

INTRODUCCION

DANIEL STAMBOULIAN

*Profesor Adjunto de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Buenos Aires
Presidente de la Fundación del Centro de Estudios Infecciónológicos (FUNCEI)*

El estafilococo constituye un patógeno importante y prevalente en las infecciones hospitalarias y extrahospitalarias. Dentro del gran número de estafilococos que existen, solo tres están asociados a infecciones y enfermedades que afectan a humanos: *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* y *S. saprophyticus*.

Estos microorganismos habitualmente colonizan piel y mucosas. La mayoría de las personas están colonizadas por *S. epidermidis*, y entre un 10 y un 40% son portadoras permanentes de *S. aureus*, hecho que se observa con mayor frecuencia en diabéticos, gerontes, dializados y pacientes hospitalizados.

El *S. aureus* produce distintos tipos de infecciones entre las que se destacan las superficiales, como la forunculosis y las infecciones de heridas, y las profundas, como la osteomielitis, artritis, endocarditis y supuraciones pulmonares, entre otras. A través de sus toxinas también es responsable del síndrome de piel escaldada, *shock* tóxico y gastroenteritis.

El *S. epidermidis* se asocia a infecciones relacionadas con catéteres, prótesis y materiales de osteosíntesis. El *S. saprophyticus* se observa como responsable de infección urinaria, especialmente en mujeres.

La resistencia de estos microorganismos a los antimicrobianos es un problema que comienza en la década de los cincuenta, cuando aparecen, en forma creciente, las cepas productoras de betalactamasas y resistentes a la penicilina. Ello obliga al uso de meticilina y otras drogas relacionadas, como las cefalosporinas, para el tratamiento de estas infecciones.

En los últimos quince años, se ha agudizado esta dificultad, porque se han incrementado los *Staphylococcus* meticilino-resistentes (SMR) que son, en general, multirresistentes. Esta realidad nos crea la necesidad de recurrir a los glucopéptidos, cuyo primer representante y más conocido es la vancomicina (V). Posteriormente aparece la teicoplanina (T) que nos abre la posibilidad de contar con otro glucopéptido que, por sus características farmacocinéticas y prolongada vida media, representa una alternativa válida y atractiva para el manejo de estas infecciones.

En esta publicación, ofrecemos una **guía elaborada por un grupo multidisciplinario** integrado por traumatólogos, infectólogos y microbiólogos, que brinda orientación para el manejo de las infecciones osteoarticulares causadas por SMR, y nuestra experiencia y actualización sobre el **rol de la T en las infecciones estafilocócicas**. Uno de sus mayores méritos radica en la revisión de la literatura y en el análisis de la experiencia obtenida en el país durante la última década. Su objetivo es brindar, al médico que atiende este tipo de problemas, la posibilidad de tomar decisiones apropiadas, mejorar la calidad de la atención de los pacientes, optimizar las prácticas que se aplican y su costo-efectividad, y servir como una herramienta educativa.

Para ello se confeccionaron normas que permiten el empleo racional de los métodos de diagnóstico y la aplicación de nuevas estrategias frente a patologías tan complejas.

Respecto a la presentación del **rol de la T en las infecciones estafilocócicas**, ofrecemos información sobre las características más salientes de este antimicrobiano, la prevalencia y características bacteriológicas de los SMR, la farmacocinética y espectro de la T, la experiencia clínica en pediatría y en adultos, su empleo en la profilaxis quirúrgica y, finalmente, algunas nuevas modalidades terapéuticas que permiten obtener mayor eficacia y beneficios con el uso de esta droga.

El Dr. Marcelo Marín nos muestra que en nuestro medio los *Staphylococcus aureus* metililino-resistentes (SAMR) registran una prevalencia de aproximadamente el 50% en los últimos años. Su resistencia varía geográficamente, y es mayor en el ámbito hospitalario, sobre todo en las áreas de cuidados intensivos. Otra característica de estas cepas es su multiresistencia y el problema, en algunos lugares del mundo, de la aparición de cepas con disminución de la sensibilidad a los glucopéptidos. En 1996 se reportó desde Japón el primer *S. aureus* aislado de muestras clínicas con reducción en la sensibilidad a V (CIM = 8 mg/mL). Posteriormente se aislaron cepas con sensibilidad intermedia a V (VISA) en diferentes países. En julio de 2002 el CDC (Centro de Control de Enfermedades) de los EE.UU. describe en el MMWR (julio 5, 2002;51(26):565-7) el primer caso de infección causada por una cepa de *S. aureus* resistente a la V (CIM > 32 mg/mL) en un paciente diabético y en diálisis por insuficiencia renal crónica. La aparición de esta resistencia nos obliga a extremar los métodos de vigilancia y prevención para evitar la transmisión intrahospitalaria de estas cepas.

El análisis de las **características farmacocinéticas y espectro antimicrobiano de la T** que se revisa en esta publicación nos permite conocer la droga y explorar sus posibles ventajas dentro del grupo de los glucopéptidos. Es evidente que su vida media prolongada (> 100 horas), la administración IM o EV en bolo una vez al día o en forma trisemanal, y la menor toxicidad en relación con la V son cualidades muy sólidas de este fármaco.

El grupo de los doctores Roberto Debbag, Hugo Paganini y colaboradores, del Hospital de Pediatría Prof. Dr. J. P. Garrahan, nos presenta una experiencia líder en Latinoamérica para el tratamiento ambulatorio de infecciones severas por estafilococos y otras bacterias grampositivas resistentes en pediatría, en una experiencia que incluyó a 171 pacientes tratados con T. La atención de estos niños se realizó a través del Programa TAIS (Tratamiento Ambulatorio de Infecciones Severas) con la modalidad de centro de atención ambulatoria que funciona en el Hospital Garrahan desde diciembre de 1995. Los antibióticos más utilizados que permitieron la implementación de este programa, debido a las características farmacocinéticas y espectro antimicrobiano, fueron la ceftriaxona (CRO) y la T. Las infecciones más frecuentes fueron las asociadas a catéteres, osteomielitis crónica, herida quirúrgica, bacteriemia y celulitis periorbitaria. La curación o mejoría de más del 90% de los niños, los bajos efectos adversos (6%) y la reducción en los costos obtenida por el alta precoz y/o el manejo ambulatorio destacan la T como un antibiótico muy útil en el tratamiento de infecciones severas en pediatría.

La Dra. Claudia Pensotti y sus colaboradores resumen nuestra experiencia en 89 episodios de infecciones osteoarticulares de pacientes adultos, y realizan una evaluación farmacoeconómica de la droga. Además, se efectúa una revisión de la bibliografía sobre el tema, que permite mostrar cifras de curación o mejoría comparables a las nuestras, y la **posibilidad del uso trisemanal de T con la misma eficacia que la lograda con su administración diaria**. También se señala en este trabajo la importancia del **tratamiento quirúrgico adecuado** en el manejo de las infecciones osteoarticulares como complemento del tratamiento clínico, a fin de mejorar los resultados.

En relación con el **análisis farmacoeconómico**, se demuestra que en el costo de un tratamiento el factor más importante es el costo de la internación. A principios de la década de los ochenta, el costo de la droga era considerado como muy importante dentro del costo de los tratamientos sin tener en cuenta

otros gastos. Posteriormente, y a raíz del desarrollo de la farmacoeconomía como disciplina, comenzó a considerarse la droga como un componente más del gasto, no como un único determinante del presupuesto utilizado en el manejo del paciente.

En el análisis de estos costos es importante tener en cuenta, por ejemplo, que una droga que se infunde lentamente cuesta el doble que la que se aplica en bolo, y el costo total de las drogas que se administran una vez por día es significativamente menor que el de las que requieren administración frecuente. Otros elementos evaluados en el análisis farmacoeconómico son los **costos indirectos** que se refieren a la pérdida de días de trabajo y productividad, y los **costos intangibles**, difíciles de cuantificar, relacionados con situaciones como el dolor, el sufrimiento por la enfermedad y la muerte.

La terapia ambulatoria, en síntesis, reduce en un 40 a un 50% el costo del manejo de las infecciones que habitualmente requieren internación.

En nuestra experiencia, el ahorro por el uso de T en 89 episodios de infecciones osteoarticulares fue de 897 días /cama (2269 dólares por paciente).

En cuanto a la **profilaxis antibiótica**, el Dr. Francisco Nacinovich presenta las indicaciones de T, principalmente en situaciones quirúrgicas. Actualmente está bien documentado que la profilaxis antibiótica reduce significativamente la incidencia de infecciones posquirúrgicas en todas las cirugías. Como la profilaxis antibiótica debe ser indicada en relación con los probables patógenos, los glucopéptidos son considerados como una adecuada alternativa de las cefalosporinas en cirugías limpias traumatológicas, cardiovasculares y/o neurológicas donde se utilicen prótesis o materiales de osteosíntesis. Ello se debe a la elevada frecuencia de infecciones por *S. aureus* y *S. epidermidis* meticilino-resistentes en estas cirugías. De los dos glucopéptidos disponibles, la T es preferible a la V para la profilaxis perioperatoria por su excelente penetración tisular, menor toxicidad, y particularmente por su vida media prolongada, lo que permite administrarla en una dosis sola preoperatoria.

También es muy interesante la **profilaxis regional con T** en la colocación de prótesis de rodilla. En estos casos, la infusión de 400 mg de T diluidos en 100 cm³ de solución fisiológica, por alguna vena del pie de la pierna que va a ser operada resulta muy útil. En una experiencia de Fausto de Lalla y colaboradores (*Antimicrob Agents Chemother* 2000 Feb;44(2):316-9), sobre 205 prótesis implantadas y con un seguimiento de dos a ocho años, no se registró ninguna infección de prótesis y solo una infección de herida. Ninguno de los pacientes experimentó efectos adversos locales o sistémicos.

Respecto de la **profilaxis de endocarditis infecciosa**, la T resulta muy atractiva para pacientes alérgicos a betalactámicos y de alto riesgo. En estos casos, se administran 400 mg dentro de las dos horas previas al procedimiento.

En resumen, el análisis de este tema muestra la utilidad de la T en la cirugía traumatológica y cardiovascular, especialmente cuando se emplean prótesis o material de osteosíntesis, por su actividad frente a SMR. A diferencia de la V, es de muy fácil aplicación IM o EV por bolo en la inducción anestésica.

Finalmente, y en relación con algunas nuevas modalidades terapéuticas en el uso de la T, la Dra. Edith Carbone destaca: la **administración trisemanal**, la **asociación con otros antimicrobianos**, y el **tratamiento supresivo prolongado**.

La **administración trisemanal** se aplica, en general, al tratamiento de las infecciones osteoarticulares que requieren cursos prolongados. En estos casos, después de la dosis de ataque de 6 mg/k/día durante los primeros cuatro a siete días, se continúa con una dosis de mantenimiento de 12 mg/k trisemanal a partir del quinto día. La dosis máxima no debe ser mayor de 800 mg/día. Los trabajos con este esquema y nuestra experiencia nos muestran que no hay diferencias en los efectos adversos y efectividad entre los regímenes de una vez por día o trisemanal. La administración puede hacerse por vía IM o EV por bolo. Esta modalidad favorece el manejo ambulatorio de los pacientes y permite obtener un ahorro marcado en los tratamientos.

La **asociación con otros antimicrobianos** es preferible siempre que sea posible, dado que la actividad bactericida y erradicación microbiológica mejoran sustancialmente. Este hecho se ha documentado en trabajos experimentales *in vitro* y clínicos combinando la T con otros antimicrobianos como rifampicina, quinolonas o gentamicina frente a infecciones estafilocócicas.

También se ha estudiado la combinación de los glucopéptidos con betalactámicos y se ha demostrado sinergia al combinar T con cefpiroma o cefepima.

El **tratamiento supresivo prolongado** es una nueva modalidad muy útil para el control de las infecciones asociadas a prótesis que, por situaciones técnicas o condiciones del paciente, no puede ser removida. Este tratamiento consiste en la administración de antibióticos en dosis menores e intervalos mayores que los convencionales. El objetivo es suprimir o controlar los síntomas de infección, y se aplica siempre que el implante en cuestión funcione adecuadamente. La duración del tratamiento supresivo no está claramente definida en la literatura, aunque habitualmente se realiza durante seis a doce meses.

En resumen, consideramos que el material de este suplemento proporciona una guía útil para el diagnóstico y tratamiento de infecciones complejas como son las osteoarticulares asociadas a SMR y, por otra parte, muestra las características de un antibiótico tan eficaz como la T para el manejo de estas infecciones.