

Autor: Dra. Camila Domizi.
Medica Residente 2do. Año.
Sanatorio San Carlos

Enfermedad actual:

Paciente de 17 años, consulta por cuadro de 72 hs de evolución caracterizado por fiebre mayor a 38°, asociado a tos productiva no efectiva y disnea CF II/III. Realizó tratamiento antibiótico empírico a probable foco faringoamigdalitis con Amoxicilina-Ac. Clavulánico por 10 días, indicados en ámbito pre hospitalario.

Antecedentes personales:

- Oriundo de Buenos Aires, actualmente en viaje de egresados en la ciudad de Bariloche, Río Negro, Argentina.
- Sin patologías preexistentes.
- Niega hábitos tóxicos.
- Inmunización completa para SARS-CoV 2.

Antecedentes familiares:

- Padre: vivo, sano.
- Madre: viva, sana.

Examen físico:

Impresión general: paciente vigil, orientado en tiempo, espacio y persona, en regular estado general, impresiona disneico, con habla entrecortada.

Signos vitales: TA: 145/81 mmHg. FC: 119 lpm. FR: 26 rpm. T: 36.7° C. Sat. O2: 92% (FiO2 0.21).

Cabeza y cuello: normocéfalo. Pupilas isocóricas, reactivas. Puntos sinusales indoloros. Fosas nasales permeables, sin secreción ni epistaxis. Mucosas húmedas, lengua central y móvil, orofaringe sin lesiones. Cuello cilíndrico, simétrico, sin adenopatías.

Tórax: diámetro antero-posterior conservado. Columna sonora, indolora y sin desviaciones. Puño percusión negativa bilateral.

Aparato cardiovascular: R1-R2 normofonéticos. Ritmo regular. No se auscultan soplos. Sin R3-R4.

Aparato respiratorio: respiración costo-abdominal sin tiraje. Vibraciones vocales conservadas. Sonoridad y excursión de bases disminuida. Murmullo vesicular disminuido en ambas bases, con rales crepitantes en fin de inspiración en ambos campos medios y basales.

Abdomen: Ruidos hidroaéreos positivos. Blando, depresible, indoloro, sin defensa ni descompresión. No palpo hepatomegalia ni esplenomegalia. Timpanismo conservado.

Miembros: tono, trefismo, temperatura, sensibilidad y pulsos conservados. No se palpan adenopatías.

Neurológico: funciones superiores conservadas. Nomina, repite y comprende órdenes simples y complejas. Pares craneales conservados. Signos meníngeos negativos. Sensibilidad táctil y motilidad activa conservadas. Respuesta plantar indiferente bilateral. Marcha y equilibrio conservados.

Genitales: sin lesiones ni secreciones.

Piel y faneras: sin signos de deshidratación ni lesiones cutáneo-mucosas.

Exámenes complementarios:

LABORATORIO	Día 0	Día 5	Día 10
Hemoglobina (g/dl)	14.7	13.3	12.4
Hematocrito (%)	42%	39%	36%
Leucocitos (cél/mm ³)	13730 N 80%	11090 N 63%	13440 N78%
Plaquetas (cél/mm ³)	189000	228000	323000
Glicemia (mg/dl)	136	102	137
Uremia (mg/dl)	36	21	21
Creatininemia (mg/dl)	0.81	0.79	0.81
Bilirrubina total (mg/dl)	0.3	0.3	-
GOT (UI/l)	15	23	-
GPT (UI/l)	19	35	-
Fosfatasa alcalina (UI/l)	54	53	-
Natremia (mEq/l)	138	137	135
Potasemia (mEq/l)	3.67	3.75	3.96
Cloremia (mEq/l)	90	99	95
PCR (mg/L)	135	100	88
TP (segundos)	78%	77%	-
KPTT (segundos)	40	-	-

pH	7.39	-	7.38
pCO2 (mmHg)	37	-	30
pO2 (mmHg)	66	-	72
EB (mEq/l)	-4	-	4
HCO3 (mEq/l)	19	-	17
SpO2 (%)	95	-	96%
Ácido Láctico (mmol/l)	1.70	-	-

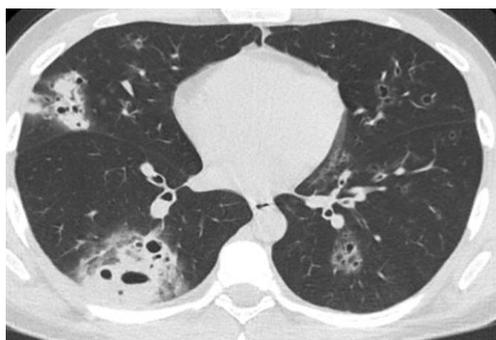
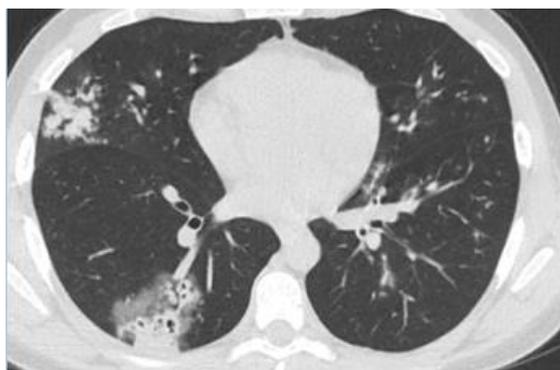
- **Electrocardiograma (día 0):** ritmo sinusal, regular, FC 100 latidos/minuto, PR 0.12 seg., QRS 0.08 seg., QT 0.32 seg., ST isoeléctrico, sin signos de isquemia aguda. AQRS +10°.
- **Radiografía de tórax frente y perfil (día 0):** índice cardiorácico conservado. En proyección de lóbulo superior derecho se identifican múltiples radiopacidades de aspecto nodular de distribución difusa, en probable relación a ocupación del espacio alveolar. Así también se mencionan imágenes de similares características en parénquima pulmonar izquierdo.
- Hisopados negativos para SARS-CoV 2 - PCR (día 0) e Influenza A
- Hisopado para Influenza B (+) positivo
- Serología y antígeno p24 para HIV (día 2): no reactivos.
- Hemocultivos automatizados 2 muestras de 10 ml: negativos.
- Baciloscopia para BAAR 3 muestras: negativas.
- Cultivo de esputo (Día 1): SAMR-AC.
- Tomografía axial de tórax de alta resolución (día 0): se adjunta imágenes.

Evolución:

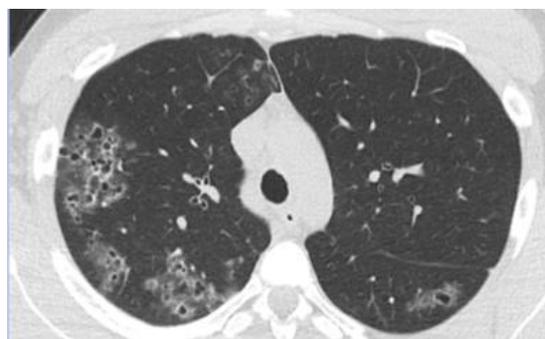
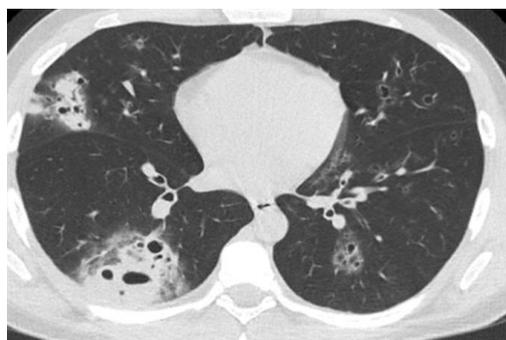
A su ingreso, por presentar insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica ingresa a Unidad de Cuidados Intensivos, para realizar oxigenoterapia con cánula nasal y control multiparamétrico. Se realiza tomografía de tórax en la cual se evidencia áreas de consolidación pulmonar cavitadas, que muestran opacidad en vidrio esmerilado adyacente, ubicadas en ambos lóbulos inferiores, siendo más significativas en segmento apical y

posterior del lóbulo inferior derecho. Se asocian a engrosamiento del intersticio peribronquial con infiltrados centroacinares como expresión de patología de la pequeña vía aérea que adquieren características de patrón de "**árbol en brote**", algunas de ellas con tendencia a la coalescencia y consolidación y otras conformando imágenes pseudonodulares. Se interpreta como neumonía bilateral adquirida en la comunidad, con un score PSI/PORT de 27 puntos, CURB 65 0.

Por sospecha de etiología infecciosa se realizan hisopados para SARS-CoV2 (no detectable), influenza tipo B positivo, se toman hemocultivos, baciloscopia, muestra de esputo y se inicia tratamiento antibiótico empírico con ampicilina/sulbactam + claritromicina + vancomicina y tratamiento antiviral con oseltamivir.



En el 4to. Día de internación, continuaba persistentemente febril, agrega hemoptisis y se recibe rescate de SAMR-AC en cultivo de esputo. Se suspende ampicilina/sulbactam y claritromicina, continúa con vancomicina y oseltamivir. Se solicita nueva TAC de tórax que evidencia evolución de las áreas de infiltrados centroacinares con tendencia a la confluencia con signos de consolidación a múltiples imágenes cavitadas a predominio de ambos lóbulos superiores. aumento de tamaño y extensión del sector de consolidación cavitado ubicado en segmento apical y posterior del lóbulo inferior derecho, que muestra nivel líquido. aumento de tamaño.



Al 6to. día no presentaba mejoría clínica, aumentándose a dosis máxima de vancomicina 1.5 g c/8hs y se agrega al esquema antibiótico Clindamicina 600 mg c/6hs EV. En los días posteriores evoluciona favorablemente, con buena respuesta clínico-terapéutica, afebril, sin requerimiento de O2 suplementario, por lo cual al décimo día se le indica el alta sanatorial para completar 14 días de tratamiento antibiótico con trimetoprima-sulfametoxazol .

Comentario:

En Argentina, según los datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la incidencia global de NAC es de 1.26 por 1000 habitantes. Los principales agentes etiologicos en el adulto son el *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y los virus. Es importante destacar que durante los últimos años se ha observado un aumento en la relevancia nivel mundial del del SAMR de la comunidad (SAMR-AC), inicialmente como causa de infecciones cutáneas y posteriormente de neumonía necrotizante.

En un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional realizado en el Hospital F.J. Muñoz-Buenos Aires en unidad de cuidados intensivos en el periodo de 2006 al 2012, el cual se dividió en 3 periodos (2006-2007, 2008-2009 y 2010-2012) se pudo observar las modificaciones de la distribución de etiologías a lo largo del periodo de estudio. En todos los períodos el *Streptococcus pneumoniae* continuó siendo la causa más frecuente.

El SAMR-AC pasó de ser la 5ta causa (3,7%) en el primer periodo a la segunda en el último (18, 4%).

Es un frecuente colonizador de piel y mucosas (nariz, axila y periné) y los portadores nasales varían del 10 al 40 %.

La resistencia a Meticilina es mediada por PBP-2a, una proteína de unión a penicilina codificada por el gen *mecA* que permite que el organismo crezca y se divida en presencia de meticilina y otros antibióticos Beta Lactámicos. Otro gen codifica una proteína denominada Leucocidina de Pantón-Valentine (LPV), que es una citotoxina con la capacidad para destruir leucocitos, producir necrosis tisular y está asociada a la Neumonía Necrotizante.

Características clínicas, de NAC por SAMR:

- Compromiso radiológico bilateral.
- Infiltrados cavitarios o necrosis.
- Derrame pleural de instauración rápida.
- Hemoptisis.
- Influenza.
- Neutropenia.
- Infección por HIV.
- Rash eritematoso cutáneo.
- Pústulas, forúnculos recientes o concomitantes.
- Infección de partes blandas, recientes o concomitantes.
- Pacientes jóvenes sanos previamente.
- Neumonía grave durante los meses de verano.
- Usuarios de drogas endovenosas.

La neumonía por SAMR-AC afecta generalmente a individuos jóvenes y previamente sanos. La presentación clínica es usualmente la de una neumonía grave, con fiebre elevada, hipotensión y hemoptisis, seguida por una rápida progresión a shock séptico, con necesidad de soporte ventilatorio. Una proporción importante de los pacientes presenta infiltrados multilobares bilaterales y/o cavitación en los estudios por imágenes, lo cual se correlaciona con el examen patológico que habitualmente revela una neumonía necrotizante hemorrágica con elevados recuentos bacterianos.

En todo paciente con NAC que requiere ser internado, ó en aquellos con NAC grave que tenga criterios de cuidados en terapia intensiva se debería realizar cultivos de sangre y

esputo en el paciente que expectora. Si requiere asistencia mecánica ventilatoria se debería realizar aspirado de secreción traqueal, test para detección de Influenza (en períodos de epidemia), y en caso de derrame pleural obtener cultivo del mismo.

TRATAMIENTO

- Vancomicina como monoterapia.
- Alternativas a vancomicina.
- Uso de combinaciones.

1. Vancomicina como monoterapia:

En las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para el manejo de las infecciones por SAMR se sugiere el uso de vancomicina como terapia de elección en el caso de bacteriemias, tanto complicada como no complicada. Del mismo modo, es una de las drogas recomendadas en pacientes con neumonía por SAMR. Sin embargo presenta algunas limitaciones, como: pobre penetración al tejido pulmonar, falta de actividad intracelular y en microorganismos que crecen en el interior de biofilm, efecto bactericida lento, falta de interferencia con la producción de toxinas y escasa actividad contra aislamientos heteroresistentes o con resistencia intermedia.

La optimización de la farmacocinética podría incrementar su eficacia por lo que se recomienda realizar dosis de carga de 25-30 mg/kg a pasar en 2 horas, seguido de una dosis de mantenimiento de 15-20 mg/kg cada 12 horas. Es conveniente monitorizar los niveles plasmáticos en valle, luego de la administración de la 4° o 5° dosis, considerándose como niveles adecuados de vancocinemia 15-20 mg/mL. Hay que tener en cuenta que lograr estos niveles de vancocinemia aumentan el riesgo de nefrotoxicidad. El uso de vancomicina en goteo continuo no ha demostrado ser beneficioso. Sin embargo, ningún otro esquema antibiótico en monoterapia ha demostrado superioridad con respecto a la vancomicina.

2. Alternativas a vancomicina:

Existen otras drogas que pueden ser consideradas como alternativas útiles para el tratamiento de infecciones invasivas por SAMR cuando la CIM para vancomicina es superior a 1 mg/mL, en donde se asocia a mayor fallo terapéutico.

- **Daptomicina:** Es un lipopéptido cíclico que puede ser una alternativa eficaz en pacientes con bacteriemia por SAMR con CIM para vancomicina superior a 1 mg/mL o en pacientes con endocarditis. Sin embargo, algunos trabajos han demostrado que la daptomicina es inactivada por el surfactante pulmonar, por lo que no sería una droga apropiada para el tratamiento de neumonías necrotizantes causadas por SAMR-AC. Debe considerarse que puede aparecer resistencia a daptomicina intratratamiento, e incluso la posibilidad de resistencia en sujetos que nunca han recibido daptomicina.
- **Linezolid:** En un meta-análisis recientemente publicado, en el que se incluyeron 13 estudios clínicos con 3.863 pacientes con infecciones por SAMR se observó que linezolid fue más efectivo que vancomicina en el tratamiento de pacientes con infección de partes blandas o estructuras relacionadas, pero no fue superior en el manejo de sujetos con bacteriemia o neumonía, en términos de curación clínica.
- **Tigeciclina:** Es un derivado de la minociclina, activo frente SAMR, Enterococcus Faecium resistente a vancomicina y bacilos gram negativos que producen β -lactamasa de espectro extendido. Presenta alto volumen de distribución y concentración en tejidos con rápido descenso de los valores séricos luego de la administración endovenosa. Tiene actividad

bacteriostática. Por lo mencionado debe evitarse su uso como monoterapia en pacientes con infecciones graves con bacteriemia.

3. Uso de combinaciones:

Es frecuente el uso de combinaciones con el argumento de mejorar la concentración tisular y la penetración intracelular, reducir la producción de toxinas u obtener efectos sinérgicos entre los diferentes antibióticos.

- **Clindamicina:** Es un agente bacteriostático por lo que no se recomienda en bacteriemias o endocarditis. Tiene como principal desventaja la intolerancia digestiva (aunque no parece ser tan frecuente como se reportaba clásicamente) y la potencial inducción de emergencia de infecciones por *Clostridium difficile*. Presenta como potencial ventaja que suprime, al menos in vitro, la producción de la toxina de Pantón Valantine y de otros factores de virulencia del *Staphylococcus aureus*.

- **Trimetoprima sulfametoxazol (TMP/SMX):** Estudios in vitro han demostrado una rápida acción bactericida frente al *Staphylococcus aureus*. Las ventajas farmacocinéticas son: posología cada 12 hs, utilización por vía endovenosa y la posibilidad de administración por vía oral, además de su bajo costo. Presenta buena tolerancia y buen nivel de sensibilidad. En lesiones purulentas podría perder eficacia debido a la liberación masiva al medio de timidina, que antagoniza la acción de los inhibidores de folato. En pacientes añosos y/o con insuficiencia renal crónica se debe utilizar con precaución, por el riesgo de hiperkalemia, particularmente si reciben inhibidores del sistema renina-angiotensina, y no está recomendada en mujeres embarazadas en el tercer trimestre.

- **Tetraciclinas de acción prolongada (Minociclina y Doxiciclina):** Mantienen un buen perfil de sensibilidad en nuestro país (100 % en los estudios conducidos por SADI). Sin embargo, estas drogas no están disponibles para administración parenteral y no deben ser utilizadas en embarazadas o mujeres durante la lactancia.

- **Quinolonas (Levofloxacin y Moxifloxacin):** Presentan excelente biodisponibilidad oral, buenos perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos, y buena tolerancia. En estudios clínicos se ha observado un excelente perfil de susceptibilidad frente al SAMR-AC. Algunos datos in vitro sugieren incluso la existencia de cierto grado de sinergia entre vancomicina y levofloxacin o moxifloxacin. Pero el empleo de fluoroquinolonas se ha asociado con el desarrollo de resistencia no solo a este grupo sino a otros grupos de antibióticos (enterobacterias portadoras de betalactamasas de espectro extendido).

- **Rifampicina:** No debe utilizarse nunca como droga única por el potencial desarrollo de resistencia intratratamiento. Posee una potente acción bactericida, es activo contra *Staphylococcus aureus* en fase estacionaria y tiene aparente superioridad en la eliminación intracelular de *Staphylococcus aureus*. Su penetración en algunos tejidos, como hueso, meninges y pulmón, es muy buena.

Si bien la evidencia del uso de terapias con más de un antibiótico es pobre, los esquemas que se sugieren son vancomicina con clindamicina, en virtud de su actividad inhibitoria de la síntesis proteica y de su adecuada concentración pulmonar, o de vancomicina con TMP/SMX, debido a su buena concentración pulmonar, a sus características farmacocinéticas y a su elevada tasa de susceptibilidad a nivel local.

CONCLUSIÓN:

- SAMR es cada vez más frecuente en el ámbito de la comunidad.
- En pacientes con neumonía severa adquirida en la comunidad debería sospecharse como etiología, aun cuando no existan factores de riesgo.
- Es importante recordar siempre la toma de muestras (hemocultivo, pleura, pus, tejido, esputo) para estudio etiológico y orientación específica del tratamiento.
- El inicio precoz del tratamiento adecuado, es para limitar la morbimortalidad asociada.
- Se recomiendan las terapias combinadas a pesar de la falta de evidencia al respecto.

Bibliografía.

- Neumonía adquirida de la comunidad en adultos. Recomendaciones sobre su atención. Gustavo Lopardo, Adriana Basombrío, Liliana Clara, Javier Desse, Lautaro De Vedia, Eugenia Di Libero, Marcelo Gañete, María José López Furst, Analía Mykietiuik, Corina Nemirovsky, Carolina Osuna, Claudia Pensotti, Pablo Scapellato. MEDICINA Buenos Aires. 2015; 75: 245-257.
- Neumonías adquiridas en la comunidad - F.J. Álvarez Gutiérrez, A., Díaz Baquero, J.F. Medina Gallardo, A. Romero Falcón - Medicine 2010;10:4573-81 - Vol. 10 Núm.67.
- Tratamiento de las infecciones invasivas por Staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad - Lautaro de Vedia, María José López Furst, Pablo Scapellato, Gustavo Lopardo, Liliana Clara, Nicolás Lista. actualizaciones. EN SIDA E INFECTOLOGÍA . Buenos aires . septiembre 2014 . volumen 22 . número 85:53-63.