



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Urgencias antibióticas

Dr Rodolfo Villena

Pediatra Infectólogo

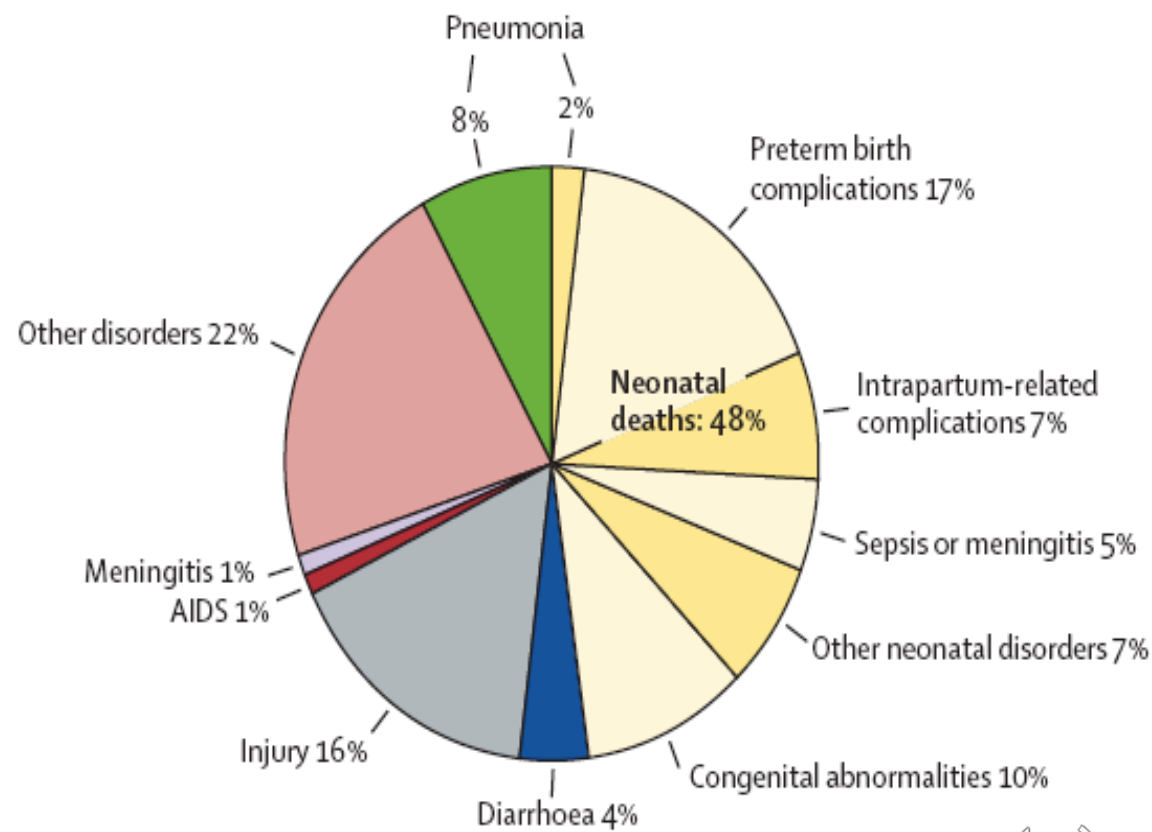
Hospital de niños Dr Exequiel González Cortés





- 7.6 millones
- 64% causas infecciosas
 - Prevenibles
- 40% neonatos

Americas (N=0.284 million)



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Epidemiología - Etiologías

- Mortalidad después del Consenso Sepsis 2002 disminuyó→
 - A 0-5% en niños previamente sanos
 - 10% niños con enfermedad crónica
- Principales etiologías
 - < 2 meses → *S agalactiae*, *E. coli*, *Listeria*, *Herpes simplex*
 - > 2 meses → *S pneumoniae* y *N meningitidis*.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

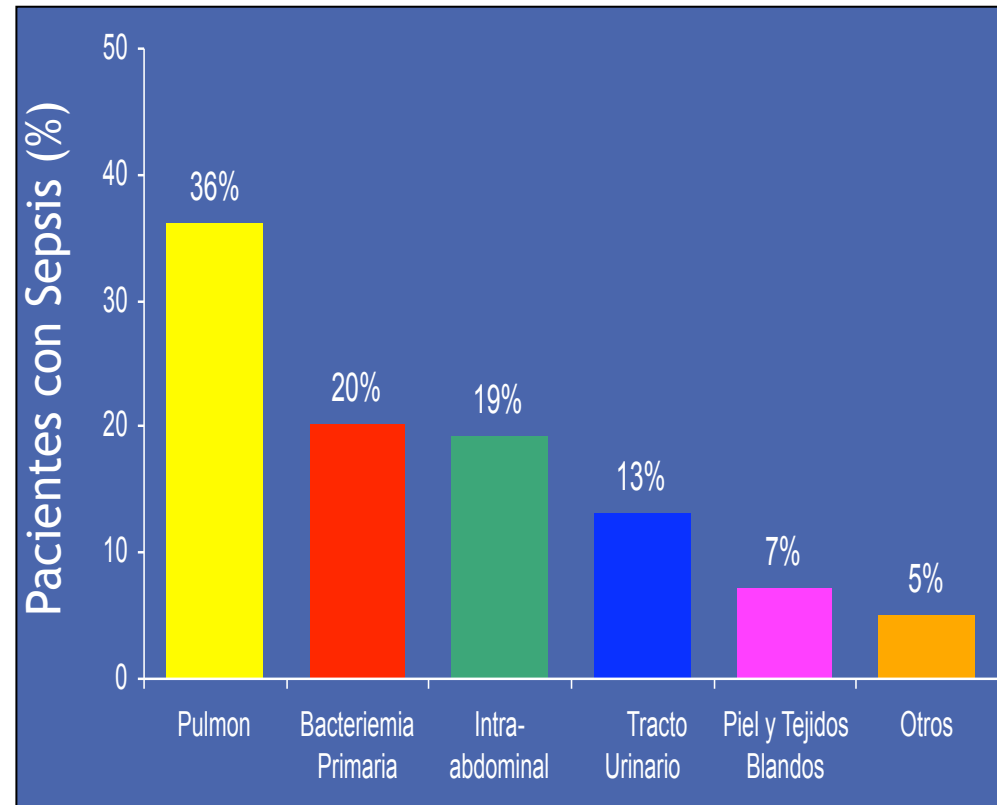
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Angus DC, et al. Crit Care Med. 2001;29:1303-1310;
Carcillo et al Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 2: 666-668

Sepsis Severa: Focos primarios

- No identificación del foco
 - 20 - 30%
- Hemocultivos positivos
 - 30 - 40%



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Patogénesis: compleja interacción

1. Bacterias

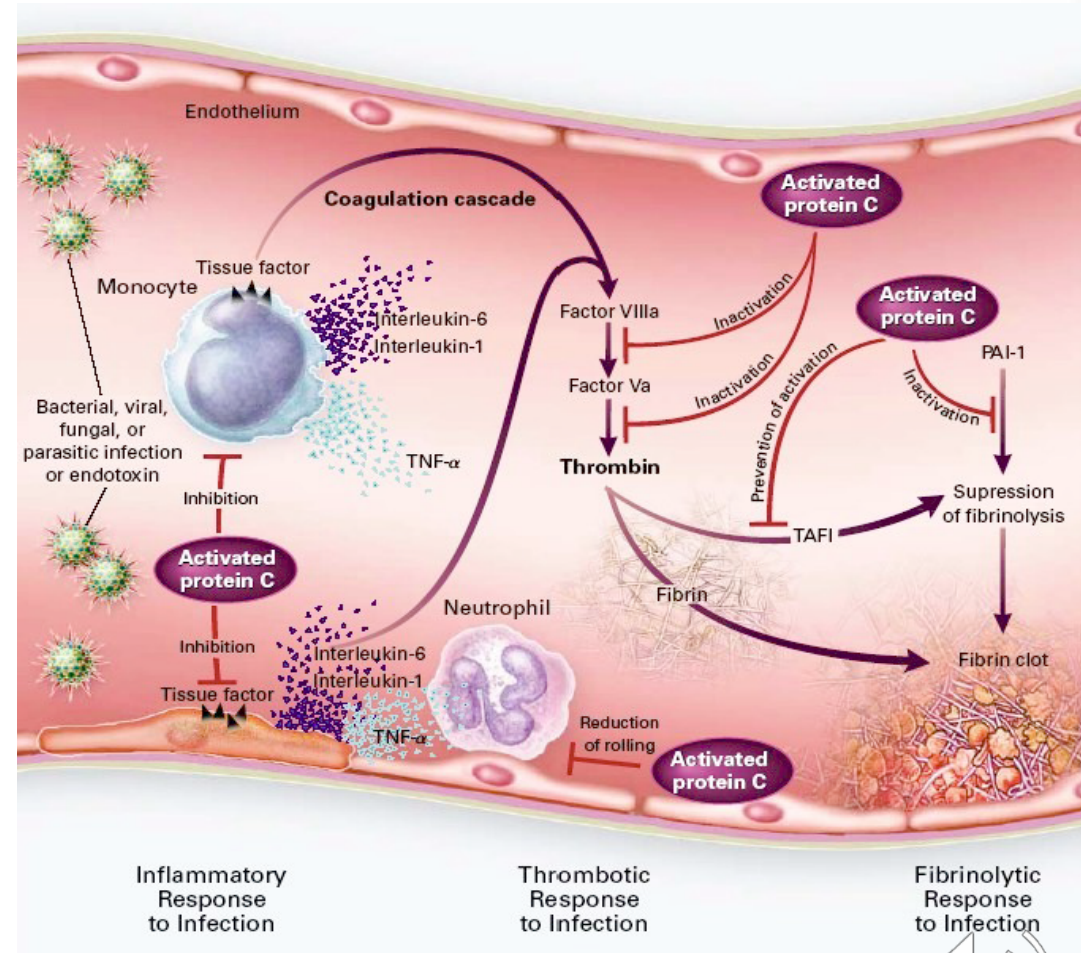
- LPS
- Endotoxinas
- Superantígenos

2. Activación macrófago

- Liberación citoquinas, IL, metabolitos ácido araquidónico, $\text{TNF } \alpha$
- Activación complemento

3. Respuesta sistémica

- Inflamación
- Insuficiencia circulatoria
- Estado protrombótico



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Sepsis

- Ninguna de las intervenciones en sepsis ha demostrado ser tan importante o efectiva como una óptima terapia antibacteriana



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Selección ATB empírico

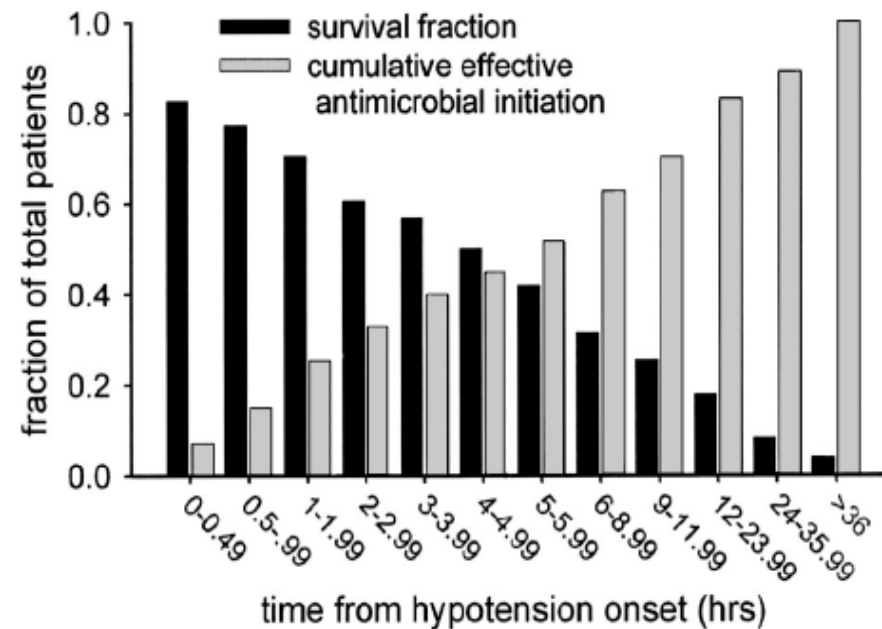
- Cobertura de patógeno y sitio de infección
- Antibiótico con menor potencial de resistencia
- Antibiótico con buen perfil de seguridad
 - Ojalá bactericida
- Estrategias de de-escalamiento
 - Según evolución clínica y laboratorio
 - Ojalá monoterapia



Ven que tenía razón ...

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

- Adultos
- Retrospectivo
- N= 2371 ptes



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

¿Qué pasa si nos equivocamos?

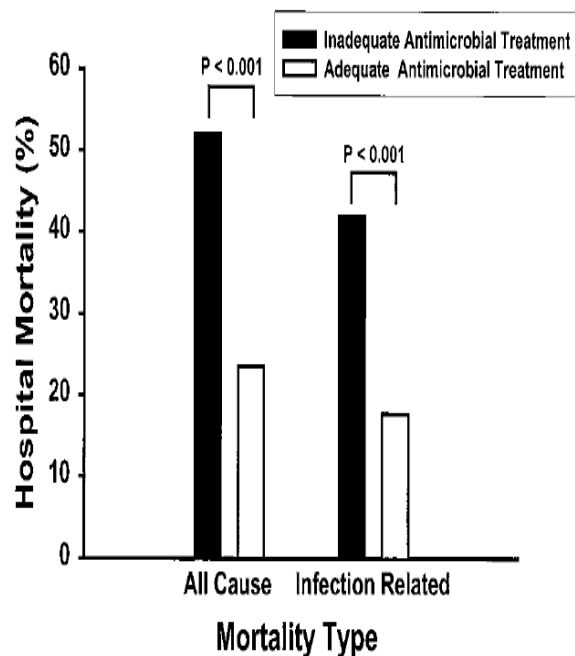


Table 7—Independent Risk Factors for Hospital Mortality*

Risk Factor	AOR†	95% CI	p Value
Inadequate antimicrobial therapy	4.26	3.35–5.44	< 0.001
Acquired organ system derangements (one-organ increments)	3.25	2.98–3.54	< 0.001
Use of vasopressors	2.20	1.81–2.66	< 0.001
Underlying malignancy	1.81	1.44–2.27	0.009
APACHE II score (one-point increments)	1.05	1.04–1.07	< 0.001
Increasing age (1-yr increments)	1.02	1.01–1.03	< 0.001
Surgical patient	0.40	0.33–0.49	< 0.001
Intercept	0.0013	0.0008–0.0021	

*Includes logistic regression model, where hospital mortality is the dependent outcome variable and the study population was the entire patient cohort (n = 2,000).

†AOR = adjusted odds ratio.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





Shock tóxico



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Generalidades

- Enfermedad febril aguda con eritrodermia descamativa, fiebre, hipotensión y falla multiorgánica
- Expresión más fulminante de enfermedades causadas por cepas de *S. aureus* y *S. pyogenes* productoras de toxinas
- Otras etiologías
 - Gram (-), Mycoplasma, Virus



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Epidemiología SST *S aureus*

- Colonización vaginal por *S aureus* productor de toxinas
 - Sin variación desde 1980 en USA: 1-5%
- Letalidad: 6%
- Experiencia Francia
 - SST no-menstrual: 62% casos.
 - Mortalidad: menstrual: 0%; no-menstrual: 22%
- No-menstrual
 - Cualquier infección estafilocócica o colonización por *S aureus* (incluido MRSA)
 - Pérdida de barreras cutáneas o mucosas
 - Abscesos, quemaduras, procedimientos quirúrgicos
 - Habitualmente sin foco confirmado



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Epidemiología *S pyogenes*

- Incidencia anual SST estreptocócico
 - SST 2.0-4.0/100,000 habs/año (2 décadas)
- Incidencia Australia, Dinamarca y EEUU
 - 1,5 - 5,2 casos/100000 habs/año
 - SST en infecciones estreptocócicas: 4%
 - Mortalidad: 23-44%
 - Mayor en pacientes crónicos, varicela
- Strep-EURO
 - SST en infecciones estreptocócicas: 13% (cualquier foco)
 - Fascitis necrosante: 50%
 - Mortalidad al 7^{mo} día: 44%.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





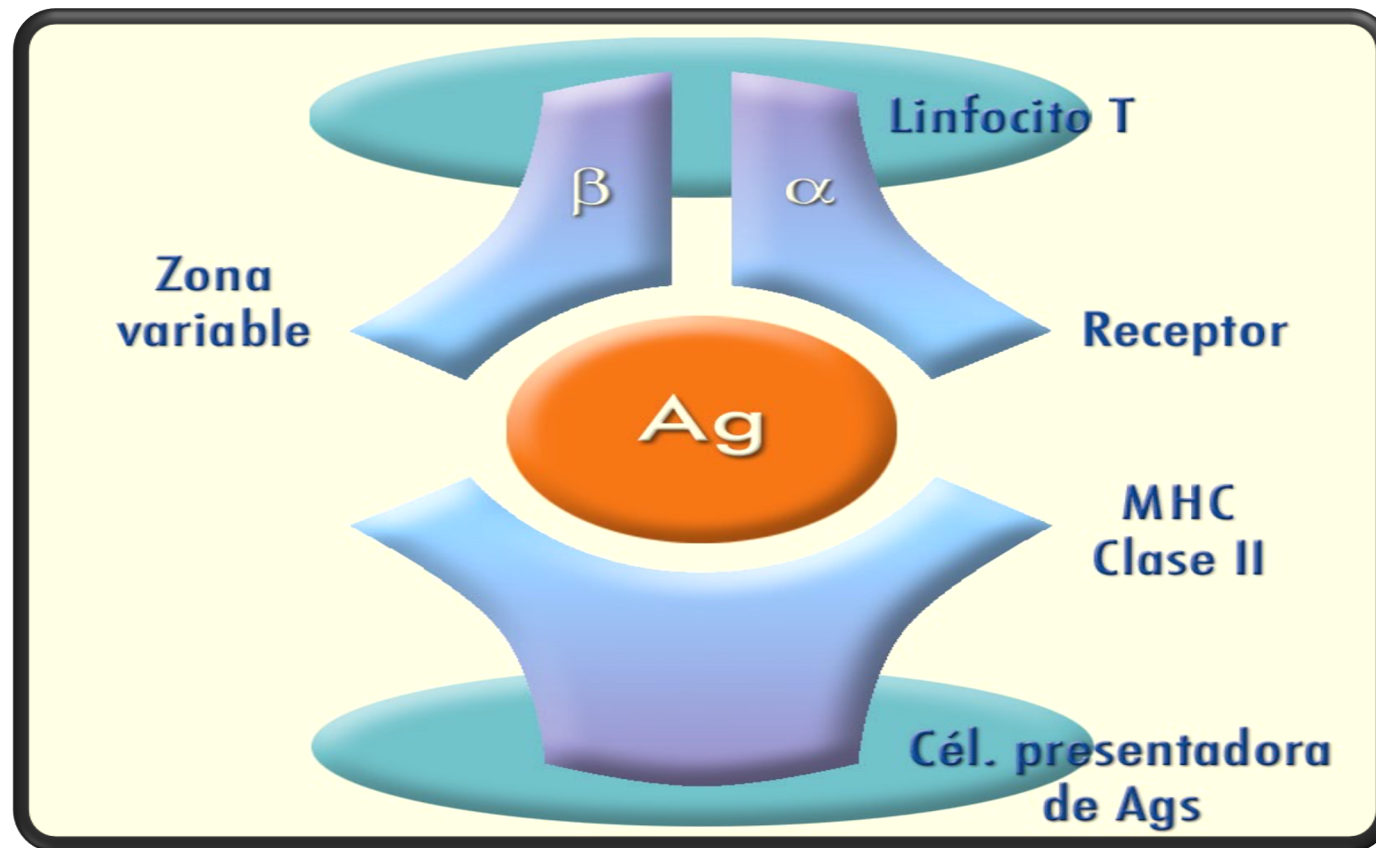
- Toxinas: bacteriófagos, plásmidos
 - *S aureus*:
 - Menstrual: TSST-1
 - No menstrual: TSST-1, SEB, SEC
 - *S pyogenes*: exotoxinas superantigénicas
 - Pirogénicas A, B, o C
 - Factor mitogénico Z, G, J
 - Superantígeno estreptocócico



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Superantígenos



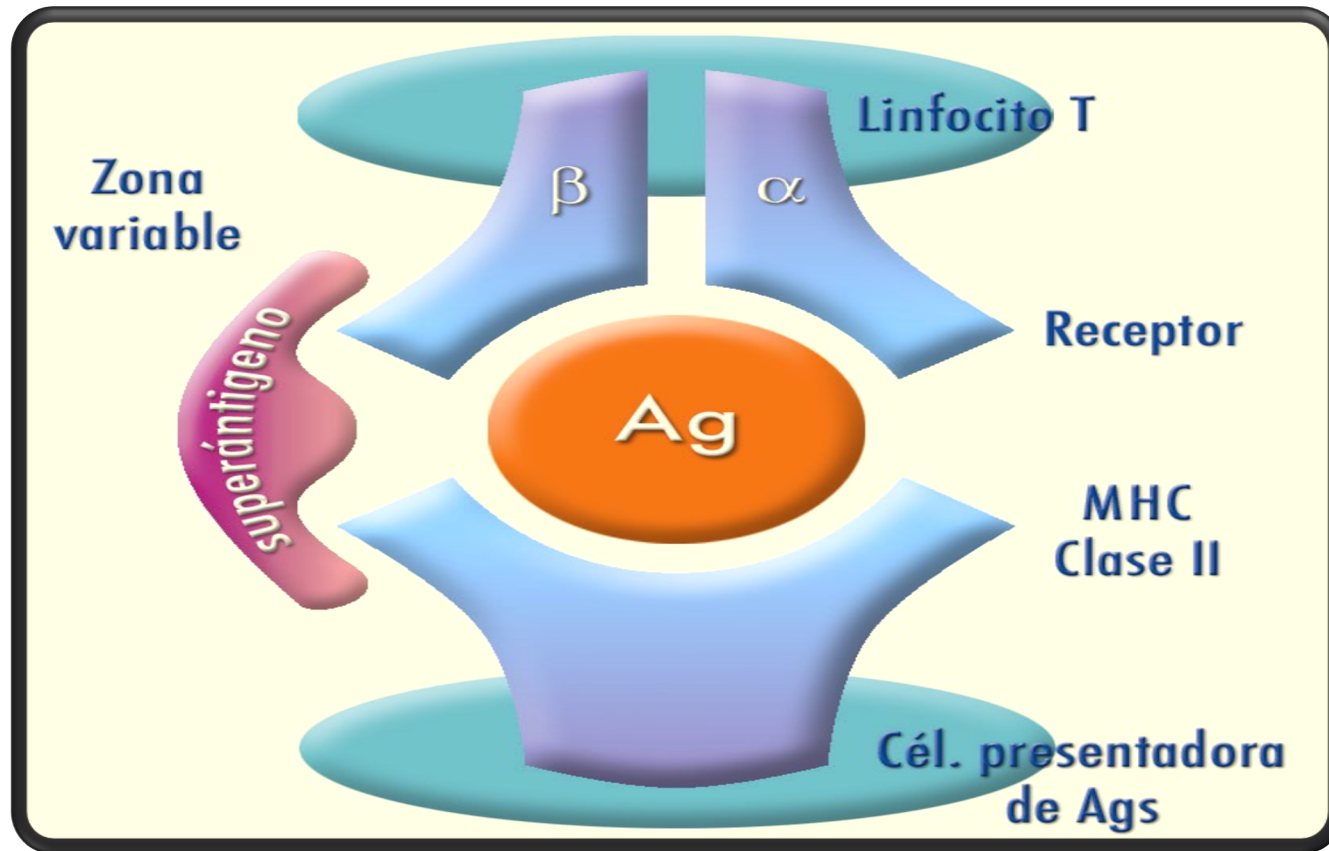
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



White J, *Cell* 1989; 56: 27-35.

Superantígenos



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



White J, *Cell* 1989; 56: 27-35.

Criterios SST por *S. pyogenes*

- 1.-Aislamiento *S. pyogenes*
 - A.- Sitio estéril
 - B.- Sitio no estéril
- 2.-Clínica:
 - A.-HIPOTENSIÓN
 - B.-
 - Falla renal
 - CID
 - Falla hepática
 - SDRA
 - Rash
 - Necrosis tisular
- Definitivo
 - 1A + 2 (A+B)
- Probable
 - 1B + 2 (A+B)



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



- 1.-Fiebre 38⁹° C
- 2.-Rash
- 3.-Descamación
- 4.-Hipotensión
- 5.- Microbiología (-)
- Definitivo
 - 6 criterios + descamación
 - 5 criterios + muerte
- Probable
 - 5 criterios

- 6.-Compromiso multiorgánico (3)
 - GI
 - Muscular
 - Mbs mucosas
 - Falla renal
 - CID
 - Falla hepática
 - Compromiso de conciencia
 - Rash
 - Necrosis tisular



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

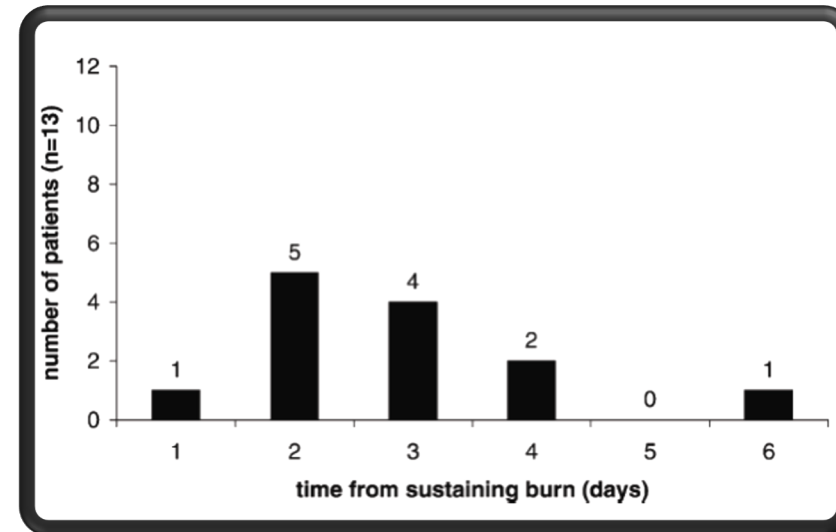
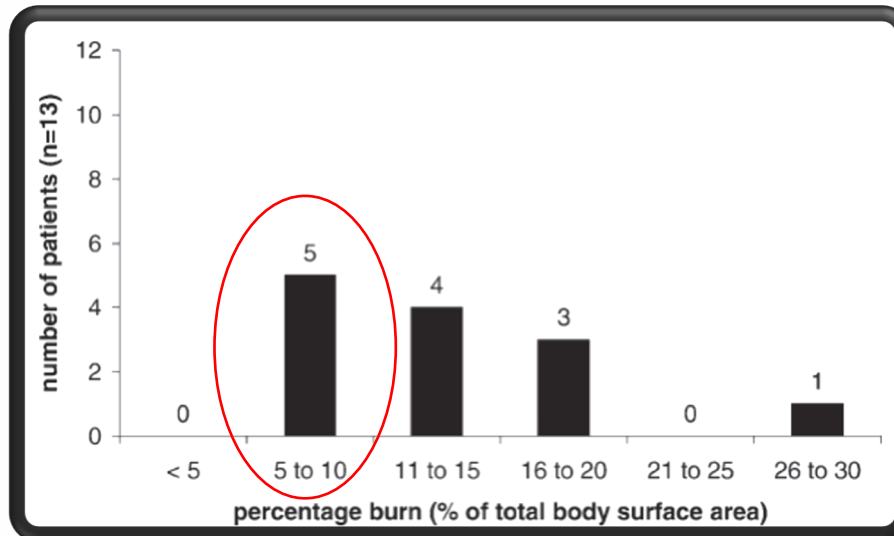
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

SST en niños con quemaduras leves



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Brown A Burns 29 (2003) 733-738.

- Mortalidad
 - Diagnóstico precoz: 5%
 - Diagnóstico tardío y desarrollo del shock: 50%



Perez A, Rev Pediatr Aten primaria. 2011; 13:247-54.

- Manejo ABC ... DE
 - Volumen, VM, vasoactivos
- Imposible diferenciar etiología inicialmente
- Remover fuentes bacterianas probables
- Retirar cuerpos extraños
- Debridamiento quirúrgico oportuno
- ATB empíricos EV biasociados hasta tener cultivos
 - β -lactámicos
 - Inhibidor síntesis proteica



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Opciones antibióticas

	Option 1	Option 2 (β -lactam intolerant)	Option 3	Comments
Group A streptococcus	Penicillin G and clindamycin	Macrolide or fluoroquinolone, and clindamycin	Linezolid or daptomycin or tigecycline	Macrolide and fluoroquinolone resistance increasing
MLS-resistant group A streptococcus	Penicillin G, and vancomycin or teicoplanin	Vancomycin or teicoplanin	Linezolid or daptomycin or tigecycline	Macrolide resistance associated with clindamycin resistance
Meticillin-sensitive <i>S aureus</i>	Cloxacillin or nafcillin or cefazolin, and clindamycin	Clarithromycin and clindamycin	Rifampicin, and linezolid or daptomycin or tigecycline	..
Meticillin-resistant <i>S aureus</i>	Clindamycin or linezolid, and vancomycin or teicoplanin	NA	Rifampicin, and linezolid or daptomycin or tigecycline	..
Glycopeptide resistant or intermediate <i>S aureus</i>	Linezolid and clindamycin (if sensitive)	NA	Daptomycin or tigecycline	Incidence increasing. Geographical patterns highly variable



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Uso de IGIV

- Considerar IGIV en pacientes con mala respuesta clínica luego de 6 hrs de terapia de soporte agresiva
- UK Department of Health y AAP
 - Asociar si falla luego de antimicrobianos neutralizantes de toxinas adecuados, control del foco y manejo oportuno de la sepsis
 - Infección refractaria a varias horas de terapia, foco no drenable u oliguria con EPA



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
Neonatología y Cirugía Infantil Sur



No olvide que ...

- Haga diagnóstico y trátelo como tal
 - Incluye reanimación
- Shock séptico/tóxico es una urgencia ATB
 - Mortalidad asociada al retraso de ATB
 - Administre antibiótico **durante** reanimación
 - Supresores de producción de toxinas
 - Clindamicina, linezolid
- Identificación temprana del foco
 - Removerlo si es necesario
- IGIV podría neutralizar al superantígeno



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





Enfermedad meningocócica invasora



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

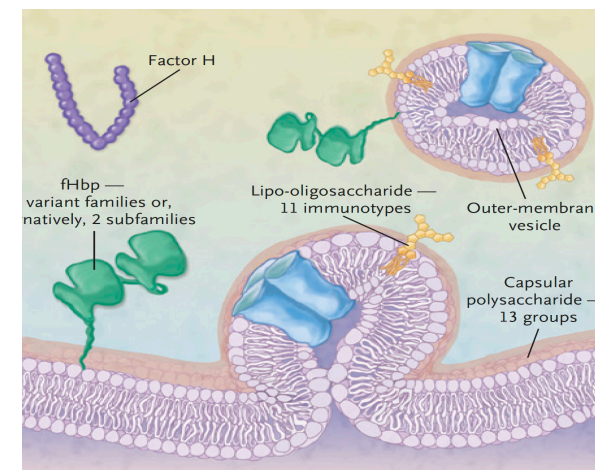
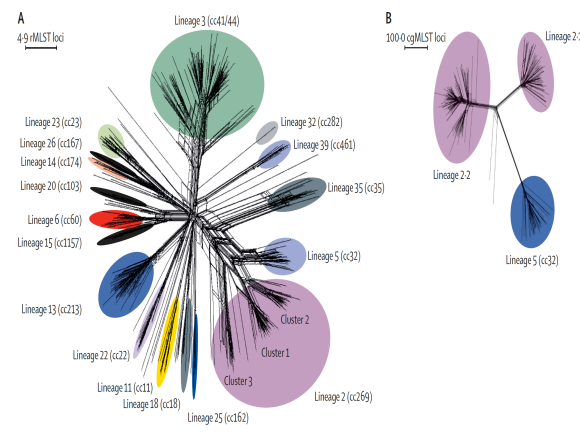
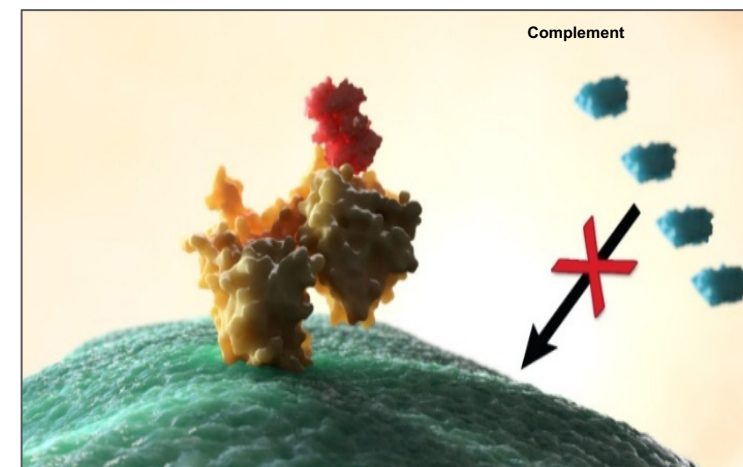
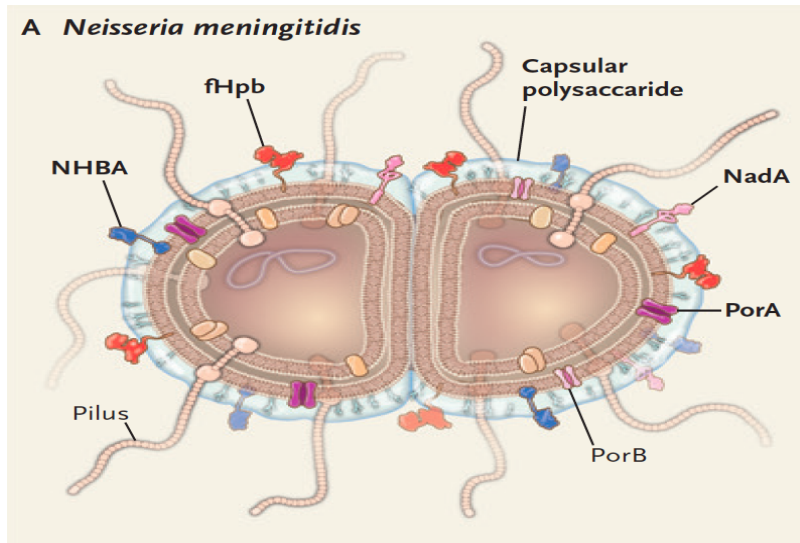
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

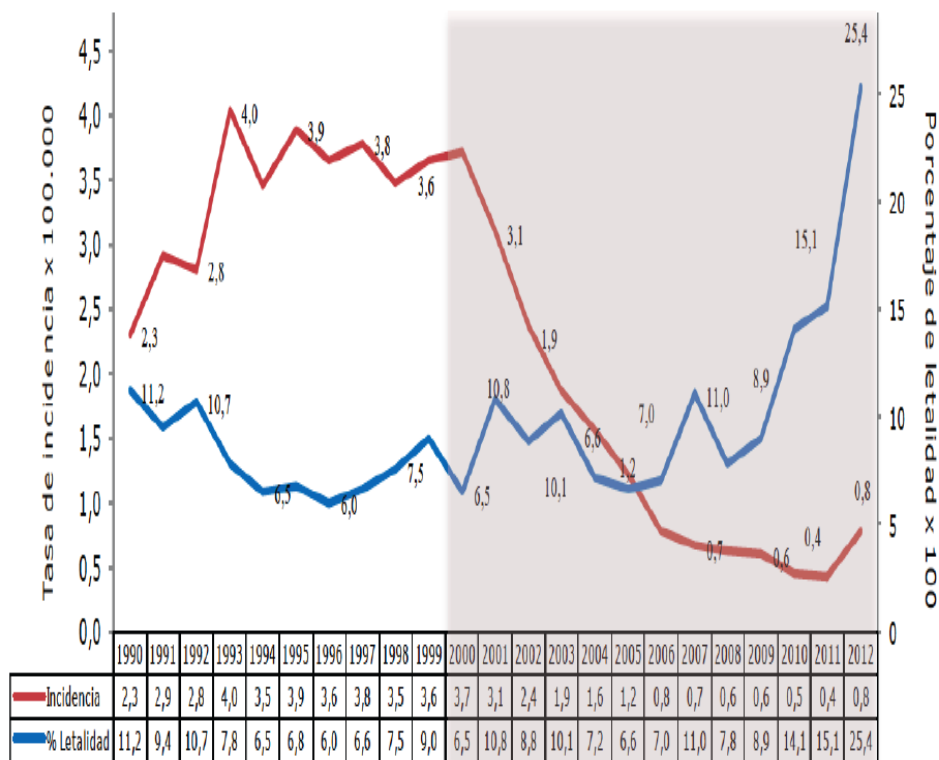




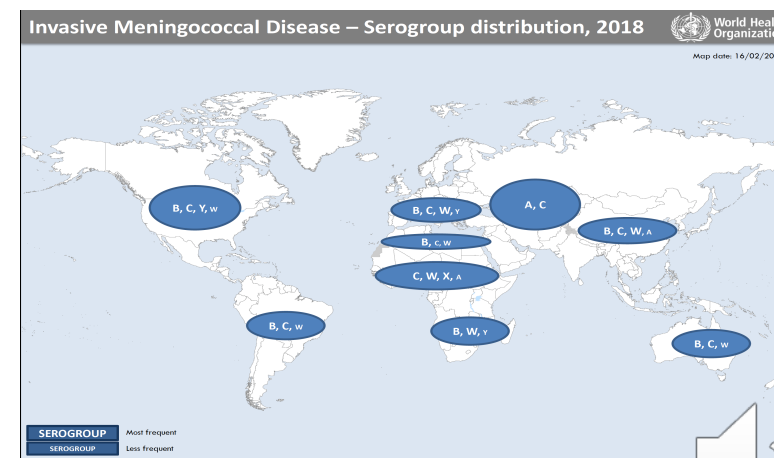
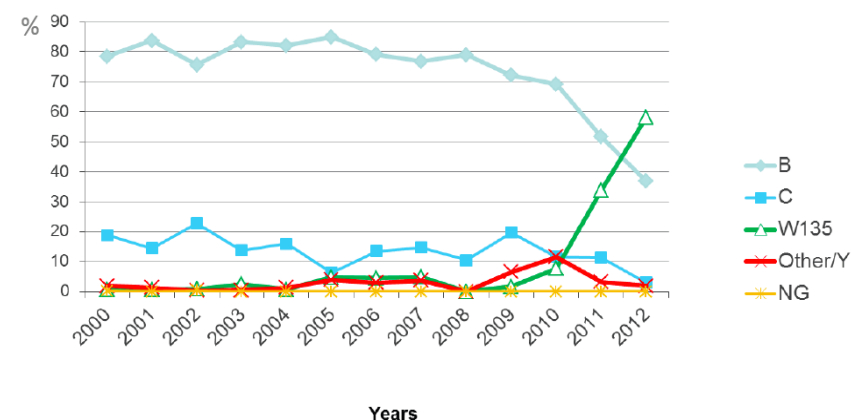
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Incidence and CFR of Invasive Meningococcal Disease Chile 1990 to 2012



IMD serogroups distribution by year (%), Chile 2000 – 2012

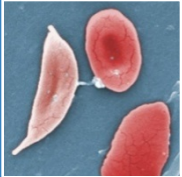


Factores y grupos de riesgo para enfermedad meningocócica



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Sistema immune inmaduro ¹	Sistema Inmune alterado ²	Irritación Nasofaríngea ³	Factores sociales ^{3,4}	Viajeros o Residentes ⁵
Menores de 1 año  	- Deficiencia del complemento - Déficit inmunidad humoral - Asplenia - HIV 	- Tabaquismo - Infección respiratoria 	- Contacto estrecho con un caso - Hacinamiento 	Viajeros o Residentes en países con enfermedad hiperendémica o epidémica 

La mayoría de los casos de enfermedad meningocócica ocurren en personas previamente sanas sin factores de riesgo identificados.

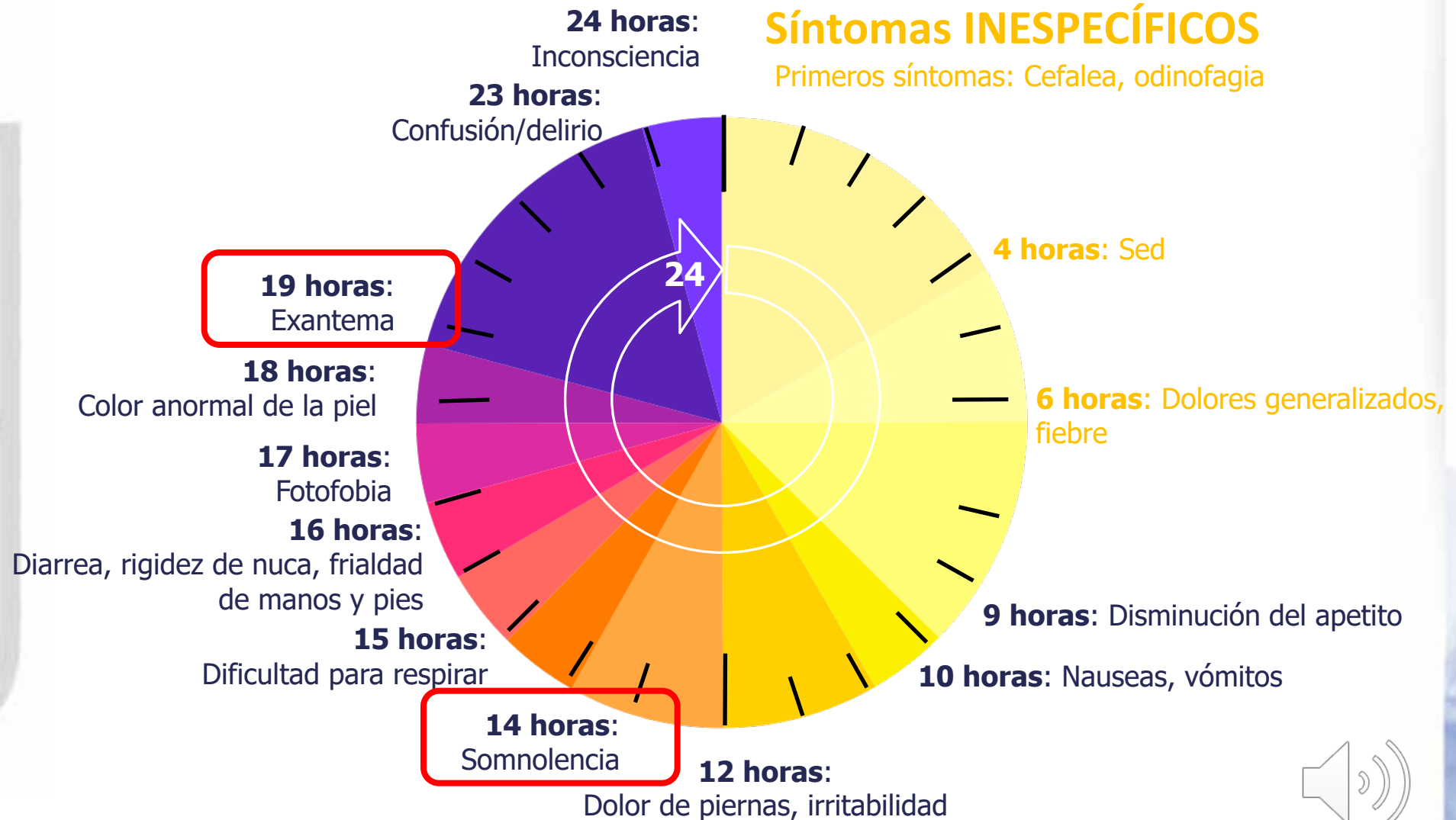
Sickle cell courtesy of CDC/Sickle Cell Foundation of Georgia.

1. Rosenstein NE, et al. *N Eng J Med*. 2001;344:1378-1388; 2. Figueroa JE, et al. *Clin Microbiol Rev*. 1991;4:359-395; 3. Bilukha OO, et al. *MWR Recomm Rep*. 2005;54:1-21; 4. Imrey PB, et al. *J Clin Microbiol*. 1995;33:3133-3137; 5. CDC. *MMWR*. 2007;56(48):1265-1266.



Clínica inespecífica

Signos de shock preceden al exantema!!



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

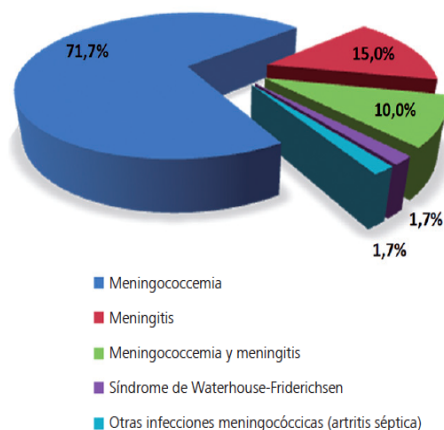
Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



Secuelas: 28.3%
Después de 1
año de
seguimiento

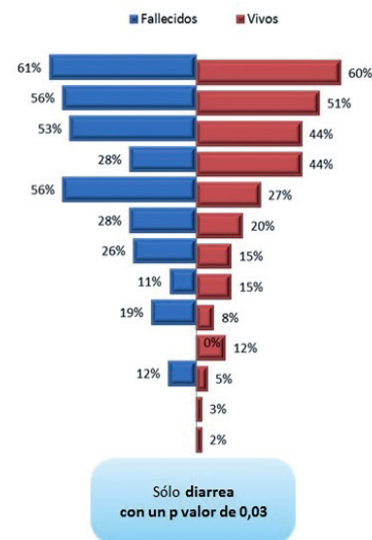
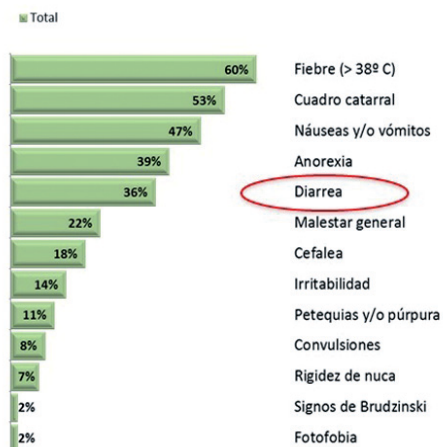
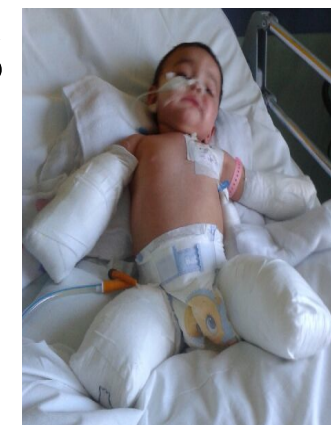
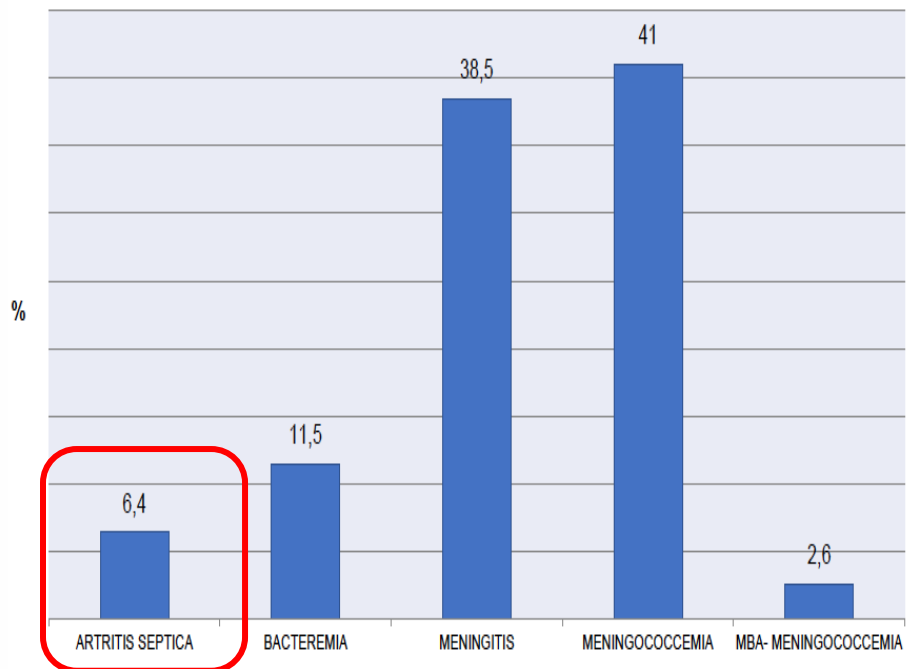


Tabla III: Comparación de casos según complejo clonal.

Variable ^a	ST11 (n=48)	ST41/44 (n=14)	ST32 (n=5)	Valor-p ^b
Manifestaciones clínicas				
Fiebre	48 (100,0%)	14 (100,0%)	5 (100,0%)	-
Vómitos	27 (56,3%)	7 (50,0%)	4 (80,0%)	0,550
Diarrea	10 (20,8%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)	0,656
Cefalea	3 (6,3%)	2 (14,3%)	1 (20,0%)	0,237
CEG	21 (43,8%)	3 (21,4%)	4 (80,0%)	0,067
Signos meníngeos	5 (10,4%)	2 (14,3%)	0 (0,0%)	0,802
Déficit neurológico	13 (27,1%)	1 (7,1%)	2 (40,0%)	0,199
Somnolencia	7 (14,6%)	3 (21,4%)	2 (40,0%)	0,237
Petequias	6 (12,5%)	8 (57,1%)	4 (80,0%)	0,007



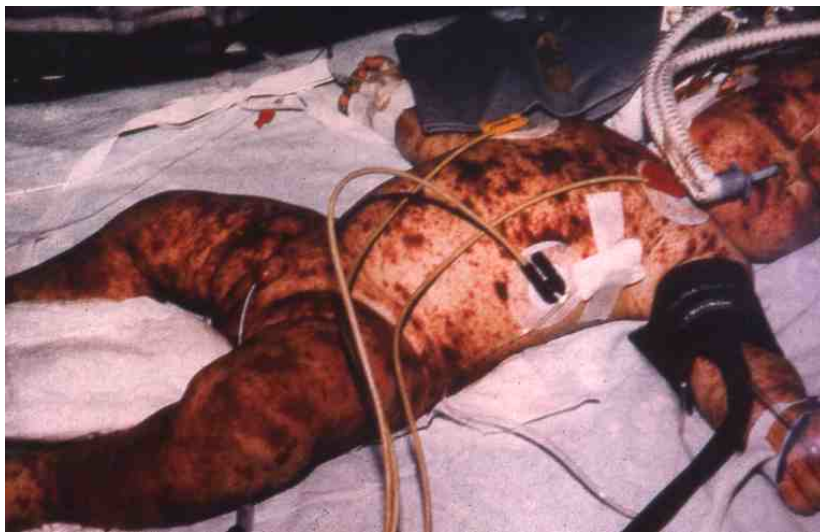
- 2005 - 2014, n=78 patients, 1 hospital
- Age: 10 months (0.5-168)
 - Infants: 62%, 1-5 yoa: 22%, > 5 yoa: 14%
- Co-morbidities: 19.2%

MD diagnosis	ST11	ST41/44	ST32	p value ^a
Bacteremia	18 (36,7%)	1 (6,7%)	1 (20,0%)	
Septic arthritis	7 (14,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,040
Meningitis	13 (26,5%)	6 (40,0%)	1 (20,0%)	
Meningococemia	11 (22,5%)	8 (53,3%)	3 (60,0%)	

- 2008 - 2015, n=85 patients, 3 hospitals
- Age: 9 months (1-168)
 - Infants: 59 %, 1-4 yoa: 26%, ≥ 5 yoa: 16%
- Co-morbidities: 21%



Exantema purpúrico ... no espere encontrarlo siempre ... signo tardío



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Caso sospechoso, Minsal, 2017



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

PERSONA DE CUALQUIER EDAD QUE PRESENTA **FIEBRE $> 38^{\circ}\text{C}$ O HIPOTERMIA ($< 36^{\circ}\text{C}$)** DE INICIO RÁPIDO, ASOCIADO A UNO DE LOS SIGUIENTES CUADROS CLÍNICOS:

a. **COMPROMISO DEL ESTADO GENERAL** marcado, caracterizado por anorexia y decaimiento importante. Puede asociarse a alguno de los siguientes síntomas:

- Generales inespecíficos (cefalea, mialgias de extremidades inferiores)
- Catarrales (coriza, odinofagia, tos)
- Gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)

b. **SÍNDROME SÉPTICO**, además de fiebre o hipotermia, presenta disminución del nivel de alerta o desorientación temporo - espacial, inestabilidad hemodinámica (taquicardia, llene capilar lento, frialdad periférica, aumento de presión arterial diferencial sistólica/diastólica que precede a la caída de presión arterial), alteraciones inflamatorias (leucocitosis o leucopenia, desviación izquierda, elevación de proteína C reactiva, entre otros) y evidencia de disfunción orgánica (dificultad respiratoria o hipoxemia, oliguria, trastornos coagulación, hiperbilirrubinemia, entre otros).

c. **SÍNDROME MENINGEO**: cefalea intensa, vómitos y al menos uno de los siguientes signos: alteración de conciencia, convulsiones u otra manifestación de irritación meníngea, como: rigidez de cuello, signo de Brudzinsky o signo de Kernig.

d. **ERUPCIÓN CUTÁNEA PETEQUIAL O PURPÚRICA** (Meningococemia)

Sepsis grave, presenta hipotensión, oligo - anuria, aumento del lactato por sobre niveles normales, coagulopatía (recuento de plaquetas menor a $100.000/\text{mm}^3$). En el shock séptico la hipotensión no responde a reposición hídrica, requiriéndose drogas vasoactivas para tener una presión de perfusión mayor a 65 mm de Hg.

(Criterios diagnósticos específicos de sepsis de la Guía chilena de Manejo de Sepsis Grave y el Shock Séptico (anexo 1)).

En lactantes se manifiesta por irritabilidad o llanto incontrolable, somnolencia, rechazo alimentario, convulsiones y puede acompañarse de abombamiento de fontanela anterior (no debe esperarse la presencia de rigidez de nuca ni de signos meníngeos para sospechar el diagnóstico).



Manejo

- Diagnóstico clínico precoz!!!
- Reanimación según metas
 - Antibióticos
 - Cefalosporinas de 3^{ra} generación
 - Penicilina
 - Soporte vital
 - UCI
 - Aislamiento de gotitas por 24 h.
 - Notificación inmediata
 - Manejo de contactos

Tabla 4. Susceptibilidad a antimicrobianos en cepas de *Neisseria meningitidis*.
Chile 2012 -2016.

Año	n	Penicilina		Ceftriaxona	Cloranfenicol	Rifampicina	Ciprofloxacino	Azitromicina
		S	I	S	S	S	S	S
2012	103	55%	45%	100%	100%	100%	100%	-
2013	118	51%	49%	100%	100%	100%	100%	-
2014	121	51%	49%	100%	100%	100%	100%	-
2015	97	48%	52%	100%	100%	100%	100%	100%
2016	91	55%	45%	100%	100%	100%	100%	100%



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Quimioprofilaxis

CONTACTO:

Persona de cualquier edad, cuya asociación con un individuo enfermo haya sido *estrecha* como para contraer el agente, tales como personas que duermen bajo un mismo techo, que hayan tenido exposición directa con las secreciones respiratorias o haber compartido espacios comunes con poca ventilación con un paciente, por un periodo superior a 4 horas, incluyendo viajes.

http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/Circular_EM2017.pdf

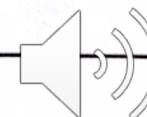
Para la quimioprofilaxis de los contactos, se utilizará los siguientes antibióticos de acuerdo a la edad:

Edades / peso		Medicamento	Dosificación
Niños < 1 mes de edad (sin hiperbilirrubinemia)		Ceftriaxona ó Rifampicina en suspensión	50 mg/Kg/por una vez, vía i.m. 5 mg/Kg cada 12 hrs. por 2 días, vía oral.
Niños 1 mes a 6 años:		Rifampicina suspensión	10 mg/Kg cada 12 hrs. por 2 días, vía oral.
Niños 7 y 17 años	< 30 kg peso	Rifampicina cápsulas	600 mg/ cada 12 horas por 2 días, vía oral.
	> 30 kg peso		
Mayor de 18 años		Ciprofloxacina	500 mg/ por una vez, vía oral.
Embarazada		Ceftriaxona	250 mg/ por una vez, vía i.m.



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur





- 1.- Haga diagnóstico y trátelo como tal
 - Incluye reanimación
 - Atento a nueva definición de caso
- 2.- Enfermedad meningocócica es una urgencia ATB
 - Mortalidad asociada al retraso de ATB
 - Administre antibiótico durante la reanimación
- 3.- Inicie cefalosporina 3^{era} G lo antes posible (previo hemocultivos)
- 4.- No difiera inicio de ATB por no poder hacer la PL en caso de meningitis



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CHILE

Departamento
de Pediatría y Cirugía Infantil Sur

Urgencias antibióticas

GRACIAS!!!

