



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Cartas científicas

Tratamiento con dalbavancina de infección protésica de rodilla por *Staphylococcus epidermidis* resistente a la oxacilina



Dalbavancin treatment of prosthetic knee infection due to oxacillin-resistant Staphylococcus epidermidis

Las infecciones asociadas a prótesis articular suponen un serio problema de salud que requieren de un manejo multidisciplinario tanto quirúrgico como médico. La situación puede ser compleja en caso de alergia, resistencia o contraindicaciones a los antibióticos comúnmente utilizados si no se dispone de alternativas. Dalbavancina podría ser una opción, pero hasta la fecha no se han publicado casos de infección protésica tratados con dicho antibiótico, con base en datos de PubMed (años 2000 a 2017) con las palabras clave de búsqueda: dalbavancin and prosthesis. Se describe un caso de infección protésica tardía producida por *Staphylococcus epidermidis* y tratada con dalbavancina.

Se trata de una mujer de 55 años con antecedentes de enfermedad renal crónica, síndrome de intestino corto, portadora de catéter venoso central para nutrición parenteral total a largo plazo y sometida a una artroplastia de rodilla en 2009. Después de 7 años presentó signos de infección de la prótesis y se llevó a cabo la retirada completa de la misma, con colocación de espaciador impregnado con vancomicina más gentamicina. En las muestras obtenidas durante el procedimiento se aisló *S. epidermidis*, cuya concentración mínima inhibitoria (CMI) para cada antibiótico se describe a continuación: sensible a vancomicina (CMI ≤ 1), daptomicina (CMI $\leq 0,5$) y linezolid (CMI ≤ 1); resistente a cotrimoxazol (CMI $> 2/38$), clindamicina (CMI > 2), oxacilina (CMI > 4) y levofloxacino (CMI > 4). Dada la enfermedad renal crónica, se creyó conveniente no utilizar vancomicina, optando por un tratamiento con daptomicina en monoterapia durante 10 días. Llegando al momento de la terapia secuencial, la alternativa oral con elevada biodisponibilidad era el linezolid, el cual no se utilizó al no poder asegurar su absorción completa por el síndrome de intestino corto. Con el fin de proteger el catéter requerido para nutrición parenteral y evitar una estancia hospitalaria prolongada, se realizó tratamiento ambulatorio con dalbavancina al saber de su sensibilidad por ETEST[®] (CMI $\leq 0,047$) y de acuerdo con las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento¹. Se administró una primera dosis de 1.000 mg iv seguida de una dosis semanal de 500 mg iv durante 3 semanas. Dos meses después de permanecer asintomática y sin datos de infección, además de no detectarse la disfunción de órganos, se procedió a reimplante manteniendo tratamiento antibiótico empírico hasta la obtención negativa del total de 5 cultivos intraoperatorios procedentes de interfase hueso-prótesis, espaciador y líquido sinovial. Tras 9 meses de seguimiento la paciente se mantiene en remisión completa.

La infección asociada a prótesis articular es una de las complicaciones más graves de la artroplastia. La tasa de infección estimada para las artroplastias de rodilla en nuestro entorno se sitúa entre el 2-3%, siendo las bacterias estafilocócicas las responsables de alrededor del 65% de los casos^{2,3}. La combinación terapéutica basada en la extracción del material protésico junto con el tratamiento antimicrobiano consigue tasas de curación que rondan el 80%⁴. Dalbavancina es un antibiótico de uso parenteral del grupo de los lipoglicopéptidos, que cuenta con una buena actuación y penetrabilidad en compartimentos tisulares y muestra una correcta actividad bactericida frente a la mayoría de los organismos grampositivos⁵. La susceptibilidad de dalbavancina frente a estafilococos coagulasa negativos es cercana al 100%⁶. Dalbavancina ha sido evaluada *in vitro*, con resultados aceptables en los biofilms generados por infecciones estafilocócicas, si bien no se dispone de evidencia suficiente cuando se trata de material protésico articular^{7,8}.

En nuestro caso, en cuanto a su dosificación, se han utilizado las recomendaciones reconocidas para el tratamiento de la infección aguda de piel y partes blandas en pacientes adultos, única indicación aprobada hasta el momento⁹. A diferencia de otros antimicrobianos en que la asociación de rifampicina se muestra eficaz, su uso en terapia combinada no parece comprobado con datos científicos disponibles que la apoyen hasta el momento, por lo que se optó por realizar tratamiento en monoterapia⁷.

En conclusión, y sobre esta experiencia, dalbavancina podría mostrarse como una alternativa en el tratamiento de infecciones osteoarticulares causadas por bacterias grampositivas si no se dispone de otras alternativas antimicrobianas eficaces.

Bibliografía

- Informe de Posicionamiento Terapéutico de dalbavancina (Xydalba[®]). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2016. [Consultado 19 Abr 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IIPT-dalbavancina-Xydalba.pdf>
- Jaén F, Sanz-Gallardo MI, Arrazola MP, García de Codes A, de Juanes A, Resines C, et al. Multicentre study of infection incidence in knee prosthesis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2012;56:38-45.
- Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: A multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:732.e1-8.
- Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J et al. Management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC); 2016. [Consultado 19 Abr 2017]. Disponible en: <http://www.seimc.org/contenidos/gruposdeestudio/geio/dcientificos/documentos/geio-dc-2017-Guia.JPAS.EIMC.pdf>
- Juul JJ, Mullins CF, Peppard WJ, Huang AM. New developments in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: Considerations for the effective use of dalbavancin. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:225-32.

6. Huband MD, Castanheira M, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN, Sader HS, et al. In vitro activity of dalbavancin against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* and streptococci from patients with documented infections in Europe and surrounding regions (2011–2013). *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47:495–9.
7. Rodríguez-Pardo D. Evaluación de la evidencia clínica con dalbavancina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35 Supl 1:33–7.
8. Knäfl D, Tobudic S, Cheng SC, Bellamy DR, Thalhammer F. Dalbavancin reduces biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:677–80.
9. Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med*. 2014;370:2169–79.

María Ramírez Hidalgo^{a,*}, Alfredo Jover-Sáenz^a,
Mercè García-González^b y Fernando Barcenilla-Gaite^a

^a Unidad Funcional de Infecciones Nosocomiales, Hospital
Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España

^b Departamento de Microbiología, Hospital Universitari Arnau de
Vilanova, Lleida, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferchita@gmail.com (M. Ramírez Hidalgo).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.04.009>
0213-005X/

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y
Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Sepsis por parechovirus humano que indujo coagulopatía en un lactante



Human parechovirus sepsis induced coagulopathy in an infant

El virus humano parechovirus (HpeV) es un miembro de la familia de los *Picornaviridae* transmitido de forma fecal-oral, el cual puede causar un cuadro febril inespecífico en adultos. Casos de encefalitis/sepsis por HpeV han sido descritos en lactantes^{1,2}. Una consecuencia potencial de la infección viral es la coagulopatía aguda³. Presentamos un caso de un lactante con sepsis y coagulopatía en el cual las pruebas rutinarias disponibles a nivel local no pudieron revelar una causa. Un estudio virológico más extenso en el laboratorio nacional de virología reveló infección por HpeV. Recomendamos el estudio de rutina para HpeV en lactantes sin una etiología obvia de sepsis⁴.

Un lactante de 8 semanas de edad sin antecedentes personales de interés, es valorado por un cuadro de *un día de evolución* de fiebre, irritabilidad y diarrea. En la exploración clínica se observa un exantema macular azulado en su muslo derecho exclusivamente. Presentaba frecuencia cardíaca y respiratoria de 220 latidos y 50 respiraciones por minuto respectivamente. La temperatura era 38,5°C y el tiempo de relleno capilar era mayor a 4 segundos revelando esto último mala perfusión periférica y una situación de sepsis clínica. En las pruebas complementarias destacaba un recuento leucocitario de $4 \times 10^9/l$ y una PCR de 23 mg/l, lactato 2,7 mmol/l. Su INR era 1,5. Su tiempo de protrombina (TP) era 16,1 segundos (normal=8,7-2,7) y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) era 67 segundos (normal=8,7-2,7). Con respecto a las pruebas de función hepática, la ALT era 22U/l, bilirrubina 7,1 $\mu\text{mol/l}$, ALP 196U/l y GGT 16U/l, todas dentro del rango de normalidad. Se realizó un cribado completo para sepsis, incluyendo punción lumbar, hemocultivo, urocultivo y coprocultivo, se comenzó triple terapia antibiótica empírica (amoxicilina, gentamicina y cefotaxima) y dada la inadecuada perfusión periférica, bolos de soluciones cristaloides. En el segundo día, la diarrea había empeorado y se desarrolló edema en miembros inferiores y escroto. Los controles revelaron TTPa prolongado a más de 100 segundos. Los resultados preliminares de los cultivos de sangre, heces y orina resultaron ser negativos y la punción lumbar demostró glucorraquia de 2,9 mmol/l y proteinorraquia de 0,29 g/l.

Se realizaron radiografía de tórax y abdomen, ecografía pélvica y craneal; las cuales fueron descritas como normales. Se añadió teicoplanina al régimen antibiótico para cobertura de dudoso MRSA, debido al ambiente epidemiológico local de aumento de

incidencia de infecciones MRSA. La ausencia de mejoría alguna con antibioterapia múltiple y la no identificación de un foco activo de infección, sugería que la etiología de la sepsis podría ser de origen viral. Se enviaron muestras al laboratorio nacional de virología para un abordaje más amplio de estudios (donde se realiza la PCR para HpeV de rutina, al contrario que en el laboratorio estándar de hospital). En el tercer día de evolución, la fiebre cesó. Las PCR fueron positivas para ARN de HpeV en las muestras fecales, faríngeas, de sangre y líquido cefalorraquídeo. Al cuarto día, las constantes vitales del paciente se normalizaron y los antibióticos se interrumpieron. El paciente fue dado de alta al octavo día.

La presentación clínica de HpeV varía desde una enfermedad febril autolimitada a una sepsis con una alta tasa de mortalidad⁵. La patogénesis que conduce a la coagulopatía en infección por HpeV es diferente a la de la coagulación intravascular diseminada (CID). En la CID, el factor tisular se libera posteriormente a daño vascular o liberación de citoquinas. La CID lleva a unos TP y TTPa prolongados, un nivel de fibrinógeno elevado, normal o incluso disminuido y a un plaquetocrito rápidamente decreciente. De acuerdo con el algoritmo diagnóstico para CID creado por el Comité de Estandarización y Científico en CID (Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation), el cual toma en consideración dichos parámetros, una puntuación de 5 o más alta tiene una especificidad del 97% y una sensibilidad del 91% para CID. Nuestro paciente obtuvo una puntuación de solo 1, con plaquetas y nivel de fibrinógeno normales durante la duración de la sepsis⁶. Esto contribuyó a plantear la opción del origen viral del cuadro. La lección para aprender derivada del caso es que una situación clínica de sepsis, con ausencia de mejoría a terapia antibiótica múltiple y prolongación del TTPa sin consumo de fibrinógeno, debe hacer pensar al clínico en el manejo como cuadro de origen viral. Se conocen muchos virus que causan activación de las células endoteliales la cual puede disparar la cascada de coagulación, induciendo la expresión del factor tisular. Este es un proceso multifactorial que también es mediado por la adhesión molécula-leucocito. Así mismo, el edema secundario de la infamación lleva a la activación de la cascada intrínseca de la coagulación. Esto se ha demostrado en el patrón de coagulación de nuestro paciente con un pico en el TP e INR en el día 2 y de TTPa en el día 4.

Debido a que no se estudia de rutina, la verdadera incidencia de HpeV es desconocida. Un estudio retrospectivo de 5.396 lactantes demostró que el 1% de los mismos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal sufría una infección, el 39% de las cuales eran positivas para enterovirus o parechovirus⁷. A pesar de la carencia de guías en relación con el HpeV, la monitorización estrecha de