(4):380-90.
10. Castaldo ET, Yang EY. Severe sepsis attributable to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging fatal problem. *The American Surgeon* 2007;73(7):684-7; discussion 7-8.
11. 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(3):642-8.
12. Le J, Lieberman JM. Management of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pharmacotherapy* 2006;26(12):1758-70.
13. Marcinak JF, Frank AL. Treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. *Current opinion in infectious diseases* 2003;16(3):265-9.

14. Buescher ES. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatrics. *Current Opinion in Pediatrics* 2005;17(1):67-70.
15. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 2003;37(9):1257-60.
16. Szczesiul JM, Shermock KM, Murtaza UI, Siberry GK. No decrease in clindamycin susceptibility despite increased use of clindamycin for pediatric community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. *The Pediatric infectious disease journal* 2007;26(9):852-4.
17. Malouin F, Bryan LE. Modification of penicillin-binding proteins as mechanisms of beta-lactam resistance. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1986;30(1):1-5.
18. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, et al. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *The New England Journal of Medicine* 2006;355(7):666-74.
19. Nygaard TK, DeLeo FR, Voyich JM. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections: advances toward identifying the key virulence factors. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2008;21(2):147-52.
20. Le J, Lieberman JM. Management of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pharmacotherapy* 2006;26(12):1758-70.
21. AAPCID. Pneumococcal infections. In: Pickering LK, ed. 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28<sup>th</sup> ed. American Academy of Pediatrics; 2009:524-535
22. Ongkasuwan J, Valdez TA, Hulten KG et al. Pneumococcal mastoiditis in children and the emergence of multidrug-resistant serotype 19A isolates. *Pediatrics*. 2008;122:34-39.
23. Xu Q, Pichichero ME, Casey JR, Zeng M. Novel type of *Streptococcus pneumoniae* causing multidrug resistant acute otitis media in children. *Emerging Inf Dis*. 2009; 15(4):547-551.
24. Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E et al. Introduction and proliferation of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A clones that cause acute otitis media in an unvaccinated population. *J Inf Dis*. 2009; 199:776-85.
25. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A Pneumococcal strain not included in the 7 - valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA*. 2007; 298(15):1772-1778.
26. Foweraker J, Loughton C, Brown D, Bilton D. Comparison of Methods to Test Antibiotic Combinations against Heterogeneous Populations of Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* from Patients with Acute Infective Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Antimicrob Angetns Chemother*. 2009 Nov;53(11):4809-15. Epub 2009 Aug 24.
27. Livermore, D. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 1;34(5):634-40. Epub 2002 Jan 25.
28. Smith, A. L., S. B. Fiel, N. Mayer-Hamblett, B. Ramsey, and J. L. Burns. Susceptibility testing of *Pseudomonas aeruginosa* isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. *Chest*.2003 May;123(5):1495-502.
29. Duan K, Dammel C, Stein J, Rabin H. Modulation of *Pseudomonas aeruginosa* gene expression by host microflora through interspecies communication. *Mol Microbiol*. 2003 Dec;50(5):1477-91.
30. Harris A, Torres-Viera C, Venktaraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and Clinical Outcomes of Patients with Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 1999 May;28(5):1128-33.
31. Geller De. Aerosol antibiotics in cystic fibrosis. *Respir Care*. 2009 May;54(5):658-70.