



Enero 2023

Grupo de Trabajo de Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria

Revisora

Anabel Piqueras Arenas – Hospital Universitario y Politécnico la Fe (Valencia).

Referencia del artículo

Cortés-Penfield N, Ryder JH. **Should Linezolid Replace Clindamycin as the Adjunctive Antimicrobial of Choice in Group A Streptococcal Necrotizing Soft Tissue Infection and Toxic Shock Syndrome? A Focused Debate.** Clin Infect Dis. 2022 Sep 3: ciac720. doi: 10.1093/cid/ciac72

Pregunta y tipo de estudio

El aumento de resistencias a clindamicina del *Streptococcus* grupo A (SGA) en Estados Unidos ha llevado a los autores a **revisar** los antimicrobianos asociados a β -lactámicos que se emplean en las infecciones **necrotizantes** de partes blandas (INPB) y el síndrome de shock tóxico (SST) por SGA y a formular la pregunta: en las infecciones **necrotizantes** de partes blandas (INPB) y el **síndrome de shock tóxico** (SST) por SGA **¿el linezolid debería reemplazar a la clindamicina como antimicrobiano adyuvante?**

Resumen

El tratamiento recomendado para la INTB y el SST por SGA es la penicilina, asociada durante los primeros días a clindamicina, hasta la estabilidad clínica del paciente (1).

Los autores exponen las ventajas e inconvenientes de clindamicina y linezolid como tratamientos adyuvantes.

A favor de clindamicina:

- Numerosos estudios clínicos observacionales señalan el beneficio de la clindamicina como adyuvante en INPB y SST por SGA. Los autores realizan una revisión del tratamiento adyuvante de la infección invasora por SGA (iSGA) (total n=1827) que analiza tasas de mortalidad. El **meta-análisis** de los 8 estudios retrospectivos escritos en inglés seleccionados, 4 de ellos incluyendo población pediátrica (2-5), muestra que

la asociación de clindamicina y β -lactámicos **reduce la mortalidad y mejora el pronóstico**.

- Estudios in vitro y en ratones sugieren que el tratamiento empírico con clindamicina, independiente de la sensibilidad del SGA al antibiótico, resulta beneficioso al suprimir la producción de toxinas del SGA, aun en ausencia de su poder bactericida, en el caso de cepas resistentes (6).
- En un modelo murino de infección por SGA, la supervivencia fue mayor en ratas tratadas con clindamicina vs linezolid, tanto en cepas sensibles como resistentes a clindamicina (7). Por otro lado, no hay estudios clínicos que demuestren que el linezolid como adyuvante en INPB y SST por SGA reduce la mortalidad o mejora el pronóstico de la enfermedad.

A favor del linezolid

- SGA continúa siendo universalmente susceptible a linezolid.
- Linezolid inhibe la síntesis de proteínas bacterianas, atenuando la virulencia del SGA, aunque la experiencia clínica en INPB y SST es muy escasa.
- Linezolid, a diferencia de clindamicina presenta excelente actividad frente a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, y podría reemplazar a la vancomicina **empírica**, como tercer fármaco en INPB y SST (es decir, en combinación con piperacilina-tazobactam, meropenem u otro **β -lactámico** de amplio espectro y **clindamicina**), hasta disponer del diagnóstico microbiológico.
- El tratamiento con linezolid presenta un riesgo bajo de infección por *C. difficile* e incluso puede ser protector, a diferencia de la clindamicina.

Los autores concluyen que la clindamicina continúa siendo el tratamiento adyuvante de elección en INPB y SST por SGA en áreas donde las sensibilidades sean altas. En áreas donde la resistencia está aumentando, la elección entre clindamicina o linezolid dependerá de la evidencia científica actual y de las características individuales del paciente.

Comentario de la revisora: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

El acopio de evidencias sobre clindamicina y linezolid como adyuvantes en las INPB y SST puede ayudar al clínico a tomar decisiones sobre el tratamiento de estos cuadros tan graves ya que, dada su escasa frecuencia, es poco probable que se realice un ensayo clínico aleatorizado en un futuro próximo.

El SGA sigue siendo susceptible a la penicilina y **suele ser suficiente para la mayoría de los pacientes infectados por el microorganismo**. Sin embargo, cuando el inóculo bacteriano es muy alto puede haber fracaso terapéutico, si se emplea en monoterapia, ya que los β -lactámicos sólo actúan en las fases de crecimiento rápido de los microorganismos.

En las últimas 3 décadas se ha debatido el tratamiento adyuvante en las INPB y SST. La clindamicina es superior a los antibióticos β -lactámicos en infecciones con alto inóculo, como es el caso de las INPB y SST (8). La combinación de β -lactámicos e inhibidores de la síntesis de proteínas parece lógica, considerando el rápido efecto bactericida de los β -lactámicos sobre microorganismos en multiplicación, así como el doble beneficio de los inhibidores de la síntesis de proteínas, al actuar tanto sobre los microorganismos en fase de crecimiento estacionario como inhibiendo la actividad de los factores de virulencia. La clindamicina se **desaconseja en monoterapia de forma empírica** por la posibilidad de resistencias.

Aunque el uso de clindamicina está respaldado por estudios experimentales biológicos y microbiológicos, así como por estudios observacionales, **los datos clínicos concluyentes siguen siendo limitados**, debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorios.

El repunte de iSGA y escarlatina en Europa, Canadá y Estados Unidos en 2022 es un recordatorio de que el SGA sigue siendo una amenaza mundial para la salud. En los últimos años se viene detectando un aumento notable de resistencias del SGA a clindamicina en Estados Unidos (de 13% en 2015 a 29% en 2020). Sin embargo, las tasas de resistencia son geográficamente variables; en China, la resistencia puede acercarse al 95,5% (9), mientras que durante un período similar las tasas del norte de Europa se aproximaron al 1% (10). En España las tasas de resistencias a clindamicina en los períodos 2007-2010, 2011-2014 y 2015-2019 fueron 7,9, 3,4 y 2,6% respectivamente (11).

La aparición de resistencias a clindamicina plantea un importante dilema terapéutico para el tratamiento de iSGA graves. El efecto de la resistencia a la clindamicina en las INPB y SST por SGA no está del todo claro.

Los autores hacen referencia exclusivamente a las INPB y SST por SGA, ya que son las dos indicaciones más aceptadas de tratamiento combinado. La Academia Estadounidense de Pediatría y la Sociedad Canadiense de Pediatría recomiendan agregar clindamicina a los β -lactámicos en infecciones graves por SGA: **neumonía, meningitis, fascitis necrotizante y SST** o cualquier manifestación que requiera ingreso en cuidados intensivos (UCI) (12, 13). Las indicaciones de clindamicina en otros casos graves, excluyendo INPB y SST siguen siendo un tema de debate.

Si se detecta resistencia de SGA a clindamicina se puede considerar el linezolid (1), aunque existen pocos datos que respalden su uso en iSGA graves. En un estudio multicéntrico sobre infecciones bacteriémicas por SGA, realizado en nueve hospitales andaluces, el tratamiento con linezolid, a diferencia de la clindamicina, no redujo la mortalidad en pacientes ingresados en UCI ni en sala (14).

Por otro lado, un estudio murino de mionecrosis por SGA con resistencia a eritromicina y clindamicina, **tedizolid**, un antibiótico de segunda generación de oxazolidinona, **fue altamente eficaz y superior a linezolid** (7).

La ventaja del linezolid, como indican los autores, es que puede sustituir empíricamente a la vancomicina y clindamicina, con lo que se reduce el número de antibióticos empíricos iniciales. Mi pregunta es **¿Por qué no dar sólo linezolid en monoterapia y obviar los β -lactámicos en la INPB y SST por SGA?** Las guías lo sugieren como adyuvante, pero para mí, tiene poco sentido. Se recomienda mantener los β -lactámicos, por si existe resistencia a clindamicina, pero no es el caso del linezolid hasta la fecha.

El artículo revisado no menciona las dosis, momento de administración de los antimicrobianos ni su duración, de gran importancia en el abordaje de la INPB y SST. La profilaxis secundaria tampoco se comenta.

Dosificación

En un modelo murino, concentraciones subinhibitorias de clindamicina o linezolid, como ocurre con una dosificación insuficiente, no redujeron el crecimiento bacteriano y además aumentaron la actividad de los factores de virulencia. Ello puede explicar, en parte, la progresión de la enfermedad a pesar de la administración de antibióticos y enfatiza la importancia del tratamiento precoz y dosis alta de antibióticos. La clindamicina debe administrarse a dosis suficientemente altas y tan pronto como sea posible (6), incluso antes del β -lactámico (15). Ello se justifica porque el tratamiento con penicilina puede conducir a la

lisis y liberación de toxinas (16) y los inhibidores de la síntesis de proteínas como la clindamicina las bloquean y ayudan a mitigar la estimulación inmunitaria excesiva.

Duración

Las guías recomiendan la **suspensión de la clindamicina después de 48 h a 72 h de tratamiento**, si el paciente está **hemodinámicamente estable**, se ha **negativizado el hemocultivo** y **no hay más progresión de la necrosis** (12, 13).

En lo referente al tratamiento global, los ciclos tradicionales de antibióticos de 7 a 14 días se asignaban históricamente sobre la base de pocos o ningún dato y podrían ser innecesarios para la mayoría de las infecciones bacterianas agudas.

Los resultados de ensayos controlados aleatorios recientes han sugerido que menor duración pueden ser seguros y efectivos para pacientes seleccionados en una variedad de infecciones bacterianas invasoras, que incluyen bacteriemia, neumonía, pielonefritis e infecciones intraabdominales y de piel y tejidos blandos (17).

Muchos de los signos y síntomas de las infecciones bacterianas son consecuencia de la respuesta inflamatoria frente al microorganismo, como es el caso de las INPB y SST, más que de la presencia directa de patógenos viables y los síntomas pueden persistir incluso cuando todos los microorganismos estén muertos. En el caso que nos ocupa, el desbridamiento precoz y limpieza del tejido necrótico es de vital importancia de cara a la resolución de la infección sin secuelas.

Profilaxis

El riesgo para los contactos es aproximadamente 20 veces mayor que el de la población general, pero **sigue siendo muy bajo**. Dada la relativa poca frecuencia de estas infecciones y la falta de un régimen quimioproláctico claramente efectivo, no se recomienda la detección ni profilaxis de rutina frente a la infección estreptocócica para los contactos domésticos de los pacientes índice. Al decidir quién debe recibir profilaxis, se debe considerar la duración y contacto estrecho y factores subyacentes del huésped de los contactos individuales. En contactos cercanos, el riesgo de iSGA secundario es mayor durante los primeros 7 días y se mantiene alto hasta 30 días después del último contacto con el caso índice. Específicamente, los contactos con **heridas abiertas**, que **han tenido cirugía**, con **infecciones virales concurrentes** como **varicela** o **gripe**, o aquellos con **inmunodeficiencias** deben recibir profilaxis. Dada la ausencia de datos sólidos sobre los que basar la profilaxis antimicrobiana, parece razonable elegir aquellos agentes que hayan logrado tasas más altas de erradicación faríngea en individuos asintomáticos, entre los que se encuentran la **penicilina**, **clindamicina** y **azitromicina** (18). La profilaxis debe administrarse lo antes posible, idealmente dentro de las **24 horas posteriores al diagnóstico del caso índice** y hasta 7 a 30 días después del último contacto. Se ha demostrado el tratamiento eficaz de la faringitis o el estado de portador orofaríngeo de SGA con 10 días de penicilina asociada a rifampicina (4 días) o 10 días de clindamicina. La realización de cultivo de frotis faríngeo para evaluar portadores de SGA se considera inútil para orientar la quimioprofilaxis.

Para concluir, en el momento actual, las bajas resistencias a clindamicina del SGA en nuestro medio la convierten en el tratamiento adyuvante de elección en las INPB y SST por SGA.

Dada la carga mundial de la iSGA, el impacto de la resistencia a clindamicina como adyuvante para las infecciones por SGA justifica que se realicen más estudios observacionales e investigaciones traslacionales en este campo. Esperamos que tales esfuerzos puedan conducir al diseño de ensayos futuros.

Referencias

1. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59(2):147-59.
2. Couture-Cossette A, Carignan A, Mercier A, Desruisseaux C, Valiquette L, Pepin J. Secular trends in incidence of invasive beta-hemolytic streptococci and efficacy of adjunctive therapy in Quebec, Canada, 1996-2016. *PLoS One*. 2018; 13(10):e0206289.
3. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis*. 2014;59(3):358-65.
4. Zimbelman J, Palmer A, Todd J. Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotic treatment for invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(12):1096-100.
5. Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med*. 1997;103(1):18-24.
6. Andreoni F, Zurcher C, Tarnutzer A, Schilcher K, Neff A, Keller N, et al. Clindamycin Affects Group A Streptococcus Virulence Factors and Improves Clinical Outcome. *J Infect Dis*. 2017; 215(2):269-77.
7. Bryant AE, Bayer CR, Aldape MJ, McIndoo E, Stevens DL. Emerging erythromycin and clindamycin resistance in group A streptococci: Efficacy of linezolid and tedizolid in experimental necrotizing infection. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 22:601-7.
8. Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis*. 1988; 158(1):23-8.
9. Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med*. 2017; 377(23):2253-65.
10. Bruun T, Rath E, Madsen MB, Oppegaard O, Nekludov M, Arnell P, et al. Risk Factors and Predictors of Mortality in Streptococcal Necrotizing Soft-tissue Infections: A Multicenter Prospective Study. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(2):293-300.
11. Villalon P, Saez-Nieto JA, Rubio-Lopez V, Medina-Pascual MJ, Garrido N, Carrasco G, et al. Invasive *Streptococcus pyogenes* disease in Spain: a microbiological and epidemiological study covering the period 2007-2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; 40(11):2295-303.
12. Moore DL, Allen UD, Mailman T. Invasive group A streptococcal disease: Management and chemoprophylaxis. *Paediatr Child Health*. 2019; 24(2):128-9.
13. American Academy of Pediatrics. Group A Streptococcal Infections. In: Kimberlin DW BE, Lynfield R, Sawyer MH, editor. *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 32nd Edition ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. p. 694-707.
14. Fernandez-Galilea A, Estella A, Garcia-Garmendia JL, Loza A, Palacios-Garcia I, Sierra-Camerino R, et al. Clindamycin but not Intravenous Immunoglobulins reduces mortality in a retrospective cohort of critically ill patients with bacteremic Group A Streptococcal infections. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(5):475-81.
15. Banderet-Uglioni F, Battegay M, Weisser M, Frei R, Widmer AF. Limitations in study on benefits of clindamycin. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):323.
16. Coyle EA, Cha R, Rybak MJ. Influences of linezolid, penicillin, and clindamycin, alone and in combination, on streptococcal pyrogenic exotoxin a release. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(5):1752-5.

17. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP, Prescott HC. Shorter Versus Longer Courses of Antibiotics for Infection in Hospitalized Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Hosp Med.* 2018;13(5):336-42.
18. Stevens DL, Bryant AE. Severe *Streptococcus pyogenes* Infections. 2022 Sep 7 [Updated 2022 Oct 4]. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations* [Internet]. 2nd edition. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022 Oct 8. Chapter 24. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

