

**Consideraciones clínicas  
y directivas terapéuticas  
en las enfermedades producidas  
por SAMR-com.**

Dr. Eduardo Savio Larriera, Dr. Julio Medina

Julio 26,2004

## Consideraciones clínicas y directivas terapéuticas en las enfermedades producidas por SAMR-com.

Dr. Eduardo Savio Larriera, Dr. Julio Medina

Julio 26, 2004

*S.aureus* es considerado el principal patógeno responsable habitualmente de infecciones a nivel comunitario y nosocomial (1), tratándose de un agente altamente virulento y con una creciente resistencia a los fármacos antimicrobianos.

El *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina hospitalario (SAMR-hosp) tiene factores de riesgo conocidos para su adquisición, que incluyen la hospitalización o cirugía recientes, residenciales o Hospitales Psiquiátricos, diálisis, y dispositivos vasculares. Sin embargo, se han documentado casos de SAMR en personas de la comunidad, saludables sin los factores de riesgo establecidos para la adquisición de SAMR-hosp.

Son infecciones adquiridas en la comunidad y se les ha llamado infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina comunitario (SAMR-com) (2).

Puede discriminarse las cepas de *S.aureus* según su resistencia a fármacos de esta forma:

SAMR	Resistente a meticilina
VISA	Resistencia intermedia a vancomicina
VRSA	Resistente a vancomicina

En Uruguay no hay hasta el momento actual comunicaciones de infecciones por VISA ni por VRSA.

Durante el 2003 fue cuando más claramente comenzó a percibir el cuerpo médico en Uruguay la aparición de infecciones de piel y partes blandas, producidas por *S.aureus* y originadas en personas no expuestas previamente al medio nosocomial, y en algunos casos emergiendo en núcleos sociales cerrados (cárceles, hospitales psiquiátricos, familias, etc.).

A nivel comunitario *S. aureus* siempre ha sido agente de forunculos, foliculitis, abscesos, hidrosadenitis, piomiositis, celulitis.

La transmisión de *S.aureus* en infecciones cutáneas se da generalmente desde un portador o enfermo a un receptor por contacto directo y eventualmente por objetos contaminados (ropas y otros). Si media una efracción de la barrera cutánea o mucosa

el riesgo de infección será aún mayor. La portación de *S.aureus* puede ser intermitente o permanente, y el portador lo alberga en las fosas nasales o piel.

El problema actual es que hay en nuestro país casos de las entidades nosológicas mencionadas, con evolución tórpida o especialmente grave en algunos casos, pudiendo hacer localizaciones a distancia (neumonía) o evolucionar a la disfunción orgánica múltiple.

Distintos laboratorios nacionales han aislado en muchos de esos casos *S.aureus* meticilino-resistente. Esta cepa de circulación comunitaria, meticilino-resistente, y de especial virulencia, se destaca - como fue mencionado en otro capítulo de esta publicación, por su:

Resistencia a:	Betalactámicos Macrólidos azálidos
Sensibilidad a:	trimetoprim -sulfametoxasol Clindamicina (60-70% fenotipo inducible ) Rifampicina Teicoplanina Linezolid Telitromicina Moxifloxacina Ácido Fusídico Mupirocina Gentamicina (95%)

Un estudio multicéntrico nacional realizado recientemente que incluyó el 85% de todas las unidades de cuidados intensivos del país y que enroló 393 pacientes durante el mes de enero del año 2004 documentó una prevalencia de infecciones nosocomiales del 21% (3), SAMR representó el 16,6 % del total de los aislamientos de bacterias multirresistentes en este multicéntrico nacional; y 1 de cada 3 de estos SAMR adquiridos dentro de las unidades de cuidados intensivos fueron SAMR-com, lo que marca claramente que este patógeno está sustituyendo al SAMR-hosp.

Convencionalmente, *S.aureus* a partir de una puerta de entrada cutánea o mucosa podrá dar una lesión localiza con participación de piel, celular subcutáneo o glándulas anexas (4) Por vía de bacteriemia eventualmente podrá originar focos a distancia: neumonía, meningitis, abscesos viscerales, artritis, osteomielitis, endocarditis, así como manifestaciones sistémicas mediadas por toxinas.

Los procesos que mas frecuentemente condiciona en la experiencia de médicos que atienden a nivel primario, son los forúnculos y las foliculitis. El forúnculo se caracteriza por asentar en un área de piel eritematosa y caliente, ser doloroso y con un importante componente fluxivo. Puede drenar espontáneamente o requerir de drenaje quirúrgico.

En otros casos la infección por SAMR-com se presenta como una celulitis de variable localización, indiferenciable de la producida por *Streptococcus beta hemolitico* del grupo A, factor a considerar en el momento de abordar el tratamiento empírico de esta entidad.

Muchos pacientes han referido, cualquier sea las características de la lesión cutánea, la sensación de haber recibido una picadura de insecto, sin haberse confirmado esa posibilidad. Domina la percepción de un inicio muy brusco, con dolor local y corto tiempo después aparecen los elementos fluxivos.

La gravedad de la lesión por este germen radica básicamente en que de no mediar una antibioticoterapia adecuada y rápidamente instituida puede evolucionarse a formas graves, sistémicas y en oportunidades mortales.

De las lesiones aprendidas a través de comunicaciones formales o informales con colegas que trabajan en diferentes centros asistenciales , y muy especialmente de quienes lo hacen en la comunidad, en julio de 2004 estamos en condiciones de resumir las características de los procesos generados por SAMR-com en la siguiente forma :

#### **CARACTERÍSTICAS DE LAS LESIONES PRODUCIDAS POR SAMR-com**

- ? Lesiones predominando en jóvenes previamente sanos
- ? Inicio brusco
- ? Predisponentes: - efracciones del plano cutáneo
- ? - hacinamiento e higiene inadecuada
- ? Intenso componente fluxivo en forúnculos o lesiones similares
- ? Sensación de picadura de insecto como presunto evento inicial en el punto donde radica la lesión
- ? Frecuencia de recidivas
- ? Potencial severidad con evasión loco-regional y sistémica

#### **RECOMENDACIÓN TERAPEUTICA**

##### **1) Localización en piel y partes blandas (con exclusión de celulitis)**

- ? En casos de forúnculo, foliculitis, absceso, hidrosadenitis y considerando los patrones de sensibilidad y resistencia del germen referido a los antimicrobianos, consideramos que la conducta es:

- 1) Drenaje quirúrgico del proceso en los casos que corresponda la maniobra (absceso, hidrosadenitis), con toma bacteriológica para identificación del germen.

- 2) De no haber elementos de severidad o de infección evadida, se complementará el procedimiento con antibioticoterapia ambulatoria con control clínico en un plazo no superior a 48 hs.
- 3) Iniciar requiera o no drenaje quirúrgico :
  - a) De elección: **trimetoprim-sulfametoxazol**  
1 comprimido de 160/800mgrs cada 12 hs por 7 días
  - b) De segunda línea : **clindamicina**  
300 mgrs v/o cada 8 horas por 7 días

En las cepas aisladas en el Hospital de Clínicas, 70% tienen resistencia a eritromicina y en consecuencia, pueden contar con resistencia inducida a clindamicina. Esto ocurre in vitro, pudiendo la expresión clínica ser mucho más diferida en el tiempo permitiendo la curación del paciente. La ventaja de emplear clindamicina es que da cobertura al *Streptococcus beta hemolitico* del grupo A, de frecuencia también creciente en el medio y agente de procesos clínicamente similares a los inducidos por SAMR-com.

c) **Rifampicina**<sup>i</sup> A pesar de que el perfil de SAMR-com indica sensibilidad a este antibiótico, en nuestra opinión no debe indicarse en esta localización de la infección. En monoterapia condiciona riesgo –aunque bajo- de desarrollo de resistencia ante enterobacterias (5). Indudablemente un uso inadecuado y expandido repercutirá en el tiempo, sobre *M. tuberculosis*, lo cual crearía un problema sanitario mayor.

d) Con respecto al uso de **ciprofloxacina**, se han comunicado niveles variables de resistencia en aislamientos dentro de la ciudad de Montevideo. No se la considera en este momento una droga adecuada para el tratamiento de las estafilococcias, y de tener que emplearla por el hecho de no contar con otro recurso terapéutico se prescribirían 500 mgrs. cada 8 horas. La asociación de ciprofloxacina con rifampicina no necesariamente inhibirá la aparición de resistencia a la primera.

## 2) Celulitis e Infección grave de partes blandas.

Si se trata de una **celulitis**, y sabiendo esta entidad frecuentemente puede ser producida también por *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus beta hemolitico* del grupo A), el cual no es cubierto por trimetopim sulfametoxazol, la recomendación es ingresar al paciente a un ámbito nosocomial y comenzar tratamiento empírico con:

a) Celulitis congestiva sin necrosis ni sepsis:

- ✍ Clindamicina + Penicilina o
- ✍ Clindamicina 600 mgrs i/v c/6 hs + gentamicina 5 mgrs/Kg i/v repartido en tres dosis.

---

<sup>i</sup> Si los abscesos son múltiples o grandes se podría asociar Rifampicina 300 mg v/o cada 8 horas a la Clindamicina o al TMP-SMX .

b) Celulitis, fascitis, miositis necrotizante o sepsis de partes blandas de origen comunitario:

- 1) Penicilina (4 millones i/v cada 4 horas) + Clindamicina (600 mg i/v cada 6 horas) + Amikacina (20 mg /kg/día) o Ciprofloxacina (400 mg i/v cada 8 horas) o Gentamicina (5 mg /Kg/ día)  
Se obtiene cobertura para *S.pyogenes*, SAMR-com y anaerobios y con cualquiera de los terceros, para gram-negativos.  
Se obtendría cobertura para SAMR-com tanto con clindamicina como con ciprofloxacina.
- 2) Piperacilina / Tazobactam (4.5 g i/v cada 6 horas)<sup>ii</sup> + Clindamicina (600 mg i/v cada 6 horas)  
Con el primero se obtiene cobertura para anaerobios, gram-negativos, cocos gram (+), y con la segunda SAMR-com y anaerobios.

Compartimos las directivas del numeral "b", que fueron analizadas en las Jornadas de Infectología Crítica (6).

Insistimos en considerar a *Str.pyogenes* en el posible diferencial de las lesiones de piel y partes blandas que estamos considerando, ya que el tratamiento electivo con trimetoprim sulfametoxazol para SAMR-com no es eficaz para streptococcus y, por lo tanto, puede obligar a una cobertura doble o a un control clínico muy estrecho para descartar una auténtica infección por *S.Pyogenes*.

*S. pyogenes* es también agente de impétigo, piodermitis, lesiones erisipelatoides, y muy fácilmente transmisible de persona a persona por contacto directo. Este último aspecto epidemiológico hace que, al igual que las infecciones por SMAR-com, predomine en brotes a nivel de comunidades cerradas. Los *streptococcus* del grupo A están siendo conceptualizados como agentes de infecciones invasivas, definiéndose como tales (7) a aquellas con aislamiento del agente desde un sitio normalmente estéril (sangre, por ejemplo) o de un sitio no estéril si cursa concomitantemente con fascitis necrotizante o síndrome de shock tóxico.

Con referencia a **vancomicina**, algunos grupos nacionales en acuerdo con su realidad epidemiológica y disponibilidad la emplean en este momento epidemiológico en sus planes empíricos. Obviamente su uso debe ser-al igual que todo antibiótico- restringido para evitar la emergencia de resistencia de otros patógenos. Con germen aislado, si hay indicación deberá usarse en sustitución potencial del plan empírico. Pensamos que se debería desestimar su indicación empírica para pacientes con infecciones graves de la comunidad donde se sospecha SAMR-com dado que el perfil de resistencia actual indica 100 % de Sensibilidad para TMP-SMX y para Clindamicina (en las cepas de SAMR-com aislados de procesos comunitarios) Sin embargo habrá que estar atento en el futuro a la emergencia de resistencia dado que en este momento hay 14.6% de resistencia a Clindamicina de las cepas de SAMR-com aislados de procesos

---

<sup>ii</sup> Piperacilina / Tazobactam (también se puede usar en infusión continua, 13.5 gramos día previa dosis carga de 2.5 gramos i/v)

hospitalarios (8) lo que marca la rapidez con que este patógeno esta desarrollando resistencia.

### 3) Sospecha de infección sistémica por SAMR-com

Si el paciente se presenta en un servicio de consulta externa o de emergencia con elementos de disfunción multiorgánica desde piel-parte blanda, confirmada o sospechada, debe ingresar para tratamiento fisiopatológico y antibioticoterapia intravenosa. El plan antibiótico recomendado es similar al considerado en el numeral 2b.

Se sospechará SAMR-com en este momento epidemiológico en nuestro medio frente a casos de neumonía necrotizante adquirida en la comunidad, infección ósea con antecedentes de foco cutáneo.

Cuando el paciente consulta por una neumonía necrotizante, intrínsecamente se asocia el concepto de alta mortalidad. Se ha llegado al consenso (6) que si se asiste una neumonía bilateral de la comunidad en un paciente joven o con una sepsis respiratoria, se asocie o no a lesiones en la piel se debería realizar una terapéutica empírica que cubra además de los microorganismos clásicos comunitarios al SAMR-com.

#### Proponemos:

- A) Betalactámico asociado a inhibidor de Betalactamasas (como ampicilina-sulbactam 1.5 gramos i/v cada 6 horas o amoxicilina-sulbactam 1.5 gramos i/v cada 8 horas) más clindamicina 600 mg i/v cada 6 horas . Se da cobertura de *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *M.Catharralis* y SAMR-com.
- B) Betalactámico asociado a inhibidor de Betalactamasas más trimetropim-sulfametoxazol.(10 a 15 mg /kg/ día de TMP)

Como alternativa al betalactámico asociado a inhibidor de betalactamasas puede emplearse ceftriaxona, cuya limitante es, de por sí, la inducción de betalactamasas.

### TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Con el microorganismo aislado, si el paciente está grave- se podrá indicar uno de estos planes:

- 1) Clindamicina 600 mg i/v cada 6 horas+ trimetropim-sulfametoxazol (10 a 15 mg/kg/día de TMP) (el fundamento de hacer biterapia es que aún no sabemos los resultados en cuanto curación y sobrevida que tienen los distintos planes antimicrobianos)
- 2) Clindamicina 600 mg i/v cada 6 horas + Rifampicina 300 mg cada 8 horas
- 3) Vancomicina 500 mg i/v cada 6 horas + Rifampicina 300 mg cada 8 horas

El uso de clindamicina para el tratamiento del SAMR-com que es resistente a eritromicina puede determinar la aparición de resistencia a la clindamicina durante el tratamiento por mecanismos de resistencia vinculados.

Diferentes autores (9, 10, 11) plantean la efectividad de clindamicina como tratamiento antimicrobiano pero advierten sobre el riesgo de las cepas de SAMR-com sensibles a clindamicina y resistentes a eritromicina por la posibilidad de resistencia inducible durante el tratamiento y la posterior falla terapéutica. Esta resistencia inducible estaría dada por la presencia de el macrolide-lincosamide-streptogramin inducible (el iMLS)

Por lo tanto los clínicos debemos estar informados por el laboratorio de microbiología sobre las cepas de SAMR-com que tienen resistencia inducible, dado que si el paciente tiene una mala evolución o una recaída terapéutica una de las explicaciones es la adquisición de resistencia durante el tratamiento.

En todos los casos de infección por SAMR-com deben extremarse las medidas de higiene con

- o mantenimiento de uñas cortas y evitar rascado.
- o baños con abundante agua jabonosa , y en caso de recidivas, emplear para el baño diario gel de clorexhidina al 0.3%

**4) Infecciones Intra-hospitalarias:** Se debe evaluar en forma permanente e individual la posibilidad de incluir en el plan antibiótico empírico un antimicrobiano eficaz contra SAMR-com, tanto para las neumonías nosocomiales, infecciones por catéter, bacteriemias o infecciones de partes blandas post-quirúrgicas. En este momento dado la creciente resistencia de SAMR-com a la clindamicina (14.9% de las cepas aisladas a nivel hospitalario) (8) se deberá evaluar frente a una infección grave nosocomial en la que se sospeche *Staphylococcus* un plan empírico que incluya Vancomicina hasta obtener la sensibilidad.

El nuevo Código Nacional sobre Enfermedades y Eventos Sanitarios de Notificación Obligatoria (12) emergente del decreto N° 64/004 que engloba a enfermedades transmisibles y no transmisibles, vigente desde febrero de 2004, indica que la Resistencia Antimicrobiana es un evento de notificación al Departamento de Laboratorios de Salud Pública. El cumplimiento por parte de los laboratorios en lo que hace a esta notificación, permitirá en los próximos meses conocer la prevalencia en Uruguay de este nuevo fenómeno de infecciones de piel y partes blandas producidas por *Sthap.aureus* meticilino-resistente de origen comunitario.



### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Bearman, G.; Edmond, M. *Staphylococcus aureus*. In : Wenzel, rewer,Butzler ed. "A Guide to Infection Control in the Hospital ". 3<sup>rd</sup>.ed. ISID. Chap. 38, pp: 204-208 Boston, 2004.
- 2) Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, Groom AV, Steward CD, Johnson SK, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996–1998. Clin Infect Dis 2001; 33: 990–6.
- 3) Correa H, Albornoz H, Medina J, Limongi G, Nadales P y grupo de estudio-multicéntrico. Simposio INBARCI (Infecciones Nosocomiales y bacterias resistentes en Cuidado Intensivo), V Jornadas Internacionales de Medicina Intensiva Infectología y Sepsis. Marzo 2004, Montevideo, Uruguay.
- 4) E.Savio. Estafilococcias. En: A.Braselli, H.Purtscher. E.Savio. "Enfermedades Infecciosas" Tomo I. Oficina del Libro,AEM. 1a.ed. Cap.VIII, pp: 148-160. Montevideo, 1993.
- 5) Cunha,B.A. Antibiotic essentials. Physicianss Press Editors . New York, 2002.
- 6) Correa H. Empleo de antimicrobianos empíricos en infecciones graves y sepsis. V Jornadas Internacionales de Medicina Intensiva Infectología y Sepsis. Marzo 2004, Montevideo, Uruguay.
- 7) Otrowsky, B. "Streptococcus pyogenes (Group A Streptococcus Infections).". In: Wenzel , Brewer,Butzler ed. " A Guide Infection Control in the Hospital" 3<sup>rd</sup>.edISID. Chapter 37, pp.128-203 Boston, 2004
- 8) Pedreira W. Comunicación personal. Ateneo Inter-clínico. 2 de Julio 2004.
- 9) 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 Nov 1; 37(9):1257-60. Epub 2003 Oct 03.
- 10) Marcinak JF, Frank AL. Treatment of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. Curr Opin Infect Dis. 2003 Jun; 16(3):265-9.
- 11) Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, Tjhio JT, Kelkar S, Schreckenberger PC, Quinn JP. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2002 Jun; 21(6):530-4.
- 12) Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud .División Salud de la Población. "Código Nacional Sobre Enfermedades y Eventos Sanitarios de Notificación Obligatoria". Montevideo, junio 2004.