

Serie

Tratamiento de las Infecciones Osteoarticulares

Clindamicina en osteomielitis y artritis

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases
36(12):2513-2518, Dic 2017

Comentario crítico
Dr. Pablo A. Ramos



Clindamicina en osteomielitis y artritis

Las infecciones osteoarticulares pueden ser tratadas en forma efectiva y segura con clindamicina, en particular en asociación con fluoroquinolonas.

Introducción y objetivos

Las osteomielitis y artritis infecciosas (OAI) adquiridas en la comunidad son frecuentes, especialmente la artritis séptica, la osteomielitis vertebral piogénica y la osteomielitis secundaria a úlceras por presión. Además, un número creciente de pacientes recibe prótesis articulares de reemplazo, tanto para articulaciones dañadas por envejecimiento como por traumatismos. Las OAI pueden complicar las cirugías ortopédicas, aun aquellas sin inserción de prótesis.

El principal agente patógeno involucrado en las OAI es *Staphylococcus aureus*, seguido por los estafilococos coagulasa negativos y por *Streptococcus* spp. Otras bacterias provenientes de la microflora cutánea han sido también implicadas en las infecciones quirúrgicas, especialmente *Propionibacterium acnes*.

Se han publicado varias recomendaciones para el uso de antimicrobianos y de cirugía en las OAI. La mayoría de ellas coinciden en señalar que, en las OAI causadas por *Staphylococcus* spp., el tratamiento de elección es una combinación de fluoroquinolona y rifampicina. Los efectos adversos, sin embargo, son frecuentes (entre 20% y 30% de los pacientes), porque las OAI requieren altas dosis de antibióticos por tiempo prolongado. Este hecho de gran importancia clínica ha llevado a la búsqueda de tratamientos antibióticos alternativos para los pacientes con OAI.

La clindamicina es un antiguo antibiótico derivado de la lincomicina, con excelente actividad *in vitro* contra la mayoría de las cepas de *S. aureus*. La clindamicina difunde bien al tejido óseo, donde alcanza buenas concentraciones. Pocos estudios clínicos han examinado la efectividad y la seguridad de la clindamicina para el tratamiento de las infecciones osteoarticulares humanas. El objetivo de los autores fue informar su experiencia con una extensa cohorte de pacientes con OAI tratados con clindamicina, sola o asociada con otros antimicrobianos.

Pacientes y métodos

Este estudio retrospectivo de observación fue llevado a cabo en un hospital de nivel terciario en Niza, Francia, y estuvo basado en datos recogidos entre 2005 y 2016. La base de datos integra 28 parámetros clínicos de los pacientes internados, que incluyen diagnóstico clínico, información microbiológica, antibioticoterapia, eventos adversos y resultados. Fueron incluidos pacientes adultos con OAI (artritis séptica, osteomielitis y osteomielitis vertebral piogénica), tratados con clindamicina. El diagnóstico de OAI se hizo principalmente por biopsia ósea obtenida por métodos invasivos, o por drenaje quirúrgico de abscesos. Fue definida como OAI intrahospitalaria aquella cuyo

diagnóstico fuera establecido ≥ 48 horas después del ingreso al hospital, ≤ 30 días después de la cirugía, o hasta un año después de una cirugía con implante de material extraño. Las OAI que no cumplían estos criterios fueron clasificadas como adquiridas en la comunidad. La clindamicina fue administrada principalmente como tratamiento combinado para las infecciones por *Staphylococcus* spp. y como tratamiento único para aquellas por *Streptococcus* spp. El tratamiento estándar inicial en la institución de referencia es levofloxacina + rifampicina, aunque en esta cohorte se indicó clindamicina como parte del esquema inicial. Los antibióticos fueron administrados por vía oral, en dosis ajustadas al peso corporal: ≤ 70 kg: levofloxacina 750 mg/día + clindamicina 1800 mg/día; > 70 kg: levofloxacina 1000 mg/día + clindamicina 2400 mg/día. La rifampicina fue indicada en dosis de 20 mg/kg/día (máximo 1200 mg/día). El protocolo de la institución recomienda 6 semanas de tratamiento para osteomielitis, osteomielitis vertebral piogénica y artritis séptica relacionada con prótesis, y 3 semanas para artritis séptica de articulación natural.

Se definió la remisión de la OAI como la ausencia de recaída clínica o bacteriológica después de la suspensión del tratamiento antibiótico. En los pacientes con fracaso terapéutico, se diferenciaron fracasos clínicamente documentados, recaídas (misma bacteria) e infecciones nuevas (diferente bacteria). El fallecimiento en los primeros 6 meses del seguimiento fue considerado como muerte precoz. Los eventos adversos y los cambios de antibióticos fueron registrados en la base de datos.

Las variables son informadas como medias \pm desviación estándar, o como valores absolutos y porcentajes. Las variables continuas fueron comparadas con la prueba de la *t* de Student o con la prueba de Mann-Whitney. Las proporciones fueron comparadas con la prueba de chi al cuadrado o con la prueba exacta de Fisher. Las correlaciones univariadas y las variables clínicamente significativas fueron analizadas en un modelo de regresión logística escalonada. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

Después de aplicados los criterios de inclusión y de exclusión, un total de 196 pacientes con OAI fueron tratados con clindamicina a lo largo de 124 meses de observación. La cohorte estuvo compuesta por 127 hombres y 69 mujeres, con una edad de 64 ± 17 años. Los diagnósticos incluyeron osteomielitis ($n = 120$, 61%), osteomielitis vertebral piogénica ($n = 42$, 22%) y artritis séptica ($n = 34$, 17%). En 80 pacientes (41%), la OAI

Tabla 1. Comparación de los resultados terapéuticos en 133 pacientes.

Características	Éxitos (%) n = 111 (83)	Fracasos (%) n = 22 (17)	p	ORa (IC 95%)
Edad (años) ^a	64 ± 17	63 ± 16	0.634	-
Sexo (relación M:F)	1.84	1	0.188	-
Infecciones asociadas	50 (45)	13 (59)	0.228	-
Comorbilidad				
Cardiovascular	55 (49)	7 (32)	0.127	-
Diabetes mellitus	23 (21)	5 (23)	0.833	-
Neurológica/Psiquiátrica	20 (18)	4 (18)	> 0.999	-
Hepatopatías/Alcoholismo	28 (25)	4 (18)	0.663	-
Respiratoria	22 (20)	3 (14)	0.702	-
Renal	16 (14)	1 (4.5)	0.357	-
Diagnóstico				
Artritis séptica	19 (17)	5 (23)	0.531	-
Osteomielitis	45 (41)	5 (23)	0.115	-
Osteomielitis vertebral	26 (23)	0 (0)	0.025	-
Implantes quirúrgicos	46 (41)	11 (50)	0.458	-
Infección crónica	77 (69)	20 (91)	0.037	-
Bacteriología				
<i>Staphylococcus</i> spp.	93 (84)	17 (77)	0.460	-
<i>Staphylococcus</i> spp. resistente a metilicina	20 (19)	5 (33)	0.488	-
<i>Streptococcus</i> spp.	16 (14)	4 (19)	0.899	-
Otros	2 (18)	1 (5)	0.990	-
Hemocultivo positivo	21 (19)	2 (9)	0.624	-
Uso de la clindamicina				
Primera línea	57 (51)	12 (55)	0.784	-
Segunda líneas	39 (35)	8 (36)	0.912	-
Tercera línea	15 (4)	2 (9)	0.624	-
Combinación antibiótica				
Clindamicina + fluoroquinolona	44 (40)	2 (9)	0.012	5.35 [1.16–24.55]
Clindamicina + rifampicina	22 (25)	5 (23)	0.804	-
Clindamicina + otros ^b	15 (13)	6 (27)	0.138	-
Clindamicina + amoxicilina	8 (7)	3 (14)	0.562	-
Clindamicina sola	15 (13)	6 (27)	0.105	-
Duración del tratamiento (sem)^a	7.4 ± 2.5	10.1 ± 5.5	0.013	-
Seis semanas de antibiotioterapia	80 (72)	9 (41)	0.010	3.01 [1.14–7.97]

Se excluyeron los pacientes perdidos en el seguimiento (n = 50), aquellos con muerte precoz no relacionada con la infección (n = 5) y aquellos con requerimiento de inmunosupresores a largo plazo (n = 8).

La remisión de la infección ósea fue definida como ausencia de recaída clínica o microbiológica luego de discontinuar el tratamiento antibiótico.

^aMedia ± desviación estándar.

^bOtros agentes asociados con clindamicina fueron: ácido fusídico (n = 7), betalactámicos (no amoxicilina) (n = 9), cotrimoxazol (n = 3) y linezolid (n = 2).

ORa, *odds ratio* ajustado; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

estuvo relacionada con un implante quirúrgico. Hubo 143 infecciones crónicas (73%); las infecciones relacionadas con implantes fueron más frecuentemente de tipo crónico (67/80 frente a 76/116, p = 0.004).

Entre los agentes bacterianos responsables de los 196 casos de OAI se informaron *Staphylococcus aureus* (n = 130, 66%), estafilococos coagulasa negativos (n = 29, 15%), estreptococos (n = 31, 16%) y otras bacterias (n = 6, 3%). Entre los *S. aureus*, el 7.7% (n = 10) tenía un fenotipo MLS_B inducible. El 22% de los pacientes con hemocultivos (38/176) tuvo bacteriemia.

La clindamicina fue indicada como antibiótico inicial en 95 pacientes (48%), como agente de segunda línea (después de un evento adverso a otro antibiótico) en 67 enfermos (35%), y como agente de tercera línea en 34 pacientes (17%). En total, 190 individuos (97%) fueron dados de alta con clindamicina, después de una internación de 15 ± 9 días. Las combinaciones antibióticas indicadas fueron levofloxacina + clindamicina (n = 61, 31%), rifampicina + clindamicina (n = 53, 27%), clindamicina + otro antibiótico (n = 37, 19%), clindamicina sola (n = 31, 16%) y clindamicina + amoxicilina (n = 14, 7%). La duración

de la antibioticoterapia fue 7 ± 3 semanas, y la duración del seguimiento fue de 28 ± 24 meses. Ochenta y un pacientes (41%) continuaron el seguimiento por al menos 2 años después de la finalización del tratamiento antibiótico. Cincuenta pacientes (25.5%) se perdieron en el seguimiento. Diez individuos fallecieron; 6 pacientes fueron considerados como muertes precoces (solo en un sujeto en relación directa con la OAI). Entre los pacientes evaluables (aquellos que no se perdieron en el seguimiento y que no requirieron medicación antibiótica permanente), fue registrado éxito terapéutico en el 83% (111/133). Se registró fracaso terapéutico en 8 pacientes, recaída en 8 y nuevas infecciones en 6 individuos. Se informaron en total 45 efectos adversos (23%), de los cuales 22 estuvieron asociados con rifampicina. Fueron observados 9 efectos adversos relacionados con la clindamicina en 9 pacientes (4.5%); 6 de estos eventos se registraron durante la internación. Los síntomas clínicos más frecuentes fueron náuseas, exantema y diarrea (no se detectaron casos de infección por *Clostridium difficile*).

Discusión y conclusiones

El estudio aporta datos sobre la efectividad y la seguridad de la clindamicina como tratamiento de las OAI. La tasa de éxitos terapéuticos fue del 83%, la tasa de efectos adversos fue baja, y estos efectos retrogradaron rápidamente con la suspensión del tratamiento. El número de estudios publicados sobre tratamiento con clindamicina de infecciones osteoarticulares son escasos y, si bien han comunicado resultados similares a los de la

presente investigación, la duración de los tratamientos ha sido muy heterogénea, entre 35 y 101 días.

Las interacciones farmacológicas entre la clindamicina y el antibiótico asociado en los tratamientos combinados pueden influir en los resultados. Se ha señalado que la asociación rifampicina + clindamicina presenta la desventaja de la interacción farmacológica, con menores concentraciones plasmáticas de clindamicina al administrarla junto con rifampicina. Para los autores, la combinación óptima para los pacientes con OAI parece ser la de clindamicina + levofloxacina. En el presente estudio, los autores observaron, de manera similar a lo informado previamente, una tendencia a la asociación entre infección crónica (muchas veces relacionada con prótesis quirúrgicas) y fracaso terapéutico. Los pacientes considerados en riesgo de fracaso terapéutico quizás tengan mayor probabilidad de recibir tratamientos más prolongados. Los efectos adversos fueron infrecuentes, lo que sugiere una adecuada tolerabilidad de la clindamicina en la mayoría de los pacientes. Los eventos adversos fueron leves y tendieron a desaparecer rápidamente con la suspensión del tratamiento. No se informaron casos de colitis por *C. difficile*.

Los autores reconocen que el diseño retrospectivo del protocolo de investigación constituye una limitación del estudio, y que esta limitación debe considerarse al interpretar los resultados, especialmente en relación con la duración del tratamiento y con el resultado final.

En conclusión, el tratamiento con clindamicina, en particular asociada con fluoroquinolonas, fue efectivo y seguro para los pacientes con OAI.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

Comentario crítico

Beneficios de la clindamicina en las infecciones osteoarticulares



Dr. Pablo A. Ramos

Médico especialista en ortopedia y traumatología. Servicio de Urgencias Traumatológicas, Hospital Enrique Tornú; Servicio de Urgencias Traumatológicas, Clínica Zabala, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Las infecciones osteoarticulares (tales como la osteomielitis y la artritis infecciosas [OAI]) son un grupo de afecciones cada vez más comunes, y si bien en su mayoría son tratadas con la combinación de fluoroquinolonas y rifampicina, se ha intentado buscar alternativas que reduzcan los tiempos de tratamiento y los efectos adversos.

No se puede negar la relación que existe entre la ortopedia y estas afecciones, sobre todo las osteomielitis y las artritis sépticas, ya que hoy en día son mucho más frecuentes las cirugías ortopédicas con un reemplazo articular o una osteosíntesis como tratamiento de elección en artrosis avanzadas, o bien en fracturas traumáticas. Los gérmenes patógenos más conocidos relacionados con estas entidades son *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos y *Streptococcus* spp., los cuales son obtenidos mediante muestras de hemocultivo, punción y biopsia o muestras de secreciones y partes blandas durante el procedimiento quirúrgico.

Se estima que el porcentaje de infecciones es del 1% al 2% luego de una cirugía musculoesquelética.¹ Estas infecciones conllevan al aumento de problemas psicosociales en el paciente y su grupo familiar, debido a los largos períodos de tratamiento y sus efectos adversos, sobre todo en individuos con comorbilidades como obesidad y diabetes, e incluso presentan una tasa de letalidad del 4.6%. Por otro lado, el impacto para las instituciones de salud se refleja en el aumento de costos económicos; por ejemplo, en Francia se estima un promedio de 7000 euros por cada internación.²

En la actualidad se han enfocado los esfuerzos en prevenir este grupo de infecciones, como también en encontrar la terapia antimicrobiana con mayor tasa de efectividad.

Un tercio de los efectos adversos se registran durante el seguimiento ambulatorio, lo que subraya la importancia de un seguimiento regular por parte del especialista. La

clindamicina podría ser la primera molécula a considerar como alternativa a la rifampicina, en combinación con fluoroquinolonas, cuando la rifampicina es mal tolerada o está contraindicada.

Pauline Lasselin-Boyard y col. demostraron también, en su trabajo de investigación de 2014, la relación que existe entre los efectos adversos y las combinaciones de antibióticos para las infecciones osteoarticulares por *Staphylococcus*, entre las cuales la combinación de clindamicina + fluoroquinolona fue la más segura (Tabla 1).³

Tabla 1. Diferentes combinaciones de antibióticos utilizados en la infección ósea y articular en 238 pacientes atendidos.

	Rifampicina + Fluoroquinolona	Rifampicina + Clindamicina	Fluoroquinolona + Clindamicina	Otros
En pacientes hospitalizados				
Prescripciones n (%)	89 (37%)	33 (14%)	23 (10%)	93(39%)
Efectos adversos	20	3	1	17
Tasa	22%	9 %	4%	18%
En pacientes ambulatorios				
Prescripciones n (%)	68 (29%)	32 (13%)	27 (11%)	111(47%)
Efectos adversos	4	3	2	12
Tasa	6%	9%	7%	11%
Órgano o sistema afectado				
Afección gastrointestinal	9	4	0	12
Anomalías hepatoiliares	5	0	0	6
Anomalías cutáneas	3	0	2	3
Anomalías musculoesqueléticas	3	0	0	2
Anomalías renales	1	1	1	1
Anomalías hematológicas	0	0	0	4
Anomalías generales	1	0	0	0
Otras	1	1	0	1

A medida que pasa el tiempo, las tecnologías avanzan para mejorar el diagnóstico y la prevención de las infecciones, pero el continuo trabajo de investigación también llevará a mejorar los tratamientos implementados, intentando así disminuir la incidencia de estas infecciones y optimizando la atención del paciente.

Bibliografía

1. Reyes H, Navarro P, Jiménez E, Reyes H. Osteomielitis: revisión y actualización. Revista de la Facultad de Medicina 24(1):27-54, Mar 2001.
2. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer A, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients: clinical and economic outcomes. J Hosp Infect 82(1):40-48, Sep 2012.
3. Lasselin-Boyard P, Boulet PO, Grados F, Sevestre H, Goëb V. Tolérance des associations d'antibiotiques dans les infections ostéoarticulaires à Staphylocoque. Revue du Rhumatisme 82(2015)133–141, Mar 2015.

El presente artículo de Artículos Comentados (AC) fue seleccionado de la base de datos SIIC Data Bases por la compañía patrocinante de este ejemplar. Los artículos de la colección AC son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AC es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, mayo de 2022. Colección Artículos Comentados (AC) Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.