

Bacteriemia complicada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, opciones terapéuticas limitadas actuales. Reporte de caso

Santiago Sánchez-Pardo^{1,*}, Sonia Reyes-Peña², Nikolee Urrego-Urrego³, Edna Mora-Robayo⁴

Resumen

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina continúa siendo una condición de alta morbimortalidad con opciones de tratamiento limitadas en donde daptomicina está descrita como una opción farmacológica de primera línea, sin embargo, se ha demostrado el fracaso del tratamiento inicial que se relaciona con el aumento de complicaciones y una mayor mortalidad. El estudio de alternativas terapéuticas continúa en avance con nuevas moléculas como ceftarolina o ceftobiprole que han evidenciado resultados prometedores. La terapia combinada con ceftarolina ha presentado éxito terapéutico en bacteriemia recurrente o complicada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina dado el potencial de los β -Lactámicos *in vitro* de producir efectos como la disminución del entrecruzamiento de la pared bacteriana potenciando el paso de daptomicina. El objetivo del presente reporte es complementar los datos en donde la terapia combinada con ceftarolina y otras opciones terapéuticas han tenido éxito con el fin de tener a largo plazo mayor evidencia de su uso.

Palabras Clave: *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina; Infecciones Estafilocócicas; Bacteriemia; Diálisis

Bacteremia complicated by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, current limited therapeutic options. Case report.

Abstract

Bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* remains a condition with high morbidity and mortality and limited treatment options, with daptomycin described as a first-line pharmacological option; however, initial treatment failure has been shown to be associated with increased complications and mortality. Research into other therapeutic alternatives continues, with new molecules such as ceftaroline or ceftobiprole showing promising results. Combined therapy with ceftaroline has shown therapeutic success in recurrent or complicated bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, given the potential of β -lactams *in vitro* to produce effects such as a decrease in bacterial wall cross-linking, potentiating the passage of daptomycin. The aim of the present report is to add to the data where combination therapy with ceftaroline and other therapeutic options has been successful in order to provide more evidence for its long-term use.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; Staphylococcal Infections; Bacteriemia; Dialysis

Introducción

Staphylococcus aureus continúa siendo uno de los microorganismos más agresivos a quien se atribuye un amplio espectro de patologías que van desde infecciones locales cutáneas leves, hasta enfermedades sistémicas con una mortalidad entre el 15–50%(1). *S. aureus* constituye una de las principales causas de bacteriemia adquirida tanto en entornos sanitarios como comunitarios, con una mortalidad atribuible a la resistencia a los antimicrobianos cuando se encuentran

aislamientos resistentes a la meticilina con un OR 1.93; 95% CI, 1.54-2.42; $P < .001$) de acuerdo con el metaanálisis de *Cosgrove et al*, lo cual ha planteado un desafío en las estrategias de tratamiento en la práctica clínica (2). Con la identificación de las primeras cepas de *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) y su distribución mundial, surge la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas y una modificación en la conducta médica frente a un proceso infeccioso. La bacteriemia persistente se produce en el 8-39% de los casos de bacteriemia por *S. aureus*, y se ha asociado a un aumento de la mor-

1 Hospital universitario San Rafael, Tunja. Facultad de Medicina Fundación Universitaria Sanitas Bogotá, Colombia. Facultad de Medicina Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia UPTC <https://orcid.org/0000-0003-3869-6907>
2 Servicio de Infectología Hospital universitario San Rafael Tunja, Colombia. <https://orcid.org/0000-0002-3307-7405>
3 Facultad de Medicina Universidad de Boyacá, Colombia. <https://orcid.org/0009-0005-0607-7759>
4 Facultad de Medicina Fundación Universitaria Sanitas Bogotá, Colombia. <https://orcid.org/0000-0003-1141-8050>

* Autor para correspondencia:
Correo electrónico: sasanchez21@hotmail.com

Recibido: 31/01/2024; Aceptado: 15/04/2025

Cómo citar este artículo: S. Sánchez-Pardo, et al. Bacteriemia complicada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, opciones terapéuticas limitadas actuales. Reporte de caso. *Infectio* 2025; 29(3): 178-182

talidad, un mayor riesgo de diseminación metastásica y una mayor tasa de recaídas. A pesar de lo anterior, el respaldo basado en evidencia sobre el enfoque óptimo para la bacteriemia recurrente o complicada sigue siendo controvertido³.

Los pilares de manejo ya establecidos para la bacteriemia por *S. aureus* incluye además de una buena historia clínica y un examen físico exhaustivo, el control del foco con el drenaje de abscesos y retiro de material protésico infectado, así como la obtención de hemocultivos de seguimiento tras el inicio del tratamiento que documenten la depuración de la bacteriemia. Dentro de la terapia antibiótica, la vancomicina continúa siendo la piedra angular del tratamiento frente a SARM. De igual manera, la daptomicina está descrita como otra opción farmacológica de primera línea, sin embargo, se ha demostrado el fracaso del tratamiento inicial que se relaciona con el aumento de complicaciones y una mayor mortalidad^{4,5}.

El estudio de alternativas terapéuticas continúa en avance con nuevas moléculas como ceftarolina o ceftobiprole que han evidenciado resultados prometedores^{6,7}, por lo anterior el objetivo del presente reporte es complementar los datos en donde la terapia combinada con ceftarolina y otras opciones terapéuticas han tenido éxito con el fin de tener a largo plazo mayor evidencia de su uso en escenarios de terapias de rescate o cuando las opciones terapéuticas son limitadas por condiciones del paciente o fracaso terapéutico.

Presentación del caso

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 63 años, natural residente y procedente de Pauna Boyacá, con antecedente de enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 en hemodiálisis interdiaria, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 no insulinorequerente quien fue atendido en un hospital de tercer nivel de complejidad de la ciudad de

Tunja en el departamento de Boyacá Colombia, en el mes de octubre de 2023. Sus síntomas iniciales consistían en deterioro de clase funcional asociado a edemas de miembros inferiores y tos productiva. En el examen físico de ingreso se evidenció inserción de catéter de diálisis subclavio derecho, a la auscultación pulmonar estertores en bases pulmonares sin otras alteraciones iniciales. Dentro de los parámetros de laboratorio de ingreso se evidenció leucocitosis y neutrofilia, linfopenia y anemia normocítica normocrómica lo cual se muestra en la Tabla 1. con la comparación de los paraclínicos de seguimiento y del final del tratamiento. Dentro de los estudios iniciales se solicitaron hemocultivos los cuales fueron positivos para cocos gram positivos identificándose *S. aureus* resistente a meticilina con detección de genes de resistencia (*mec A/C* y *mreJ*) por PCR multiplex (Filmarray®); y se realizó tomografía de tórax en donde se evidenciaron algunos nódulos pulmonares que se consideraron compatibles con siembras hematógenas de la Infección Figura 1.

Recibió manejo inicial con piperacilina tazobactam, con cambio de la terapia a daptomicina a dosis 10 mg/kg/día con retiro de catéter de Mahurkar considerando que la bacteriemia era de origen primario por dispositivo endovascular, se realizaron estudios complementarios con ecocardiograma transtorácico el cual fué negativo para vegetaciones, ecografía abdominal sin colecciones o siembras hematógenas en bazo u órganos sólidos y se tomaron hemocultivos de seguimiento el 30/10/2023 los cuales fueron positivos nuevamente para cocos gram positivos con identificación de SARM, por lo cual se inició terapia combinada con linezolid 600 mg IV cada 12 horas. Dada bacteriemia persistente se consideró descartar focos embólicos por lo que se tomaron tomografías de cráneo simple y de abdomen contrastados sin evidencia de metástasis sépticas, se realizaron hemocultivos de control el 02/11/2023 con identificación de cocos gram positivos identificándose nuevamente SAMR por lo que se suspendió la

Tabla 1. Paraclínicos relevantes del seguimiento del caso clínico.

Hematología	INICIO	SEGUIMIENTO	CONTROL EGRESO
Leucocitos x10 ³ u/L	7.5	15.56	4.15
Neutrófilos x10 ³ u/L	5.33	13.36	2.43
Linfocitos x10 ³ u/L	1.22	1.15	0.97
Hemoglobina g/dL	9.8	7.9	8.1
Hematocrito %	29.8	25	25.8
Plaquetas x10 ³ u/L	321	375	220
BIOQUIMICA			
Proteína C Reactiva mg/dL	8.7	9.30	5.20
SEROLOGIA			
Antígeno De Superficie de la hepatitis B(HBSAg)	Negativo		
HIV Rápida (Virus de inmunodeficiencia humana)	No Reactivo		
Serología R.P.R.	No Reactivo		



Figura 1. Tomografía simple de Tórax que muestra Nódulo pulmonar en la región basal posterior izquierda, Flechas.

terapia con linezolid y se inició, terapia combinada con daptomicina y ceftarolina 200 mg IV día ajustado a función renal, considerando sensibilidad documentada en el antibiograma el cual se muestra en la Tabla 2.

Adicionalmente, se tomó ecografía de doppler de vasos de cuello con reporte de trombosis venosa de características subagudas pericatóter que ocupaba el 60% de su luz con extensión hasta el confluente yugulosubclavio, a las 96 horas del inicio de la terapia combinada se realizaron hemocultivos de control el 06/11/2023 los cuales fueron negativos por lo que se consideró depuración de la bacteriemia, finalmente recibió 32 días de terapia antimicrobiana con daptomicina y ceftarolina con buena respuesta al tratamiento por lo que se consideró dar egreso por parte del grupo tratante sin complicaciones descritas en seguimiento telefónico del 06/12/23. Todo lo anterior se muestra en la línea de tiempo en la Figura 2.

Discusión

La bacteriemia por SAMR continúa siendo una condición con una mortalidad entre el 15 y el 50%¹⁴, por lo cual las estrategias terapéuticas actuales deberían incluir terapias innovadoras como ceftarolina dentro de los esquemas de tratamiento. Las terapias de combinación se incluyeron inicialmente en las cepas denominadas VISA (*del Inglés vancomycin intermediate-resistant S. aureus*) en donde la combinación de vancomicina más betalactámicos demostró efectividad en dichos aislamientos por el denominado efecto balancín (*seesaw effect*)⁸, sin embargo, posteriormente en 1 ensayo clínico aleatorizado CAMERA 1, se evidenció que la combinación de vancomicina más betalactámicos (flucoxacilina, oxacilina) se relacionó con mayor nefrotoxicidad llevando a la suspensión del estudio. Posteriormente en el ensayo clínico aleatorizado CAMERA 2, se evidenció que la combinación con cefazolina presentó menor potencial de nefrotoxicidad lo cual dejó abierta nuevamente la posibilidad de la terapia combinada⁹.

El uso de vancomicina en pacientes en hemodiálisis repre-

senta un desafío, considerando que este antibiótico tiene un margen terapéutico estrecho y una dosificación inadecuada supone un riesgo de toxicidad, mientras que una dosificación insuficiente predispone al fracaso terapéutico y a la aparición de microorganismos resistentes. La dosificación de vancomicina según los parámetros PK/PD debería ser guiada por el área bajo la curva / concentración inhibitoria mínima (AUC/CIM). En pacientes en hemodiálisis, los niveles mínimos o valle de vancomicina de 15-20 mg se utilizan como marcador sustituto de AUC/MIC > 400, sin embargo en el estudio de cohorte retrospectiva específicamente en pacientes con enfermedad renal crónica de Ramirez-Osorio *et al*¹⁰, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes a quienes se le realizó medición de niveles con los que no, por lo cual la utilización de vancomicina podría condicionar mayor número de pruebas diagnósticas como la medición de los niveles, ajustes más frecuentes de la dosificación y posología, pero el desenlace de lesión renal aguda como motivo de estos ajustes no aplica en este tipo de pacientes lo cual lleva a escoger otras alternativas terapéuticas como en el caso presentado en donde no se utilizó vancomicina a pesar de ser la primera línea de manejo de esta entidad¹⁰.

Comparativamente con otros betalactámicos, ceftarolina es la única cefalosporina con actividad contra SAMR gracias a la unión a la PBP-2A, por lo cual la combinación de esta con otras moléculas parece ser la más prometedora en series previas^{5,11} y con lo cual el caso clínico presentado complementa esta información que hasta el momento no es tan clara y no tiene evidencia contundente por lo que no hay una terapia definitiva unánime dentro de la práctica clínica y la cual puede variar de país a país o continente a continente³.

Dentro de los efectos adversos relacionados con el uso de ceftarolina se han descrito erupciones cutáneas, infecciones por *Clostridioides difficile*, eosinofilia y agranulocitosis¹², las

Tabla 2. Antibiograma con perfil de susceptibilidad de *S. aureus*.

Antibiótico	Valor	Interpretación	Método
Ceftarolina	0.25 µg/mL	Sensible	Vitek
Ciprofloxacino	<= 0.5 µg/mL	Sensible	Vitek
Clindamicina	0.25 µg/mL	Sensible	Vitek
Daptomicina	0.25 µg/mL	Sensible	Vitek
Eritromicina	<= 0.25 µg/mL	Sensible	Vitek
Linezolid	2 µg/mL	Sensible	Vitek
Oxacilina	CIM >= 4 µg/mL	Resistente	Vitek
Tetraciclina	>= 16 µg/mL	Resistente	Vitek
Trimetoprima / Sulfametoxazol	<= 10 µg/mL	Sensible	Vitek
Vancomicina	<= 0.5 µg/mL	Sensible	Vitek
Resis Indu a Clindamicina		Negativo	Vitek
Screening de Cefoxitina		Positivo	Vitek

timos que puede ser más pronunciada en cepas resistentes a daptomicina en comparación con cepas susceptibles, potenciando su efecto; todo lo anterior pudo ser el mecanismo que llevó al éxito clínico en el presente caso.

En el seguimiento de los aislamientos del presente reporte no se presentaron aumentos de las CIM de daptomicina con las que se hubiera podido notar mejor el denominado efecto balancín (*seesaw effect*).

Finalmente, el presente reporte muestra que además de la condición infecciosa, las comorbilidades de base dificultan la administración de antimicrobianos con mayor potencial de efectos adversos y posiblemente fracaso terapéutico; la evidencia clínica disponible en escenarios de terapia de salvamento o de rescate es insuficiente por lo que queda abierta la oportunidad a probar ceftarolina como opción de primera línea especialmente en pacientes con insuficiencia renal en quienes el margen terapéutico de otros antimicrobianos es estrecho y en monoterapia para compararla con la terapia estándar para evaluar su utilidad en ensayos aleatorizados o estudios prospectivos.

Responsabilidades éticas

Este fue un estudio retrospectivo que utilizó datos extraídos de la historia clínica por lo tanto se considera "sin riesgo" de acuerdo con la clasificación establecida en la resolución 8430 de 1993 del ministerio de Salud y se condujo de acuerdo con los principios declarados en la XVIII asamblea médica mundial (Helsinki 1964).

Protección de personas y animales. No aplica

Protección de población vulnerable. No aplica

Confidencialidad. Se realizó anonimización de los datos preservando la confidencialidad y anonimización de datos sensibles del paciente.

Privacidad. Se garantizó la privacidad de los datos dado que no se utilizaron nombres, iniciales o números de historia clínica del hospital (o cualquier otro tipo de dato irrelevante para la investigación que pudiera identificar al paciente)

Financiación. No aplica

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos. Agradecemos a nuestros pacientes por permitirnos el aprendizaje constante y ampliar el conocimiento día a día.

Contribución de los autores. SSP, SR, NUU, EMR redactaron el borrador y el manuscrito final. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

Referencias

1. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. abril de 2019 [citado 13 de enero de 2024];17(4):203-18. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0147-4> doi: 10.1038/s41579-018-0147-4
2. Cosgrove SE, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW, Carmeli Y. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2003 Jan 1;36(1):53-9. doi: 10.1086/345476.
3. Westgeest AC, Buis DTP, Sigaloff KCE, Ruffin F, Visser LG, Yu Y, et al. Global Differences in the Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: No International Standard of Care. *Clin Infect Dis* [Internet]. 15 de octubre de 2023 [citado 13 de enero de 2024];77(8):1092-101. doi.org/10.1093/cid/ciad363
4. Holland TL, Arnold C, Fowler VG Jr. Clinical Management of *Staphylococcus aureus* Bacteremia: A Review. *JAMA* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 13 de enero de 2024];312(13):1330-41. doi.org/10.1001/jama.2014.9743
5. Geriak M, Haddad F, Rizvi K, Rose W, Kullar R, LaPlante K, et al. Clinical Data on Daptomycin plus Ceftaroline versus Standard of Care Monotherapy in the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. mayo de 2019;63(5):e02483-18. doi: 10.1128/AAC.02483-18
6. Patel D, Brown ML, Edwards S, Oster RA, Stripling J. Outcomes of Daptomycin Plus Ceftaroline Versus Alternative Therapy for Persistent Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacteremia. *Int J Antimicrob Agents*. marzo de 2023;61(3):106735. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106735
7. Blackman AL, Rubin EC, Broadbent EK, Brade KD. Updates on Combination Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 9 de septiembre de 2020 [citado 13 de enero de 2024];22(10):28. doi:10.1007/s11908-020-00737-8
8. Rose W, Fantl M, Geriak M, Nizet V, Sakoulas G. Current Paradigms of Combination Therapy in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacteremia: Does it Work, Which Combination, and For Which Patients? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 16 de mayo de 2021 [citado 13 de enero de 2024];73(12):2353-60. doi: 10.1093/cid/ciab452
9. Trinh TD, Zasowski EJ, Lagnf AM, Bhatia S, Dhar S, Mynatt R, et al. Combination Vancomycin/Cefazolin (VAN/CFZ) for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infections (BSI). *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 4 de octubre de 2017 [citado 13 de enero de 2024];4(Suppl 1):S281. doi: 10.1093/ofid/ofx163.631.
10. Ramírez-Osorio JF, Velez-Hernandez JE, Fernandez-Castaño N, Rojas-Hernandez DF, Jaimes F. Impact of Vancomycin trough levels monitoring on uncomplicated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in chronic kidney disease on hemodialysis, retrospective cohort. *BMC Infect Dis*. 2024 Jun 25;24(1):634. doi: 10.1186/s12879-024-08984-z.
11. Sakoulas G, Moise PA, Casapao AM, Nonejuie P, Olson J, Okumura CYM, et al. Antimicrobial Salvage Therapy for Persistent *Staphylococcal* Bacteremia Using Daptomycin Plus Ceftaroline. *Clin Ther* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 13 de enero de 2024];36(10):1317-33. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.05.061
12. Cosimi RA, Beik N, Kubiak DW, Johnson JA. Ceftaroline for Severe Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):ofx084. doi: 10.1093/ofid/ofx084
13. Long SW, Olsen RJ, Mehta SC, et al. PBP2a mutations causing high-level ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6668-74. doi: 10.1128/AAC.03622-14.
14. Lozano C, Fernández-Fernández R, Ruiz-Ripa L, Gómez P, Zarazaga M, Torres C. Human mecC-Carrying MRSA: Clinical Implications and Risk Factors. *Microorganisms*. 2020;8(10):1615. Published 2020 Oct 20. doi:10.3390/microorganisms8101615
15. Ceballos S, Aspiroz C, Ruiz-Ripa L, et al. Multicenter study of clinical non-β-lactam-antibiotic susceptible MRSA strains: Genetic lineages and Panton-Valentine leukocidin (PVL) production. *Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2019;37(8):509-513. doi:10.1016/j.eimc.2019.01.015.
16. Dhand A, Bayer AS, Pogliano J, et al. Use of antistaphylococcal beta-lactams to increase daptomycin activity in eradicating persistent bacteremia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: role of enhanced daptomycin binding. *Clin Infect Dis*. 2011;53(2):158-163. doi:10.1093/cid/cir340