

Infección por grampositivos resistentes

Juan González-DelCastillo^{1,2}
María José Núñez-Orantos³
Francisco Javier Candel⁴
Francisco Javier Martín-Sánchez^{1,2}

Aproximación terapéutica empírica a la infección por grampositivos resistentes (infección de piel y partes blandas y neumonía socio-sanitaria). Valor de los factores de riesgo

¹Servicio de Urgencias, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

²Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital San Carlos, Madrid

³Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

⁴Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

RESUMEN

La inadecuación del tratamiento antibiótico es frecuente en estos modelos de infección y puede tener consecuencias en el pronóstico de los pacientes. Si consideramos la infección de piel y partes blandas, el documento plantea que para la instauración de un tratamiento adecuado deberemos valorar la gravedad, la comorbilidad del paciente y los factores de riesgo de infección por patógenos multirresistentes. El concepto de neumonía socio-sanitaria es discutido y da lugar a errores en el diagnóstico etiológico y, por tanto, en la instauración del tratamiento antibiótico. Este documento discute como realizar esta aproximación a la posible etiología para orientar el tratamiento empírico.

Palabras claves: neumonía, infección de piel y partes blandas, tratamiento empírico

Empirical therapeutic approach to infection by resistant gram positive (acute bacterial skin and skin structure infections and health care pneumonia). Value of risk factors

ABSTRACT

Antibiotic treatment inadequacy is common in these sites of infection and may have implications for the patient's prognosis. In acute bacterial skin and skin structure infections, the document states that for the establishment of an adequate treatment it must be assessed the severity, the patient comorbidity and the risk factors for multidrug-resistant microorganism. The concept of health care-associated pneumonia is

discussed and leads to errors in the etiologic diagnosis and therefore in the selection of antibiotic treatment. This paper discusses how to perform this approach to the possible etiology to guide empirical treatment.

Key words: pneumonia, acute bacterial skin and skin structure infections, empirical treatment.

INTRODUCCIÓN

Múltiples estudios ponen de manifiesto que la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico es mucho más frecuente de lo esperable. Esta situación aumenta la mortalidad en los casos de sepsis grave y shock séptico¹, y los costes económicos secundarios al incremento de la estancia hospitalaria², el aumento en la realización de pruebas complementarias o la necesidad de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Por último, el uso incorrecto de los antimicrobianos repercute en el incremento de resistencias frente a éstos, resistencias transmisibles entre las bacterias y a huéspedes, a veces no expuestos previamente a esos antimicrobianos.

Para la selección del tratamiento antibiótico debemos tener presente el modelo de infección y la gravedad que nos conducirán a una sospecha etiológica³. Pero para definir esta última, debemos valorar los factores de riesgo para que la infección este producida por patógenos resistentes o menos habituales. En segundo lugar, debemos tener presente los pacientes con importante comorbilidad o de edad avanzada tienen mayor riesgo de peores resultados a corto y largo plazo⁴. Es decir, se tratarían de pacientes de riesgo en los que se debería considerar la opción de una diagnóstico o tratamiento más agresivo debido al riesgo de peores resultados. Por último, debemos tener presente las características del antibiótico antes de su elección: espectro antibacteriano, índice de resistencias, actividad frente al patógeno (potencia), parámetros PK/PD, comodidad posológica, seguridad, interacciones, efectos sobre el nicho ecológico y costes.

Correspondencia:
Juan González del Castillo
Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos.
Calle Profesor Martín-Lagos s/n, 28040 Madrid.
Phone Number: (34) 91.330.37.50
FAX Number: (34) 91.330.35.69
Email: jgonzalezcast@gmail.com

INFECCIÓN DE PIEL Y PARTES BLANDAS

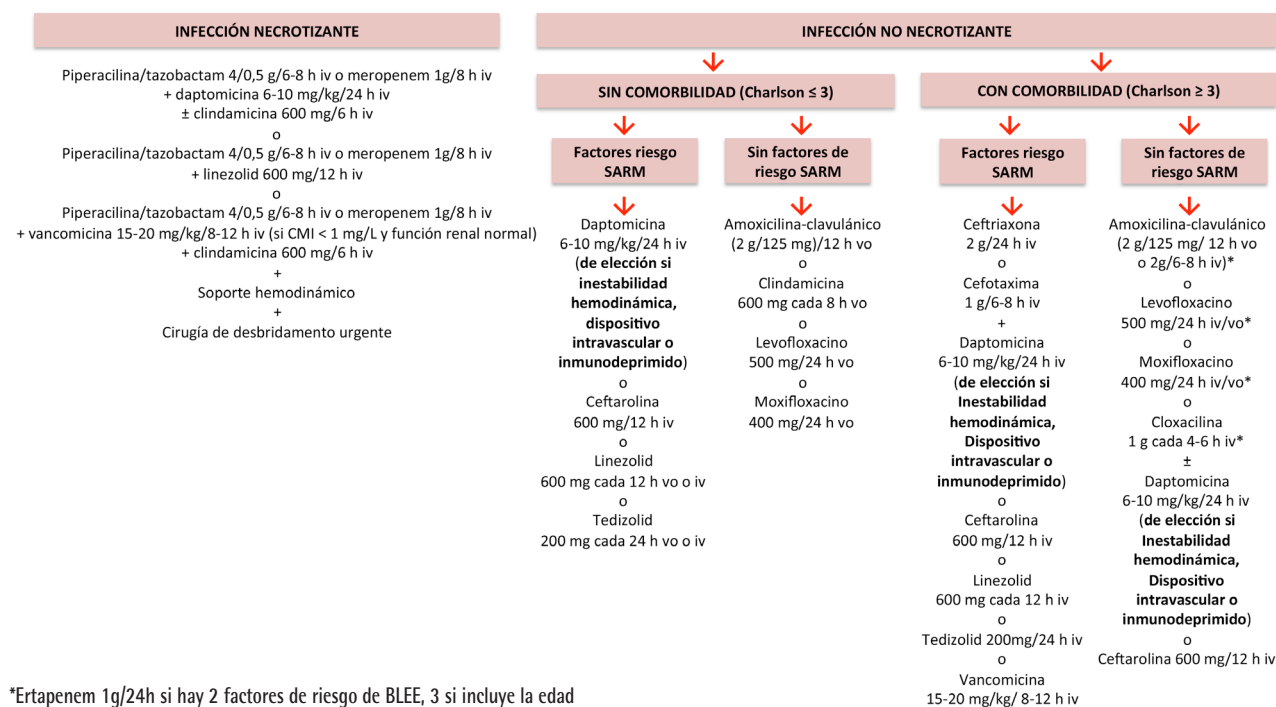
Estudios recientes muestran que la infección de piel y partes blandas (IPPB) constituye el 11% de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias españoles⁵, y que en únicamente 1 de cada 3 casos de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) el tratamiento empírico inicial era adecuado⁶. Estos datos están en consonancia con estudios previos que han demostrado la baja capacidad de predicción de resistencia a meticilina en la infección estafilocócica por parte del médico de urgencias, con una importante inadecuación en el tratamiento empírico frente a SARM y que se cifra en la literatura en torno al 50-70%⁷.

La selección del antibiótico debe basarse en 3 aspectos (figura 1): descartar la infección necrotizante, valorar la gravedad y comorbilidad del paciente y determinar el riesgo de infección por SARM o enterobacterias con β-lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Para descartar la infección necrotizante se plantea la utilización de la escala LRINEC⁸, que ha mostrado un valor predictivo negativo del 96% para valores < de 6 puntos, ya que los signos clínicos suelen ser de presentación tardía. Respecto a la gravedad del paciente, se aconseja considerar la estabilidad hemodinámica del paciente, los signos clínicos de sepsis grave o shock séptico y la utilización de biomarcadores como la procalcitonina o el lactato. También consideramos de vital importancia la determinación de la comorbilidad del paciente, utilizando el índice de Charlson, que condiciona con el punto

de corte ≥ 3 una mortalidad intrahospitalaria de más del 10% y del 30% al año⁹, lo cual pone de manifiesto que el paciente al que atendemos es de alto riesgo de mala evolución. Por último, se deben valorar los factores de riesgo de SARM y de BLEE (tablas 1 y 2).

Para el tratamiento de la infección necrotizante, destacamos la inclusión siempre de un antibiótico inhibidor de la síntesis proteica (clindamicina o linezolid) para disminuir la endotoxemia producida, lo que puede traducirse en un mejor pronóstico del paciente, sin olvidar que la parte más importante en estos casos es el desbridamiento quirúrgico. En el caso de presencia de factores de riesgo de enterobacterias portadoras de BLEE se opta por un carbapenémico, siendo la primera opción ertapenem para no realizar presión selectiva sobre *Pseudomonas aeruginosa*, pero siempre que no exista riesgo de éstas y que el paciente no presente infección necrotizante. Entre las opciones para la cobertura de infección por SARM están vancomicina, las oxazolidinonas, daptomicina y ceftarolina. Consideramos que las oxazolidinonas por su disponibilidad oral, su elevado volumen de distribución, su capacidad de inhibición de la síntesis proteica y la menor nefrotoxicidad respecto a vancomicina, puede ser un antibiótico de primera línea en el tratamiento de estas infecciones cuando existe riesgo de SARM y sobre todo ante pacientes con algún grado de insuficiencia renal. Por otra parte, consideramos que daptomicina está especialmente indicada en las situaciones clínicas de mayor gravedad por su elevada potencia bactericida, lo cual puede condicionar un control precoz del proceso infeccioso y a su vez condicionar una mayor facilidad para la estabilización de la co-



*Ertapenem 1g/24h si hay 2 factores de riesgo de BLEE, 3 si incluye la edad

Figura 1 Selección del tratamiento antibiótico empírico en infección de piel y partes blandas

Tabla 1	Factores de riesgo para infección por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina (SARM).
	Infección o colonización previa por SARM
	Hospitalización prolongada reciente (> 14 días)
	Tratamiento antimicrobiano en los 3 meses previos
	Procedente de centro sociosanitario en un área con prevalencia > 20% de SAMR
	Úlceras de larga evolución o gran tamaño
	Insuficiencia renal crónica en programa de diálisis
	Procedimiento quirúrgico reciente

Tabla 2	Factores de riesgo para infección por enterobacterias con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE).
	Edad > de 65 años
	Diabetes mellitus
	Hospitalización reciente
	Tratamiento antibiótico en los 2 meses previos
	Infección previa por una enterobacteria con BLEE
	Infecciones urinarias de repetición



Figura 2 Aproximación a la etiología en la neumonía

morbilidad del paciente. Un último aspecto destacable, es el plantear la posibilidad de cobertura empírica frente a infección por SARM en pacientes sin factores de riesgo pero con elevada comorbilidad debido al peor pronóstico de éstos.

NEUMONÍA SOCIO-SANITARIA

La etiología de la neumonía está condicionada por la comorbilidad, la situación funcional basal del paciente, la gravedad del episodio agudo, los tratamientos antimicrobianos recibidos, el contacto con el sistema hospitalario o el lugar de residencia.

La neumonía socio-sanitaria (NSS) se define como aquella que se presenta en pacientes proceden de residencias, centros de larga estancia, hospitales de día, centro de diálisis, o de domicilios atendidos por personal sanitario en los últimos 30 días, o si han sido hospitalizados al menos 48 horas en los últimos 90 días. Esta definición define a un perfil de pacientes con mayor riesgo de infección por microorganismos resistentes y procede de las guías americanas a raíz del análisis de dos estudios retrospectivos¹⁰. Actualmente este concepto esta siendo revisado ya que conduce a una prescripción excesiva e innecesaria de antibióticos de amplio espectro¹¹. Por otro lado, a la hora de la toma de decisión del tratamiento empírico sería clave la situación clínica inicial de gravedad ya que se ha documentado que la probabilidad de infección por *Pseudomonas* o SARM se incrementa en la neumonía adquirida en la comunidad grave.

Por último, debemos tener presente que la situación funcional se ha asociado con una mayor rapidez para al colonización de patógenos resistentes y gramnegativos. Se ha demostrado un porcentaje elevado de microaspiraciones orofaríngeas silentes en los ancianos con neumonía, evidenciándose hasta en la mitad de los ancianos hospitalizados por neumonía¹². Taylor et al.¹³ simplificó los factores de riesgo en la presencia de enfermedades neurológicas crónicas, patología esofágica, disminución de conciencia y antecedentes de vómitos. Para establecer la sospecha etiológica se propone una aproximación basada en los aspectos mencionados (figura 2). No obstante, no debemos olvidar que incluso en los pacientes institucionalizados, *Streptococcus pneumoniae* es el microorganismo más frecuente, que la infección por SARM es muy infrecuente en España, que la infección por *P. aeruginosa* la observaremos fundamentalmente en pacientes con patología respiratoria crónica y que las enterobacterias están en relación con el deterioro funcional.

El conocimiento de la tasa resistencias de los antimicrobianos para cada uno de los patógenos implicados en la etiología de la neumonía es clave de cara a la

selección adecuada del antibiótico empírico y disminuir la probabilidad del fracaso terapéutico. En lo referente a *S. pneumoniae*, se ha producido una disminución de las cepas no sensibles al tratamiento con penicilina tras la introducción de la vacuna conjugada 7valente. La resistencia a macrólidos sigue estando presente, en torno a un 25% de las cepas, describiéndose fracasos terapéuticos en pacientes tratados en monoterapia. La tasa de resistencias a levofloxacino y moxifloxacino continúa baja (< 5%), aunque se ha observado un aumento de las mismas durante los últimos años, siendo más frecuentes en los pacientes que han recibido tratamiento con quinolonas en los 6 meses previos al episodio de neumonía y de edad avanzada. Respecto al SARM, está presente en torno a un 25% de todos los pacientes con infección por este patógeno. Las tasas de resistencia a cotrimoxazol del *S. aureus* permanecen en España por debajo de un 10%. No obstante, aunque *in vitro* SARM pueda ser sensible a cotrimoxazol, el resultado clínico es variable por lo que no se recomienda su utilización en este modelo de infección. *P. aeruginosa* presenta resistencia intrínseca a varias clases de antibióticos y adquieren resistencia a otras familias, por lo que existen un número limitado de opciones terapéuticas para el tratamiento de estas infecciones, existiendo variaciones locales en el nivel de resistencia que deben conocerse. Respecto a las enterobacterias, es conocida la elevada tasa de resistencias a quinolonas, pero además, se han incrementado a amoxicilina-clavulánico, siendo superiores a un 10% y llegando incluso al 20% en algunos centros. En los últimos años, se ha observado un aumento paulatino y especialmente preocupante en el caso de las resistencias a cefalosporinas de tercera generación¹⁴.

ANTIMICROBIANOS DE RECIENTE APARICIÓN

Ceftarolina es una oximino-cefalosporina semisintética que inhibe la pared bacteriana actuando sobre las PBP 1a, 1b, 2 y 3. Tiene actividad bactericida y una amplia cobertura frente a *S. aureus*, incluyendo SARM, y estreptococos en IPPB, y frente a *S. pneumoniae* y *S. aureus* en neumonía.

En neumonía puede emplearse como tratamiento empírico en casos de adquisición comunitaria y pacientes con criterios de gravedad, comorbilidad importante y con sospecha de bacteriemia, debido a su potente actividad frente a *S. pneumoniae*. Aunque tiene actividad frente a SARM, no ha logrado la aprobación de las agencias reguladoras en sospecha de neumonía por este patógeno al no haber incluido en sus ensayos pivotaes pacientes con este diagnóstico o sospecha clínica. En IPPB, se puede utilizar como tratamiento empírico de IPPB complicada en pacientes con factores de riesgo para SARM. Respecto a los comparadores, los estudios pivotaes¹⁵ han mostrado la no inferioridad y la estabilización clínica más temprana frente a los comparadores, aspecto que puede tener trascendencia desde el punto de vista de la planificación del proceso infeccioso^{16,17}.

Tedizolid es un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas disponible para su administración oral o intravenosa en una única dosis diaria. La actividad antibacteriana de tedizolid está mediada por su unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, inhibiendo de esta forma la síntesis de proteínas.

Los estudios FOCUS¹⁸ han mostrado su eficacia clínica en IPPB al lograr una cobertura adecuada de *S. aureus*, incluyendo SARM, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y el grupo de los *Streptococcus anginosus*. Tedizolid es un fármaco generalmente bien tolerado, con una menor incidencia de trombopenia y neutropenia así como de efectos adversos gastrointestinales comparado con linezolid. Además, no presenta evidencia de neurotoxicidad óptica ni periférica. A diferencia de vancomicina, no presenta riesgo de nefrotoxicidad ni de ototoxicidad. Por otra parte, no muestra interacción con los IMAOs, por lo que, a diferencia de linezolid, no es necesario precauciones especiales de empleo ni restricciones de uso de tedizolid junto con agentes serotoninérgicos ni adrenérgicos.

Por último, indicar que precisa de una menor duración de tratamiento frente a las alternativas disponibles (6 días) en IPPB lo que permite una disminución de la exposición al tratamiento sin comprometer el resultado clínico de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- González del Castillo J, Sánchez-Martos C, Núñez-Orantos MJ, Martín-Sánchez FJ. Treatment Adequacy of Antibiotics in Severe Sepsis. *J Emerg Med* 2016 (En prensa).
- González-Del Castillo J, Domínguez-Bernal C, Gutiérrez-Martín MC, Núñez-Orantos MJ, Candel FJ, Martín-Sánchez FJ. Effect of the inadequacy of antibiotic therapy in the Emergency Department on hospital stays. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015 Nov 26. pii: S0213-005X(15)00377-8. doi: 10.1016/j.eimc.2015.10.005.
- Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo J. Sepsis en el anciano: ¿están preparados los servicios de urgencias hospitalarios?. *Emergencias*. 2015;27:73-4.
- Almela Quilis A, Millán Soria J, Sorando Serra R, Cano Cano MJ, Llorens Soriano P, Beltrán Sánchez A. Proyecto PIPA: Consenso de recomendaciones y propuestas de mejora para el manejo del paciente anciano con sospecha de infección en los Servicios de Urgencias de la Comunidad Valenciana. *Emergencias* 2015;27:87-94.
- Martínez Ortiz de Zárate M, González Del Castillo J, Julián Jiménez A, Piñera Salmerón P, Llopis Roca F, Guardiola Tey JM, et al. Estudio INFURG-SEMS: epidemiología de las infecciones atendidas en los servicios de urgencias hospitalarios y evolución durante la última década. *Emergencias* 2013;25:368-78.
- González-Castillo J, Cenci C, Rodríguez-Adrada E, Candel FJ, de la Torre-Misiego F, Fernández C, et al. *Staphylococcus aureus* infections and factors associated with resistance to methicillin in a hospital emergency department. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:337-45.
- Monclús Cols E, Nicolás Oejo D, Sánchez Sánchez M, Ortega Romero M. Detección mediante encuesta de las dificultades con las que se encuentra el personal sanitario en la prescripción y administración de antibióticos en la práctica clínica diaria de un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias* 2015;27:50-4.
- Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med*. 2004; 32:1535-41.

9. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol.* 2011;173:676-82.
10. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: Results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005;128:3854-62.
11. González-Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E, et al. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Quimioter* 2014; 27:69-86.
12. Cabré P, Serra-Prat M, Palomera E, Almirall J, Pallares R, Clavé P. Prevalence and prognostic implications of dysphagia in elderly patients with pneumonia. *Age Aging* 2010; 39:39-45.
13. Taylor JK, Flemming GB, Singanayagam A, Hill AT, Chalmers J. Risk factors for aspiration in community-acquired pneumonia: analysis of hospitalized UK cohort. *Am J Med* 2013; 126:995-1001.
14. European Centre for Disease Prevention and Control. Consultado el 15 de Abril de 2016, de http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial_resistance/database/Pages/database.aspx
15. Friedland HD, O'Neal T, Biek D, Eckburg PB, Rank DR, Llorens L, et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil versus vancomycin plus aztreonam in treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2231-6.
16. Llopis Roca F, Ferré Losa C, Juan Pastor A, Martín-Sánchez FJ, Sempere Montes G, Jacob Rodríguez J, et al. Análisis de los resultados de gestión de las unidades de corta estancia españolas según su dependencia funcional. *Emergencias* 2015;27:109-12.
17. Tudela P, Mòdol JM. La saturación en los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias* 2015;27:113-20.
18. File TM JR, Low DE, Eckburg PB, Talbot GH, Friedland HD, Lee J, et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010;51:1395-405.