

Tercera Edición

Uso Racional de Antibióticos



Editor: Ciro Maguiña Vargas

USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

DR. CIRO MAGUIÑA VARGAS

**SEGUNDA EDICIÓN
2013**



Merck Peruana S.A. ha apoyado la publicación incondicional de este libro; sin embargo, los contenidos y temática de la presente publicación son de total responsabilidad de los autores.

© Ciro Peregrino Maguiña Vargas, Editor.
Calle Abraham Valdelomar N° 685, Pueblo Libre, Lima - Perú.
Segunda Edición: Marzo 2013. Todos los derechos reservados.

Esta publicación no podrá ser reproducida en su totalidad ni parcialmente sin autorización previa del Editor.

Tampoco está permitido el tratamiento informático de este libro, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o fotocopiado, sin el permiso previo y por escrito del Editor.

El contenido de esta publicación solo compromete al Editor y no refleja necesariamente la opinión de las organizaciones auspiciadoras. Estas tampoco son responsables de la utilización que se pueda dar a la publicación.

Impresión en el Perú.
Lima, marzo del 2013.
Segunda Edición.
Revisión de estilo: Beatriz González La Rosa
Dra. Iliana Romero Giraldo.

Diseño, diagramación e impresión:
Logargraf
RUC: 10080441393
Jr. Callao N° 475 - Of. 204 - Lima.
Telf: 795 1792 RPM: #998 079 051.

ISBN: 978-612-00-0954-3.
Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú: 2012-09186.
Impreso en Lima- Perú, Marzo 2013.
Tiraje: 5,000 ejemplares.

ÍNDICE

Presentación	
<i>Dr. Eduardo Gotuzzo Herencia</i>	08
Prólogo	
<i>Dr. Ciro Maguiña Vargas</i>	09
Nota Informativa	
<i>Dres. Ciro Maguiña Vargas, Fernando Osores Plenge</i>	10
Uso adecuado y racional de antibióticos	
<i>Dres. Ciro Maguiña-Vargas, Marco Montiel Gonzáles, Pablo Grados Torres, Juan Villena Vizcarra, Martín Montes Delgado</i>	11
Actualización en el manejo de antibióticos en las infecciones superficiales de piel y partes blandas	
<i>Dres. Jorge González-Mendoza, Ciro Maguiña Vargas, Victor Herrera-Arana</i>	22
Tratamiento de la otitis media aguda (OMA)	
<i>Dres. Roger Hernández Díaz, Alberto Appiani Ojeda</i>	29
Manejo y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad	
<i>Dres. Leslie Soto Arquíñigo, Raúl Gutiérrez Rodríguez</i>	34
Diagnóstico y tratamiento de diarrea en adultos	
<i>Dres. Carlos Seas Ramos, Fátima Concha Velasco</i>	44
Manejo de diarrea en niños	
<i>Dra. Theresa Ochoa Woodell</i>	49
Infección urinaria en pediatría	
<i>Dr. Eduardo Verne Medina</i>	56
Infección de tracto urinario y manejo antibiótico en adultos	
<i>Dres. Juan Echevarría Zárate, Elsa Sarmiento Aguilar, Fernando Osores Plenge</i>	60
Manejo antibiótico de las prostatitis bacterianas	
<i>Dres. Fernando Osores Plenge, Ciro Maguiña Vargas, Luis Zegarra Montes</i>	74
Manejo Antibiótico en Sepsis	
<i>Dr. Luis Manuel Valdéz Fernández</i>	83
Tratamiento de sepsis bacteriana en neonatología	
<i>Dres. Verónica Webb Linares, Enrique Bambarén Paéz</i>	91
Infecciones graves en la Unidad de Cuidados Intensivos	
<i>Dres. Manuel Mayorga Espichán, Marco Montiel Gonzáles, Eloy Ordaya Espinoza</i>	93
Uso de antibióticos en infecciones de transmisión sexual	
<i>Dr. Fernando Alonso Mejía Cordero</i>	106
Meningitis bacteriana aguda y absceso cerebral	
<i>Dres. Jorge Alave Rosas, Ciro Maguiña Vargas</i>	112
Nuevos antibióticos	
<i>Dres. José Castro Danos, Martín Rodríguez del Castillo</i>	121
Novedades terapéuticas en Tuberculosis	
<i>Dr. Carlos Seas Ramos</i>	128
Resistencia antimicrobiana	
<i>Dra. Coralith García Apac</i>	133

ÍNDICE ALFABÉTICO DE AUTORES

Alave Rosas Jorge Luis

- Médico Infectólogo Tropicalista, Hospital Nacional Cayetano Heredia.
- Médico Asociación Civil IMPACTA.

Appiani Ojeda Carlos Alberto

- Médico Pediatra, Pharmaceutical Research Institute, Bristol-Myers Squibb.

Bambarén Paéz Enrique Danilo

- Médico Pediatra Neonatólogo, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Castro Danos José

- Médico Infectólogo Internista
- Assistant Professor of Clinical Medicine. University of Miami, USA.

Concha Velasco Fátima

- Residente de 4^{to} año - Infecciosas y Tropicales. Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).
- Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Echevarría Zárate Juan

- Investigador Asociado, Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt".
- Médico Infectólogo Tropicalista, Hospital Nacional Cayetano Heredia, DEITD.
- Profesor Principal, UPCH.

García Apac Coralith

- Médico Infectólogo y Tropicalista, Hospital Nacional Cayetano Heredia Instituto de Medicina Tropical "Alexander Von Humboldt"
- Master en Epidemiología Clínica.

Gotuzzo Herencia Eduardo

- Médico Infectólogo Tropicalista - Hospital Nacional Cayetano Heredia, DEITD.
- Director del Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt".
- Profesor Principal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Grados Torres Pablo

- Médico Infectólogo Tropicalista - Medicina Interna, Cajamarca, Perú.

González Mendoza Jorge

- Médico Infectólogo - Tropicalista Profesor Contratado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt".
- Instituto Nacional de Salud.

Gutiérrez Rodríguez Raúl

- Médico Infectólogo Tropicalista (México).

Hernández Díaz Roger

- Médico Pediatría Infectólogo, Hospital Nacional Cayetano Heredia.
- Profesor de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Herrera Arana Victor

- Médico Infectólogo Tropicalista.
- Médico Internista, Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Maguiña Vargas Ciro

- Médico Infectólogo Tropicalista y Dermatólogo, Profesor Principal, Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).
- Hospital Nacional Cayetano Heredia, DEITD.
- Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt" UPCH.

Mayorga Espichán Manuel

- Médico Intensivista, Hospital de la Fuerza Aérea del Perú.

Montes Delgado Martín

- Médico Infectólogo.
Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt".
- Profesor UPCH.

Mejía Cordero Fernando

- Médico Infectólogo Tropicalista
Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt" UPCH.

Montiel Gonzáles Marco

- Médico Infectólogo Tropicalista, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

Ochoa Woodell Theresa

- Médico Pediatría Infectóloga
- Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt"
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Osoreo Plenge Fernando

- Médico Magíster en Enfermedades Infecciosas y Tropicales.
- Director de Salud Ambiental CIDEAM.
- Profesor Universitario.

Ordaya Espinoza Eloy

- Residente 4 año - Infecciosas y Tropicales, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
- Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

Rodríguez del Castillo Martín

- Médico Internista Infectólogo, Profesor Asociado de Medicina, División de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Alabama, Birmingham, USA.
- Director Médico Servicio de Medicina General en Universidad de Alabama, Birmingham, USA.

Sarmiento Aguilar Elsa

- Instituto de Medicina Tropical “Alexander von Humboldt”
Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Seas Ramos Carlos

- Médico Infectólogo Tropicalista, Hospital Nacional Cayetano Heredia, DEITD.
- Profesor Asociado Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Soto Arguiñigo Leslie

- Médico Internista, Infectólogo, Hospital Nacional Cayetano Heredia.
- Profesor Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Valdéz Fernández Luis Manuel

- Médico Internista Infectólogo.
- Profesor Universidad Peruana Cayetano Heredia
- Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

Verne Martín Eduardo

- Médico Pediatra Infectólogo
Hospital Nacional Cayetano Heredia, Dpto. de Pediatría.
- Profesor UPCH.

Villena Vizcarra Juan

- Médico Internista, Infectólogo
Hospital Guillermo Almenara EsSalud.
- Profesor Principal Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Decano Nacional del Colegio Médico del Perú.

Webb Linares Verónica

- Médico Pediatra, Neonatóloga
Hospital Nacional Cayetano Heredia, Dpto. de Pediatría.

Zegarra Montes Luis

- Médico Urólogo.
- Profesor Asociado de la UPCH.
- Dpto. de Cirugía del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

PRESENTACIÓN

Desde la aparición de la Penicilina, en los años 40's, el desarrollo de antibióticos para gérmenes Gram (+), luego para los Gram (-) y finalmente para anaerobios, permitió importantes potentes avances terapéuticos que cambiaron la historia de la Medicina. Además, se incrementó la expectativa de vida y la morbilidad y mortalidad disminuyeron considerablemente.

Durante años el uso apropiado de estas drogas, junto con el desarrollo de vacunas, permitieron cambiar de manera notable la expectativa de vida en gestantes, recién nacidos, adultos de la tercera edad y en pacientes inmunosuprimidos de tal manera que, la expectativa de vida aumentó en 20-25 años durante los últimos 50 años, siendo el uso de antibióticos una de las importantes razones de ese cambio.

Para inicio del siglo XXI, ocurrieron situaciones preocupantes, entre ellas la aparición de resistencia bacteriana. Está ha sido producida por el abuso de antibióticos, la autoprescripción, el uso inapropiado de antibióticos de amplio espectro, el uso profiláctico en indicaciones no apropiadas, etc. Como consecuencia, se incrementó la morbilidad, el porcentaje de hospitalización, los costos de cuidados y la mortalidad por estas cepas resistentes.

Entre las grandes acciones para reducir esta resistencia bacteriana se encuentra el uso apropiado de antibióticos, más aún cuando en la última década la industria farmacéutica ha cerrado sus oficinas de desarrollo de investigación o ha reducido de manera notable la inversión en desarrollo de nuevos antibióticos, dedicándose a otras áreas de producción de nuevas drogas o nuevos instrumentos o equipos, etc.

El presente libro se ha ordenado de manera notable y cada capítulo está escrito por expertos nacionales con experiencia clínica y docente. Sus planes de capacitación están dirigidos a aumentar el conocimiento y la información práctica para el trabajo diario. La información que se presenta es relevante, así como los conceptos y mensajes son didácticos y ordenados.

Esta segunda edición del libro “ Uso Racional de Antibióticos ”, editado por el Dr. Ciro Maguiña y colaboradores, es un esfuerzo notable que queda a disposición de los médicos del Perú, como un instrumento muy útil para su vida diaria tanto en la labor de hospitalización como en consulta externa y en las atenciones preventivas comunitarias.

La información selecta del conocimiento y su uso práctico son probablemente los mejores objetivos alcanzados por este libro. Resultando así un instrumento dentro de la línea del uso apropiado de antibióticos, que busca reducir a mediano plazo, el creciente problema de la resistencia bacteriana.

Dr. Eduardo Gotuzzo H.

1. Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt"
Universidad Peruana Cayetano Heredia
2. Hospital Nacional Cayetano Heredia
Dpto. de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas

PRÓLOGO

Fleming, en 1928, describió en Londres el primer antibiótico, al que denominó Penicilina y con ello se inició una etapa histórica de la Medicina; posteriormente, en la década de 1940 se logró la aplicación exitosa de la Penicilina y en las décadas de 1950, 1960 y 1970 aparecen nuevos y potentes antibióticos lo que constituyó una importante arma para el combate y tratamiento de muchas dolencias infecciosas que en la era pre-antibiótica producían elevada mortalidad como las infecciones de piel, neumonía, infecciones urinarias, meningitis, etc; con su empleo se logró disminuir en forma importante y notable la morbimortalidad de las enfermedades infectocontagiosas, por ello se pensó - en forma equivocada - que muchas de estas dolencias iban a desaparecer.

Con el tiempo, se descubrieron nuevos antibióticos provenientes de la propia naturaleza y luego algunos sintéticos, por lo que hoy contamos con un total de 142 antibióticos. Actualmente la mayoría de los antibióticos en uso son antiguos pero aún vigentes.

Lamentablemente, su uso inadecuado en diversas infecciones virales (IRA, EDA) además del uso no controlado e irracional, han permitido que los diversos gérmenes comenzaran a presentar resistencia en forma lenta, inicialmente en los hospitales y luego a nivel comunitario; por esa razón la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la actual multiresistencia de diversos gérmenes como uno de los grandes problemas en salud pública.

Las bacterias Gramnegativas (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Pseudomona aeruginosa*) fueron las primeras en presentar resistencia y posteriormente las Grampositivas; así, en los últimos años se ha encontrado que la proporción de aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (MRSA- Nosocomial) se ha incrementado de 0% a 70% en Japón y Corea, 40% en Bélgica, 39% en Gran Bretaña y 28% en Estados Unidos en tan sólo 10 a 15 años.

Por ello resulta urgente manejar en forma adecuada los diversos antibióticos existentes y en ese propósito este libro, busca contribuir al mejor conocimiento de las patologías más frecuentes y la aplicación racional de los antibióticos a utilizar.

Esta segunda edición consta de 15 capítulos de las principales patologías desde la común otitis media aguda hasta las infecciones severas de las Unidades de cuidados intensivos; para su elaboración hemos contado con la gentil colaboración de destacados médicos especialistas en enfermedades infecciosas, pediátricas y de otras especialidades procedentes de Lima, Cajamarca y los Estados Unidos de Norteamérica, a quienes agradecemos infinitamente. Este es un libro muy práctico, con fluxogramas simples y tablas para permitir una mejor comprensión del lector.

En esta edición se han incluido nuevos capítulos como: antibióticos en enfermedad diarreica aguda en niños, en enfermedades de transmisión sexual, en enfermedad prostática, nuevos antibióticos en Tuberculosis (TBC) y finalmente, un panorama actual de la resistencia antibiótica en el Perú.

Dr. Ciro Maguiña Vargas
Editor

NOTA INFORMATIVA

EL Fondo Editorial Comunicacional (FEC) del Colegio Médico del Perú (CMP), fue creado el 2010 por acuerdo unánime del Consejo Nacional del CMP a través de la Resolución N° 8421-2010-CN-CMP. Dicho FEC, apoya la difusión de textos, guías, manuales y otros instrumentos editoriales de importancia para la orden médica, apoyando la mejora permanente del conocimiento en los diversos tópicos de la Medicina actual.

Desde su constitución el FEC, con los fondos asignados por el CMP, ha mantenido la edición regular del Órgano oficial de difusión científica del CMP, la revista "Acta Medica Peruana" y ha continuado con la edición de los Cuadernos de Debate en Salud siendo el último editado en el año 2012, relacionado a "Descentralización en Salud y Seguridad del Paciente". Todas estas publicaciones se encuentran indizadas en la página web del CMP para una mayor difusión de los mismos.

Durante el año 2012, recibimos importantes escritos de colegas que enviaron sus valiosas experiencias personales o profesionales, estas según reglamento del FEC no calificaron para ser publicados en medio impreso, pero se vienen digitalizando, además de tramitarles su ISBN, para que sean anexados en la sección electrónica de la FEC como publicaciones formales en la página web del CMP.

Un problema del FEC, es que tiene un presupuesto limitado, por ello viene priorizando la publicación de documentos de suma importancia para la orden médica en el contexto nacional de la salud pública.

En esa línea editorial y luego de un exhaustivo proceso de revisión, el Comité Directivo del FEC, aprobó editar el libro "Uso Racional de antibióticos", segunda edición, el que no sólo cumple con los requisitos de calidad, pertinencia, oportunidad, equidad y respeto que consagran nuestro reglamento, sino que aborda un tema de gran interés en el quehacer médico diario y la salud pública nacional, además de contar con auspicio, desinteresado de índole económico que no comprometen el contenido del libro en mención ni en forma ni en fondo.

Este importante libro "Uso racional de Antibióticos", consta de 15 capítulos de las principales patologías que requieren el uso frecuente de antibióticos a nivel comunitario y nosocomial.

Todos estos temas han sido desarrollados por treinta destacados médicos docentes universitarios, que además son médicos infectólogos, intensivistas, internistas, pediátricos, urólogos, etc, tanto del Perú como de EE.UU. Esperamos que libros como el presente, puedan ser apoyados por las entidades públicas y privadas en alianza con el FEC, siempre adecuados al reglamento del FEC y los lineamientos del CMP.

Lima, Enero 2013

Dr. Ciro Maguñá Vargas
Pdte del FEC

Dr. Fernando Osoro Plenge
Director Ejecutivo del FEC

USO ADECUADO Y RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

Ciro Maguiña Vargas, Marco Montiel, Pablo Grados, Juan Villena Vizcarra, Martín Montes Delgado

INTRODUCCIÓN

Las infecciones comunitarias y nosocomiales constituyen hoy en día una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial; si bien las vacunas y las mejores condiciones de vida, han permitido mejorar la esperanza de vida en muchas regiones del mundo, la gran mayoría de ellas sigue padeciendo de males infecciosos como Tuberculosis pulmonar, Malaria, Enfermedad diarreica aguda, Enfermedad respiratoria aguda, etc. A ello se ha sumado la aparición de numerosas y nuevas enfermedades de origen bacteriano, viral y micótico, tales como las infecciones por *Legionella pneumophila*, *Campylobacter*, nuevas Bartonelas (*B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*), MRSA (Estafilococo dorado meticilinoresistente), Rotavirus, Calicivirus, *Cyclospora cayetanensis*, *Cryptosporidium parvum*, Micobacterias atípicas, Hantavirus, Ébola, Lassa virus, Virus Guanarito, Virus Sabia, Hafnia, Edwarsiella, Coronavirus (causante del Síndrome respiratorio agudo severo SRAS), HTLV1, VIH/SIDA, *Balamuthia mandrillaris* y, últimamente, por la variedad del Virus influenza H5N1 de la Gripe aviar, entre otros.

Desde su aparición, los antibióticos han sido y aún son importantes armas para el tratamiento de muchas dolencias infecciosas, algunas de las cuales causaban gran mortalidad; su uso permitió disminuir, en forma importante y notable, la morbimortalidad de algunos de estos males, por ello se pensó en forma equivocada que muchas de estas enfermedades iban a desaparecer.

Un primer problema con su uso fue la aparición de reacciones adversas entre leves a severas, posteriormente se ha sumado la aparición cada vez más frecuente de bacterias resistentes y multirresistentes a uno o a varios antibióticos.

Las bacterias Gramnegativas (*E. coli*, *Klebsiella sp*, *Pseudomona aeruginosa*) fueron las primeras en presentar resistencia y luego las bacterias Grampositivas; así, en los últimos años se ha encontrado que la proporción de aislamientos de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente (MRSA) se ha incrementado de casi 0% a 70% en Japón y Corea, 40% en Bélgica, 30% en Gran Bretaña y 28% en Estados Unidos en sólo 10 a 15 años. También en el Perú se han detectado - en varios hospitales y clínicas - cerca de un 50% de cepas MRSA. Estas altas tasas conllevan un elevado costo para los sistemas de salud, por ejemplo: en los EE UU el gasto se ha calculado en más de 7 mil millones de dólares anuales, por lo que ha sido clasificado como un riesgo de seguridad nacional.

En el caso de los países en vías de desarrollo, el gasto del presupuesto de salud en antibióticos resulta en promedio del 35% debido a la creciente resistencia antibiótica y su

mal uso en los centros de salud que incrementa el problema de la resistencia, así como la facilidad para conseguir medicamentos sin receta médica y la venta de medicinas de dudosa procedencia que ocurren en nuestro medio.

Entre los muchos problemas que enfrenta el médico, existen tres importantes:

- Desconocimiento y falta de confianza: Al no tener la seguridad diagnóstica, prefiere usar algún antibiótico para no perder la confianza del paciente (quien percibe que es tratado con un medicamento) y por la presión médico-legal de no caer en negligencia médica.
- Presión del mercado: Propiciada por la inseguridad y el desconocimiento; la situación actual obliga a veces a medicar demás para no perder al “cliente” (paciente).
- Presión del paciente: En estos tiempos el paciente tiene un mayor acceso a la información (Internet, etc.) y exige, muchas veces, ser tratado con los medicamentos que él ve y/o lee; existen otros problemas de tipo cultural, social, religioso, etc. que también influyen positiva o negativamente en el uso racional de los medicamentos.

El antibiótico ideal es aquel que resulta más eficaz, menos tóxico, retarda el surgimiento de cepas resistentes, es de menor costo y de más fácil administración. Obviamente, no existe. Pero las características de eficacia, toxicidad y costo son consideraciones básicas en la elección de la droga a usar en cada caso.

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTIBIÓTICOS

Viejos antibióticos

Desde su aparición en la década del cuarenta han surgido diversas familias y actualmente son el principal grupo terapéutico y constituyen un arsenal esencial para el manejo de gran parte de las infecciones comunitarias y algunas nosocomiales. Entre las principales familias de estos antibióticos tenemos:

- Penicilinas: penicilina V, penicilina benzatínica, penicilina procainica, penicilina clemizol, ampicilina, amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, piperacilina, ticarcilina, mezlocilina, piumecilina, entre otras.
- Aminoglucósidos: estreptomina, amikacina, netilmicina, gentamicina, kanamicina, tobramicina, etc.
- Cefalosporinas: de primera generación (cefadroxil, cefadrina, cefalexina), de segunda (cefuroxima, cefaclor, cefoxitina) y las de tercera (ceftazidima, cefotaxima, ceftriaxona, cefixima, cefoperazona).
- Macrólidos: eritromicina, roxitromicina, claritromicina, azitromicina.
- Lincosinamidas: Lincomicina, clindamicina.

Uso Racional de Antibióticos

- Tetraciclinas: Oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina.
- Sulfonamidas: Cotrimoxazol, TMP/SMX, dapsona.
- Carbapenemes: Imipenem, meropenem.
- Quinolonas: Ácido nalidíxico, ácido pipemídico, norfloxacin, lomefloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, pefloxacin.
- Glicopéptidos: vancomicina, teicoplanina.
- Monobactam: aztreonam.
- Otras: rifampicina, macrodantina, cloranfenicol, furazolidona, fosfomicina, colistina.

Entre los diversos mecanismos de resistencia a los antibióticos, destaca la producción de betalactamasas por las bacterias. Se ha descrito más de 300 beta-lactamasas, que pertenecen a cuatro familias. Por esta razón, se ha desarrollado Inhibidores de betalactamasas (IBL), como el ácido clavulánico, ácido ovalínico, sulbactam y tazobactam. Los IBL han permitido volver a usar algunos antibióticos antiguos pues mantienen sus propiedades antimicrobianas.

Las combinaciones usadas son: amoxicilina-ácido clavulánico, ticarcilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam, entre otras.

Nuevos antibióticos

- Nuevas quinolonas: trovafloxacin (retirada en 1999), grepafloxacin (retirada en 1999) las llamadas quinolonas respiratorias (levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin (retirada el 2006), garenoxacin, gemifloxacin.
- Cefalosporinas de cuarta generación: cefepima, ceftiproma, cefalosporina de quinta: ceftiprole, ceftarolina.
- Nuevos macrólidos: telitromicina (retirada).
- Nuevos glicopéptidos: daptomicina, dalbavancin, oritavancin.
- Estreptograminas: quinupristín/dalfopristín.
- Nuevas tetraciclinas: tigeciclina.
- Nuevos carbapenemes: ertapenem, faropenem, semfriten, doripenem
- Otra familia: linezolid.
- Otros: Rifaximina, Rifapentina, Diarilquinolona.

USOS DE LOS ANTIBIÓTICOS

Los viejos antibióticos como la penicilina (penicilina G, penicilina V, benzatínica), a pesar de tener más de 60 años de uso, son de elección para muchas infecciones como Erisipela causada por el Estreptococo beta-hemolítico del grupo A, Sífilis en pacientes VIH y no VIH, Celulitis recurrente, Faringoamigdalitis aguda por Estreptococo, Gangrena por *Clostridium perfringens* (penicilina G altas dosis), Meningitis por Neumococo y

Meningococo en adultos y niños escolares, Neumonía comunitaria del adulto por Neumococo (penicilinas G, V, clemizol). Es bueno recordar, que en el Perú la resistencia al Neumococo es todavía baja, aunque - según reportes de Ochoa - se ha incrementado hasta más de un 20%, lo que es preocupante.

De las otras penicilinas destacan las osoxazolipenicilinas, por su importante actividad antiestafilocócica y de estas sobresalen la cloxacilina, dicloxacilina, oxacilina, meticilina, nafcilina, etc., que siguen siendo antibióticos de elección para el tratamiento de las infecciones leves o moderadas como las Piodermitis, Celulitis, Artritis piógena aguda, Osteomielitis aguda piógena causadas por el Estafilococo dorado coagulasa positivo.

El cloranfenicol es una droga bacteriostática que sigue siendo útil en los tratamientos de Enfermedad de Carrión o Bartonelosis (fase aguda), Neumonía comunitaria en niños, Fiebre tifoidea (actualmente se prefiere a las fluoroquinolonas), Meningitis aguda purulenta (combinado con ampicilina) y para algunas casos de sepsis abdominal (combinada con otros antibióticos) y Peste.

La clindamicina es útil en el tratamiento del Acné, Abscesos (pulmonar, cerebral, pélvico y abdominal), siempre combinado con otros antibióticos; también en los casos de Toxoplasmosis ocular y cerebral en VIH (combinada con sulfas), Piodermitis mixta por Estafilococo y Estreptococo, Pie diabético (combinado con ciprofloxacina u otra fluoroquinolona); Malaria por *Plasmodium falciparum* (combinado con quinina) y Enfermedad inflamatoria pélvica (combinado con ciprofloxacina u ofloxacina).

La amoxicilina (antibiótico de amplio espectro) posee mayor absorción que la ampicilina, el doble del nivel circulante y mayor vida media. Por ello, se usa cada 8 horas e incluso se puede aumentar la dosis y usarla dos veces al día; con ello los gérmenes que tienen cierta resistencia (neumococos, por ejemplo) responden adecuadamente. A pesar de su amplio uso, sigue siendo un antibiótico de importancia y elección para muchas infecciones comunitarias; se le considera como droga de elección para el tratamiento de Otitis media aguda, de la Uretritis y forma diseminada (Artritis) por Gonococo purulento, Bronquitis aguda, Neumonía de la comunidad (NAC), Sinusitis aguda, alternativa para Fiebre tifoidea y Fiebre paratífica, ITU no complicada (gestantes o no), Meningitis aguda purulenta del recién nacido combinado con gentamicina y/o amikacina, infecciones abdominales con sospecha de Enterococo en combinación con fluoroquinolonas o aminoglucósidos (colangitis, etc.) e infecciones por Listeria.

La amoxicilina-ácido clavulánico tiene las mismas indicaciones que la amoxicilina y es útil para profilaxis en cirugía y para algunas infecciones por anaerobios en mordeduras de humanos o animales, en patología odontoestomatológica y Tuberculosis multidrogorresistente, entre otras.

La tetraciclina sigue siendo droga de elección en el tratamiento del Acné, Cólera aguda, Balantidiasis, Brucelosis (combinado con estreptomycin), Clamidiasis, Linfogranuloma venéreo, Peste, Neumonía comunitaria leve a moderada, Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) (combinada con metronidazol o clindamicina).

La rifampicina, droga de elección en el tratamiento de la Tuberculosis (junto con otros antibióticos), es útil también en la Brucelosis (combinada con tetraciclina), infecciones severas por *Staphylococcus aureus*, Endocarditis (combinado con oxacilina), Verruga peruana (usada anteriormente como monoterapia), quimioprofilaxia del Meningococo (en caso de resistencia a las sulfas); su uso tópico no se recomienda y se prefiere siempre combinarla para evitar la resistencia. Hoy es eficaz para el nuevo MRSA Ca (Estafilococo meticilino resistente de la comunidad), nueva cepa de Estafilococo resistente a los betalactámicos y cefalosporinas.

De las sulfas, la más usada es el cotrimoxazol, antibiótico muy útil para diversas infecciones respiratorias, diarrea por Shigelosis (resistencia en aumento), infección por *Pneumocystis jiroveci*, Infección urinaria baja no complicada (alta resistencia), Isosporidiasis, Toxoplasmosis ocular y cerebral (combinado), infección por *Paracoccidioides brasiliensis* (alternativa antigua). Últimamente para el MRSA Ca (Estafilococo meticilino resistente de la comunidad).

Los aminoglucósidos siguen siendo útiles en el tratamiento de las infecciones urinarias altas complicadas (Pielonefritis aguda), Sepsis (en combinación con otros antibióticos), Endocarditis por *Streptococcus viridans* (junto con penicilina), Meningitis tuberculosa, Brucelosis (tetraciclina más estreptomomicina o amikacina), algunas Mycobacterias atípicas, Meningitis del recién nacido (combinado con ampicilina o amoxicilina), infecciones en neutropénicos (especialmente la amikacina), Tuberculosis multirresistente (kanamicina, estreptomomicina o amikacina junto a otros antibióticos) y como complemento en infecciones estafilocócicas (asociados a betalactámicos) porque actúan bien contra *Staphylococcus aureus* coagulasa positivo. La amikacina es un antibiótico potente que cubre gérmenes gramnegativos usuales y además es útil contra la *Pseudomona aeruginosa*, Enterobacter y Acinetobacter. Por esto, es útil para el tratamiento combinado de algunas infecciones moderadas a graves nosocomiales (Neumonía, Sepsis, Pielonefritis, Infecciones abdominales, Neutropenia). Una nueva ventaja farmacocinética de los aminoglucósidos es que una sola dosis pueden tener una eficacia muy similar a las tres dosis empleadas clásicamente, así disminuye la nefrotoxicidad y la ototoxicidad (en casos de infecciones no severas).

Las fluoroquinolonas (norfloxacina, pefloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina) son potentes antibióticos de amplio espectro, de fácil uso y bactericidas de gran penetración intracelular, de gran éxito en el tratamiento de infecciones leves, moderadas y severas. De ellos tenemos a la ciprofloxacina, potente antibiótico que se concentra muy bien en casi todos los tejidos del cuerpo (piel, huesos, próstata, pulmón, bronquios), y que muchos recomiendan como droga de elección en Fiebre tifoidea y paratífica, Enfermedad de Carrión (ambas fases).

Otras indicaciones de las fluoroquinolonas son: Osteomielitis crónica por *Pseudomona aeruginosa* (solo ciprofloxacina), ITU multirresistente, Pie diabético (combinado con amoxicilina - ácido clavulánico, metronidazol o clindamicina), Otitis media crónica (niños y adultos) y Enfermedad Fibroquística pulmonar. Además, en Gonorrea no complicada (dosis única), sepsis (combinada con otros), profilaxis y tratamiento en neutropénicos, Cólera (de segunda elección), Diarrea del viajero, Pie diabético, Prostatitis

aguda y crónica (similar efecto tiene la ofloxacina y levofloxacina), Enfermedad inflamatoria pélvica (combinado con otros), exacerbación aguda de Bronquitis crónica bacteriana (ciprofloxacina, ofloxacina). El uso en niños fue motivo de controversia durante varias décadas debido a haberse encontrado daño articular en animales, pero nuevos estudios revelan que el uso de las clásicas fluorquinolonas no afecta el desarrollo articular y las complicaciones son similares a las de otros antibióticos.

La eritromicina, descubierta en 1952, se ha usado como droga de elección para la Tos convulsiva y como tratamiento alternativo en pacientes alérgicos a la penicilina, alternativa en Acné (en forma tópica), *Campylobacter jejuni*, infecciones por gérmenes atípicos, como el Mycoplasma (poco frecuente en el Perú) e infecciones en gestantes (no bajo la forma de estolato).

Las cefalosporinas comprenden una amplia gama de familias. Las cefalosporinas de primera generación de uso oral (cefadroxil, cefadrina, cefalexina) cubren bien a gérmenes comunes de la práctica diaria y algunas infecciones hospitalarias; son útiles en infecciones de piel causadas por Estafilococos y Estreptococos. De las cefalosporinas orales de primera generación, el cefadroxil tiene la ventaja de usarse dos veces al día y la ingesta de alimentos no interfiere con su administración; ha sido usado con gran éxito en Faringoamigdalitis aguda (similar a la penicilina), Celulitis comunitaria por *Staphylococcus aureus* y Estreptococo e ITU no complicada.

Las cefalosporinas parenterales de primera generación (cefazolina, cefradina, cefacidal) son medicamentos útiles en infecciones urinarias complicadas e infecciones abdominales, pélvicas (combinadas con otros). La cefazolina sigue siendo de elección en la profilaxis en cirugía (histerectomía, cirugía valvular, cirugía cardíaca, reemplazo de articulaciones, cesárea, colecistectomía). La cefadrina también ha demostrado gran éxito en profilaxis en cirugía y en el tratamiento de muchas infecciones abdominales y ginecológicas. La cefoxitina es la única cefalosporina de segunda generación con acción contra los anaerobios y es útil en la profilaxis de la Apendicitis aguda. Las cefalosporinas de segunda, tercera y otros antibióticos no son superiores a la cefazolina en quimioprofilaxia por tanto, no se justifica su uso.

La cefuroxima y el cefaclor (cefalosporinas de segunda generación) son útiles en las infecciones en que está implicado el *Haemophilus influenzae*. En general, respecto a las cefalosporinas de segunda generación su efecto sobre los gérmenes Grampositivos disminuye y no son superiores a los de primera generación, pero son útiles en infecciones como Otitis media aguda, Bronquitis aguda, Neumonía de la comunidad (NAC) e luego de no grave Infecciones urinarias.

Las cefalosporinas de tercera generación parenterales (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidime) son antibióticos para infecciones moderadas a graves. Las dos primeras son importantes en el manejo de la Meningitis purulenta aguda y la ceftazidima en las infecciones por *Pseudomona aeruginosa* (sepsis, quemados). Lamentablemente, las dos primeras también se han usado en diversas infecciones comunitarias y nosocomiales (neumonía, infecciones respiratorias, ITU, sepsis) lo que ha generado una alta resistencia de muchos gérmenes Gramnegativos. El uso de las cefalosporinas de tercera generación

no ha disminuido la mortalidad ni las secuelas de la Meningitis aguda; lo que si se ha demostrado en la población pediátrica, es que el uso precoz de corticoides disminuye algunas secuelas, como la sordera. La ceftriaxona tiene la ventaja de esterilizar rápidamente la meningitis entre 6 y 8 horas luego de iniciar su uso por esto se emplea con éxito en la terapia de la Meningitis bacteriana aguda; NAC (combinado con azitromicina o claritromicina), en cambio, su uso en la Fiebre tifoidea no es superior al cloranfenicol ni a las quinolonas porque produce recaídas.

Entre los antiguos antibióticos de amplio espectro que cubren gérmenes Grampositivos, Gramnegativos y anaerobios diversos está el imipenem, que requiere de la cilastatina para disminuir la nefrotoxicidad, y además tiene una potencial proconvulsivante. Es útil en infecciones moderadas y severas nosocomiales, en especial cuando se sospecha sepsis grave en pacientes con patología abdominal y ginecológica, en pacientes en shock séptico, cuando hay sospecha de cepas nosocomiales resistentes a las enzimas betalactamasas de espectro ampliado (EBLL). Una familia antigua, las Polimixinas (polimixina B y colistina o polimixina E) se están empleando en la terapia de infecciones por *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter* MDR, por vía intravenosa, intramuscular, intratecal, inhaladas o en preparaciones tópicas y oftalmológicas.

El único antibiótico monobactam es el aztreonam, que cubre muy bien a los gérmenes gramnegativos comunitarios y nosocomiales, desde la *E. coli* hasta la *Pseudomona aeruginosa*. El aztreonam se absorbe muy bien por vía endovenosa e intramuscular, no presenta nefrotoxicidad, por lo que es de utilidad en la Neutropenia, Neumonía intrahospitalaria, infecciones por *Pseudomonas*, infecciones urinarias severas, Osteomielitis por gramnegativos. El aztreonam se puede combinar con otros antibióticos para cubrir infecciones mixtas sin ningún antagonismo; es seguro en el embarazo y, de todos los antibióticos, es uno de los que produce menos Colitis pseudomembranosa.

En relación a los nuevos antibióticos destaca entre las cefalosporina de cuarta generación, la cefepima, que es una auténtica cefalosporina de amplio espectro, pues cubre muy bien gérmenes Grampositivos y Gramnegativos comunes y nosocomiales, pero no actúa sobre anaerobios ni MRSA. La cefepima se absorbe muy bien por vías intramuscular y endovenosa, se usa dos veces al día. Otra ventaja es su alta resistencia a las betalactamasas, que usualmente inhiben a las cefalosporinas de tercera. Su amplio espectro permite usarlo con éxito en celulitis complicada, neumonías comunitaria y nosocomial (muy útil en neumonía asociada a ventiladores), infecciones en neutropénicos, sepsis multimicrobiana, Pielonefritis, infecciones abdominales (combinada con metronidazol o clindamicina), Meningitis y otras infecciones severas tanto en niños como adultos. Muchas veces se emplea como monoterapia y se puede usar en forma combinada con vancomicina, teicoplanina, amikacina o clindamicina.

El cefbiprole-nueva cefalosporina-es útil para la terapia de diversos gérmenes Grampositivos como el MRSA, sensibles y resistentes a las viejas drogas, siendo menos tóxico que la vancomicina.

La ceftarolina, cefalosporina de quinta generación, ha sido aprobada para infecciones de piel complicadas y NAC .

Otro nuevo glicopéptido es la teicoplanina, una excelente droga cuando el paciente es alérgico a la vancomicina, con la ventaja de poseer menos efectos adversos. Debido al aumento de la resistencia de algunos gérmenes (*Enterococo*) a la vancomicina, la teicoplanina está siendo cada vez más usada.

Un nuevo antibiótico, que apareció en el 2001, es el linezolid que es una oxazolidinona, cubre muy bien diversos gérmenes Grampositivos comunitarios y nosocomiales, es de gran utilidad en Neumonía por MRSA y superior a la vancomicina pues tiene buena concentración en el tejido pulmonar y además una excelente biodisponibilidad oral. Se ha ensayado con éxito en el tratamiento de infecciones de piel, neumonías y otras infecciones causadas por gérmenes Grampositivos; por ser poco tóxico, su indicación básica es el tratamiento de infecciones por gérmenes Grampositivos multirresistentes, especialmente el MRSA. Se ha usado con buen resultado en el Pie diabético; encontrándose trombocitopenia y acidosis láctica en algunos casos.

El meropenem, antibiótico betalactámico de amplio espectro, cubre igualmente los mismos gérmenes del imipenem, pero tiene la ventaja que produce menos convulsiones y se ha empleado con excelente eficacia en pacientes con Meningitis bacteriana aguda, tan igual como la cefotaxima y la ceftriaxona. Por tanto, este potente antibiótico debe reservarse para pacientes muy graves con infecciones nosocomiales que no respondan a terapias convencionales.

De los nuevos macrólidos, la claritromicina tiene la ventaja que junto con la amoxicilina y el omeprazol son las drogas de elección en el tratamiento de patología gastrointestinal (Gastritis por ejemplo) producido por *Helicobacter pylori*, y también es útil en algunas infecciones respiratorias altas (Sinusitis aguda, Bronquitis aguda), en especial cuando se sospecha gérmenes resistentes a las penicilinas y ante la presencia de gérmenes atípicos. En algunas guías de terapia en Neumonía comunitaria complicada se recomienda usar la claritromicina (o la azitromicina) junto a una cefalosporina de tercera (ceftriaxona o cefotaxima). Una ventaja de los nuevos macrólidos comparados con la vieja eritromicina es su dosis única (o dos veces al día) y sus efectos adversos menores, pero algunas son más caras. La azitromicina tiene excelente acción sobre las Clamidias, por lo ha sido usada con éxito en Uretritis y Cervicitis no gonocócicas. Todos estos macrólidos no son drogas de elección para las infecciones comunitarias, sino son buenas alternativas para algunas infecciones urinarias y respiratorias.

Últimamente la azitromicina ha sido de gran utilidad en el tratamiento de la Fiebre tifoidea (no recaídas), Shigelosis aguda (cepas resistentes), Malaria falciparum, Arañazo de gato, Verruga peruana, EIP no complicada. Hace unos años apareció un nuevo macrólido de dosis única y de amplio espectro: la telitromicina-que cubre gérmenes típicos y atípicos - que no es de elección para el tratamiento de las principales dolencias infecciosas porque es caro y tiene algunos efectos adversos severos; pero, será una futura alternativa cuando se sospeche de gérmenes (*Neumococo*, *Haemophilus influenzae*) resistentes a la penicilina y a los otros macrólidos viejos. Actualmente se la ha retirado por presentar toxicidad.

Entre las nuevas quinolonas están la grepafloxacin (retirada), levofloxacin,

gatifloxacina (retirada), trovafloxacina (retirada), moxifloxacina y gemifloxacina . Todas tienen la ventaja de su amplio espectro que cubre gérmenes atípicos y anaerobios, y aunque no son muy eficaces contra la *Pseudomona aeruginosa*, son de fácil posología (una vez al día). La trovafloxacina, por su amplio espectro, adquirió gran importancia pero debido a que produjo numerosas muertes por daño hepático, tuvo que ser retirada en 1999. La grepafloxacina también fue retirada en 1999, debido a su cardiotoxicidad (arritmias cardíacas). La gatifloxacina tiene un espectro muy similar a las otras; con excelente absorción y biodisponibilidad; se ha ensayado en vivo e *in vitro* por su excelente eficacia en diversas infecciones leves y severas y no se observó lo ocurrido con la trovafloxacina.

La gatifloxacina tiene una importante acción sobre el *Mycobacterium tuberculosis* y en estudios *in vitro* de las infecciones del sistema nervioso central (Meningitis bacteriana aguda) ha mostrado una excelente acción contra los gérmenes usuales. A nivel mundial, han quedado la levofloxacina y moxifloxacina, gemifloxacina, utilizadas a dosis única y han sido ensayadas con éxito (vías oral y parenteral) en la terapia de Neumonías de tipo comunitaria, infecciones urinarias, Sinusitis aguda, infecciones moderadas de piel y partes blandas; además, tienen una importante acción sobre el *Mycobacterium tuberculosis*, por lo que son actualmente recomendadas como terapia de rescate en TBC MDR.

La moxifloxacina ha demostrado una gran eficacia en EIP no complicada y algunas infecciones intrabdominales (sospecha de anaerobios). La gemifloxacina es una poderosa quinolona de cuarta generación y no la afecta la producción de betalactamasas por lo que es útil en muchas infecciones comunitarias por cepas resistentes y alcanza una gran concentración en tejido pulmonar.

Las estreptograminas, daptomicina, telavancin, oritavancin y dalbavancina son nuevos antibióticos usados en casos muy especiales en cepas resistentes de algunos gérmenes Grampositivos (*S. aureus*, Enterococo). La daptomicina es un nuevo glicopéptido, bactericida de larga vida media (dosis única) y se administra por vía endovenosa, a 4-6 mg por kilo.

Entre los nuevos antibióticos de larga vida media, rápida capacidad bactericida y que actúan sobre gérmenes Grampositivos está la tigeciclina que pertenece al grupo de gliciliclinas (similares a la tetraciclina), es de uso parenteral, a dosis única cubre gérmenes Grampositivos y Gramnegativos, aerobios y anaerobios, atípicos (Clamidias, Micoplasma) y gérmenes multiresistentes como MRSA, VRE, PRSP. No actúa sobre *Pseudomona aeruginosa*. Los estudios clínicos demuestran su gran valor terapéutico en diversas infecciones comunitarias (piel, infecciones intrabdominales) y nosocomiales.

Entre los nuevos carbapenemes, el ertapenem - a diferencia de los antiguos imipenem y meropenem - se usa una sola vez (vía endovenosa) y cubre muy bien gérmenes aeróbicos y anaeróbicos, pero no actúa sobre la *Pseudomona aeruginosa* ni contra Enterobacter. El ertapenem es una buena alternativa contra infecciones moderadas a severas de tipo comunitario, en especial cuando se sospecha gérmenes anaerobios. Además, es útil en cepas con BLEE positivas.

Otro nuevo producto es el doripenem, que tiene una excelente actividad sobre diversos

gérmenes Grampositivos, Gramnegativos, anaerobios y especialmente gran acción contra la *Pseudomona aeruginosa*, resultando mucho mayor que el imipenem y meropenem.

CONSECUENCIAS DEL USO INCORRECTO DE LOS ANTIBIÓTICOS

Una mala indicación del antibiótico o un mal cumplimiento de la prescripción, puede provocar:

1. Fracaso terapéutico.
2. Desarrollo de resistencia bacteriana.
3. Enmascaramiento de procesos infecciosos.
4. Cronificación: la falta de erradicación de un número suficiente de bacterias, dará lugar a la persistencia de aquellas que mantienen su grado de patogenicidad, sin ocasionar manifestaciones agudas.
5. Recidiva: las cepas supervivientes, sean resistentes o sensibles, inician una nueva proliferación que provocará una recaída o una reinfección.
6. Efectos adversos debidos a la acción del medicamento (independientes de que sea o no eficaz): La toxicidad de algunos antibióticos es potencialmente grave y su aparición es inaceptable si el paciente no necesitaba el fármaco.

Para el manejo adecuado y racional de antibióticos se requiere de una serie de conocimientos: 1) la farmacodinamica y farmacocinética de los diversos antibióticos; 2) las indicaciones de elección y las alternativas en las diversas enfermedades infecciosas; 3) los efectos adversos y las contraindicaciones.

CONCLUSIONES

En los establecimientos de mayor complejidad de salud que manejan pacientes hospitalizados, se debe: formar Comités de control de enfermedades infecciosas; realizar en forma obligatoria las vigilancias epidemiológicas local, regional y nacional de los gérmenes implicados en infecciones hospitalarias; efectuar estudios de sensibilidad antibiótica y aplicar las normas de prevención de control de las enfermedades infecciosas. Además, se requiere de campañas de educación a todo nivel; de lo contrario, asistiremos al preocupante aumento de los gérmenes resistentes a uno o más antibióticos, tanto en la comunidad como en los servicios de hospitalización.

Si bien el manejo de los antibióticos sigue siendo un arte, no debe ser considerado como una simple receta de cocina; el médico y el personal de salud deberán estar en constante actualización a fin de evitar problemas de resistencia y reacciones adversas a medicamentos, lo que permitirá un mejor manejo de las diversas patologías que afectan al ser humano.

La aparición cada día de nuevas resistencias a diversos antibióticos, tanto en la comunidad como a nivel intrahospitalario, exigen que se investiguen nuevos fármacos pues recordemos que hoy en día la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado como un problema de salud pública la resistencia intrahospitalaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Department of Health. The path of least resistance. Main report. Standing Medical Advisory Committee. Sub-group on antimicrobial resistance. Londres: Department of Health. Publication Unit PHLS. Headquarters Office; 1998.
2. Mendoza C, Velásquez R, Mercado L, y col. Susceptibilidad antimicrobiana de *Staphylococcus aureus* sensible, con sensibilidad 'borderline' y resistentes a la meticilina. *Rev Med Hered.* 2003;14(4):181-185.
3. John JF Jr, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis.* 1997;24:471-485.
4. <http://www.odci.gov/cia/reports/nie/report/nie99-17d.html> (Visitado el 10 de mayo del 2006).
5. Ozkurt Z, Erol S, Kadanali A, Ertek M, Ozden K, Tasyaran MA. Changes in Antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious disease specialists. *Jpn J Infect Dis.* 2005; 58(6):338-343.
6. Smith R, Coast J. Antimicrobial Resistance: A global response. *Bull WHO.* 2002;80:126-133.
7. Ochoa T. Resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina en portadores nasofaríngeos menores de 2 años. *Rev Med Hered.* 1998; 9(2): 56-62.
8. Bamberger DM, Boyd SE. Management of *Staphylococcus aureus* infections. *Am Fam Physician.* 2005;72(12):2474-2481.
9. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM Jr, Musher DM, Whitney C. Infectious Diseases Society of America. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1405-1433.
10. Turner, et al. Telithromycin. *Ann Intern Med* 2006; 144: 447-448.
11. Maguiña C, Solari L. Nuevas y viejas quinolonas. *Rev Med Hered.* 2002;13:153-160.
12. Hooper D. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2000;31:S24-S28.
13. Saravolatz LD, Leggett J. Gatifloxacin, gemifloxacin, and moxifloxacin: the role of 3 newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1210/1215.
14. Ginsburg AS, Hooper N, Parrish N, et al. Fluoroquinolone resistance in newly diagnosed tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1448-1452
15. Drugs 2004. Newer Treatment Options for Skin and Soft Tissue Infections. 2004, 2.64(15):1621-1642.
16. http://www.remediar.gov.ar/pdf/uso_racional.pdf (Visitado 10 de mayo del 2006)
17. Drew RH. Emerging options for treatment of Invasive multidrug resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pharmacotherapy* 2007, 27: 227-49.
18. Sosa-Panama N. Hay nuevos antibioticos? *Acta Medica Colombia*; Vol 32 (3): 176 - 178 2007.

ACTUALIZACIÓN EN EL MANEJO DE ANTIBIÓTICOS EN LAS INFECCIONES SUPERFICIALES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

Jorge González Mendoza, Ciro Maguiña Vargas, Víctor Herrera Arana

La piel constituye el 16% del peso del cuerpo y dado su carácter de cobertura/envoltura externa corporal, está particularmente expuesta a traumatismos (caídas, heridas, tóxicos), daño por diversos agentes ambientales; y en consecuencia, a diversas infecciones. Estas últimas condiciones en su mayor parte son de intensidad leve a moderada y rara vez son severas¹. Generalmente, son causadas por un solo germen; un ejemplo es la Erisipela, infección que se produce a nivel de la dermis superficial, cuyo agente principal es el *Estreptococo* del grupo A².

Las infecciones de la piel y los tejidos blandos, en la mayoría de los casos, son tratadas en forma ambulatoria, con el empleo de medidas de higiene, antibióticos tópicos y en algunos casos agentes antibacterianos sistémicos administrados por vía oral. Las formas leves y moderadas afectan a la epidermis y a la dermis superficial y profunda. Sin embargo, existen otras infecciones de la piel y anexos de naturaleza necrotizante que son más severas y graves y con alta mortalidad, tales como la fascitis necrotizante de tipo 1 (causadas por anaerobios, Gram-negativos, bacilos aerobios y *Enterococo*) y la fascitis necrotizante de tipo 2 (producida por un *Estreptococo* del grupo A), condiciones que generan mayor morbilidad y mortalidad, cuyo tratamiento es médico-quirúrgico y constituyen una emergencia médica^{3,4}.

En el Perú, existen escasos estudios prospectivos sobre las infecciones de piel y partes blandas, destacando el trabajo realizado en el año 2000 en el Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas (DEITD) del Hospital Nacional Cayetano Heredia. Los investigadores describen 82 casos con diversas infecciones de la piel: 52 (63,4%) fueron Celulitis; 14 (17,1%), Piodermitis; 10 (12,2%), Erisipela, entre otras; en el 33% de los casos se pudo recuperar algún microorganismo, el más frecuentemente hallado fue *Staphylococcus aureus* (72%)^{5,6}.

Las bacterias que más frecuentemente producen infecciones cutáneas son los gérmenes aerobios Gram-positivos, tales como los *Estreptococos* y los *Estafilococos*; los cuales causan infecciones denominadas Piodermitis. Por otro lado, el Impétigo - la infección bacteriana cutánea más frecuente en los niños - es causado por *Streptococcus pyogenes* del grupo A.

Otros agentes bacterianos que pueden causar infecciones de la piel, aunque con menos frecuencia, pertenecen a los géneros *Clostridium* y *Corynebacterium*, además de las micobacterias atípicas y los bacilos Gram-negativos. También, pueden ocurrir infecciones polimicrobianas mixtas en la piel y los tejidos blandos, tales como aquellas secundarias a mordeduras y a picaduras. La celulitis es producida principalmente por *Staphylococcus*

aureus o por otros microorganismos menos frecuentes, tales como *Streptococcus pyogenes* del grupo A, *Aeromonas hydrophila* y las Enterobacterias^{2-4,7}.

CLASIFICACIÓN

Existen diversas clasificaciones de las infecciones de piel de las cuales, por ser la más práctica, se ha escogido la siguiente:

Infecciones superficiales de la epidermis: Piodermitis, Foliculitis, Forúnculo, Ectima, Hidradenitis, etc. cuyo agente usualmente es *S. aureus*. El Impétigo es una infección vesículo-pustular, superficial, con costras amarillentas; el principal agente es *Streptococcus pyogenes* beta-hemolítico del grupo A y en ocasiones el *S. aureus* grupo II fago tipo 71 (Impétigo ampollar).

La Erisipela es otra importante infección de la dermis y el sistema linfático superficial, el principal agente causal es *Streptococcus pyogenes* del grupo A; en ocasiones, es producida por Estreptococos grupos G y C y, raramente *S. aureus*.

La Celulitis es una de las infecciones bacterianas más comunes de la piel, por lo general es de curso agudo y afecta la dermis superficial y profunda; la lesión inflamatoria está caliente y enrojecida, con bordes difusos. El principal agente causal es el *S. aureus*, pero existen otros agentes como *Streptococcus pyogenes* del grupo A, *Pasteurella multocida*, Clostridios, *Aeromonas hydrophila*, *Vibrio vulnificus*, *Haemophilus influenzae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* y las Enterobacterias.

Entre las factores de riesgo para el desarrollo de las infecciones de la piel y las partes blandas tenemos: condiciones personales (por ejemplo, predisposición y compromiso de la inmunidad), alergia, historia de traumas, golpes, escoriaciones, fisuras, enfermedades asociadas (Atopia, Diabetes mellitus, Micosis superficiales, Onicomicosis); los componentes ambientales, picaduras de mosquitos, climas tropicales o secos; los factores fisicoquímicos, historia de quemaduras, dermatitis actínica, contacto con agua salada (*Vibrio vulnificus*) o agua dulce (*Aeromonas hydrophila*)^{6,9}.

Para el diagnóstico de las citadas condiciones debemos considerar criterios epidemiológicos y clínicos. Se debe preguntar a los pacientes acerca de sus lugares de residencia reciente, dónde vive actualmente o áreas de viaje o tránsito (por ejemplo, zonas tropicales); si ha sufrido mordeduras de animales domésticos o silvestres, picaduras de insectos, si presenta onicomicosis, entre otros datos. Desde el punto de vista clínico, en caso de Impétigo causado por *S. pyogenes* del grupo A se observará vesículas con pústulas y costras mielicéricas; y en el caso de la Erisipela, una lesión eritematosa, de bordes elevados, bien delimitado y localizada en la cara (infantes y ancianos). La Foliculitis es la presencia de pus alrededor del folículo piloso. El forúnculo es una colección purulenta que rebasa el folículo piloso y forma un saco de pus, muy doloroso. El Ántrax estafilocócico es la presencia de secreción purulenta que forma túneles que afectan el tejido celular subcutáneo y que forma lesiones que semejan escaras. La Hidradenitis supurativa es la infección focal de los ganglios linfáticos de la cadena axilar. En la Celulitis clásica

(principal forma clínica), hay dolor en la zona afectada; existe una mácula generalmente eritematosa, de tamaño variable, a veces acompañada de flictenas, los bordes son vagos o difusos y no se delimitan claramente, a diferencia de la Erisipela. La toxicidad sistémica es variable, con la presencia de fiebre, escalofríos y compromiso del estado general. En la Escarlatina, condición producida por toxinas de origen estreptocócico, se observa un rash que respeta las palmas y las plantas, y la lengua aparece con un aspecto aframbuesado.

El hemograma en cualquiera de los síndromes descritos presenta generalmente, leucocitosis con desviación izquierda. Una tinción de Gram, en material tomado de las lesiones, puede revelar la presencia de cocos Gram-positivos en racimo (*S. aureus* coagulasa positivo) o cocos Gram-positivos en fila (*S. pyogenes*). En algunos casos, se podrá observar cocos o bacilos Gram-negativos o flora mixta (infecciones por anaerobios, producto de mordeduras, por ejemplo).

Existen otras patologías que debemos tener en cuenta para el diagnóstico diferencial, tales como los accidentes por animales ponzoñosos (arañas), picaduras de insectos, traumas o golpes, Urticaria, Dermatitis, Carbunco cutáneo, Pioderma gangrenoso, Gota aguda, Fascitis necrotizante (tipos 1 y 2), mionecrosis anaeróbica, Tromboflebitis venosa profunda, Carcinomas erisipeloides, enfermedad de Kawasaki y síndrome de Sweet. En el caso de los accidentes causados por la mordedura de la araña casera, *Loxosceles laeta*, el cuadro cutáneo usualmente es abrupto, la lesión es pálida y luego toma un color violáceo, con ampollas y flictenas; la clave es la historia de la exposición o accidente. Además de las manifestaciones cutáneas los pacientes afectados pueden presentar, en los dos primeros días, orina oscura (hematuria) e ictericia. En los casos de traumatismos, el paciente presenta una o más lesiones con máculas equimóticas, sin fiebre ni escalofríos y, ciertamente, existe el antecedente de maltrato o golpes. Este último punto debe ser investigado cuidadosamente, dada la creciente frecuencia de casos de violencia doméstica.

El diagnóstico de las infecciones bacterianas se apoya en dos pilares: las manifestaciones clínicas y el estudio microbiológico, basado fundamentalmente en el examen directo para hacer tinciones y en el cultivo.

TRATAMIENTO

En la literatura médica existen diversos y múltiples esquemas terapéuticos⁵⁻²¹ empleando antibióticos, tanto antiguos como aquellos de reciente introducción. Las mejores revisiones están descritas en las publicaciones por Bisno⁵ y Swartz^{6,7}. La mayoría de los trabajos coincide en el empleo de antibióticos antiguos administrados por vía oral, y son pocos los casos en los que se podrá emplear las nuevas quinolonas o glicopéptidos. Este punto es particularmente importante, a fin de evitar el uso innecesario de antibióticos de muy amplio espectro que puedan a la larga contribuir con la generación de multirresistencia por parte de las bacterias. El uso de la vía parenteral estará restringido a los pacientes que presentan factores de riesgo como Diabetes mellitus descompensada, aquellos que no toleran la vía oral o los que tienen otras complicaciones. Las formas leves y moderadas de las infecciones de la piel y los tejidos blandos responden al uso de terapia

oral. La duración del tratamiento en infecciones superficiales varía entre 7 y 14 días. En algunos casos de infecciones cutáneas leves, basta con medidas de higiene local y eventualmente una terapia tópica.

A continuación presentamos un resumen de los principales esquemas antibióticos recomendados:

- Infecciones causadas por *S. aureus* sensible a meticilina: usualmente Forúnculos, Foliculitis, Ántrax estafilocócico, Hidradenitis y Celulitis.

Primera elección: dicloxacilina, oxacilina (parenteral), cloxacilina, y cefalosporinas de primera generación, tales como cefadroxilo, cefradina y cefalexina.

Siendo los agentes beta-lactámicos la base de la terapia en este tipo de infecciones, en los pacientes alérgicos a penicilina y/o a compuestos de dicha familia, podrá considerarse el uso de clindamicina, lincomicina, eritromicina y claritromicina. Otro agente que tiene una buena acción antiestafilocócica (microorganismos sensibles a meticilina) es el cotrimoxazol.

En casos de impétigo simple, se puede usar antibióticos tópicos como mupirocina, la cual se aplica 2 a 5 veces por día. Existen estudios en el Perú que han validado la eficacia de dicho agente tópico; en cambio, no se ha determinado con precisión el rol de bacitracina, polimixina B y neomicina⁹¹¹. Si las infecciones fueran causadas por *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*) nosocomial, se emplea vancomicina, linezolid o daptomicina por la vía parenteral y para MRSA de origen comunitario, se puede usar rifampicina, clindamicina o cotrimoxazol.

- Infecciones causadas por *S. pyogenes* del grupo A, tales como el Impétigo infantil, Linfangitis y Erisipela. Son antibióticos de primera elección: penicilina V (oral), penicilina G sódica, penicilina G potásica (endovenosa), penicilina procaínica (intramuscular), penicilina clemizol (intramuscular), amoxicilina (oral), amoxicilina-ácido clavulánico (oral). Los agentes de segunda elección son eritromicina y claritromicina; y como tercera elección, puede considerarse, el empleo de clindamicina.

- Infecciones producidas por mordeduras de perro, gato u otro, en las que existen gérmenes como *Pasteurella multocida*, *S. aureus*, *S. intermedius*, *Neisseria canis*, *Haemophilus felix*, *Capnocytophaga canimorsus*, Anaerobios, entre otros.

Son antibióticos de primera elección: amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam. De segunda elección: Tetraciclinas (oxitetraciclina o doxiciclina), moxicifloxacina más clindamicina.

- Infecciones por mordeduras de humano, en las que predominan los anaerobios orales: bacteroides, peptoestreptococo, *Eikenella corrodens*, *Streptococcus viridans*, *S. aureus*.

Los antibióticos de primera elección son: amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam.

Alternativa: penicilina más cefalosporina. Entre los agentes con actividad contra los microorganismos anaerobios puede considerarse a metronidazol y cloramfenicol.

- Celulitis por *Aeromonas*:

Esquema de primera elección: ciprofloxacina 400 mg, vía endovenosa, cada 12 horas o ceftazidima más gentamicina o amikacina.

Alternativa: meropenem o imipenem-cilastatina.

- Celulitis por *Erysipelothrix rhusiopathiae*:

Esquema de primera elección: amoxicilina; en los casos moderados, penicilina G sódica endovenosa.

Alternativa: ciprofloxacina o cefotaxima o imipenem-cilastatina.

- Celulitis bucal por *H. influenzae*:

Esquema primera elección: ceftriaxona.

Alternativa: meropenem o imipenem-cilastatina.

El manejo de las infecciones de la piel y los tejidos blandos debe ser integral y habrá de incluir el reposo del miembro afectado (pie, mano); en niños el uso de antibióticos orales o parenterales, debe dosificarse estrictamente por kilogramos de peso corporal; evaluar la adherencia y los efectos adversos del tratamiento. En los pacientes con factores de riesgo, (Diabetes mellitus, Insuficiencia renal crónica, Neoplasia, Anemia severa), que presentan infecciones localizadas, el manejo es en forma ambulatoria por 7 a 14 días; no se administrará corticoides ni antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Debe enfatizarse que cuando las infecciones de la piel y los tejidos blandos sean particularmente dolorosas, basta con el uso de analgésicos tales como paracetamol y que el uso de antiinflamatorios impide o retarda la llegada del antibiótico al área afectada, por tanto, si bien se logra un alivio sintomático relativamente rápido, hay peligro de perder el beneficio del antibiótico.

Si en 72 horas la evolución clínica demuestra que hay progresión de la lesión cutánea o que aparecen complicaciones sistémicas, el paciente deberá ser hospitalizado para que reciba antibióticos parenterales y otras medidas de soporte. Los criterios de ingreso para hospitalización inmediata incluyen: Adultos de la tercera edad, problemas en la deambulación, sepsis, falla multiorgánica, diabetes, nefropatía, cirrosis, gestación, neonatos, deshidratación o intolerancia oral, entre otros. El paciente una vez hospitalizado será evaluado todos los días y cuando hayan mejorado las molestias cutáneas y sistémicas, deberá ser dado de alta precozmente; el tiempo usual de manejo es entre 10 y 14 días. El uso de otras terapias dependerá de la gravedad del caso clínico, algunos requieren cirugía complementaria para debridar el tejido necrótico o desvitalizado; en otros casos de fascitis necrotizante o de pie diabético, se está usando con cierto éxito oxígeno hiperbárico²⁰.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Skin & Soft-Tissue Infections. Mark P. Wilhelm y Randfall S. Edson. En: Walter R. Wilson, Merle A. Sande, editors. Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases. New York: McGraw Hill, New York, 2001: 177-190.

2. Weiberg AN, Swartz MN. Enfermedades bacterianas con compromiso cutáneo. En: Fitzpatrick T, Eisen A, editores. *Dermatología en Medicina General*. 2nd ed. New York: Mc Graw Hill; 1993:2312-2347.
3. Bisno A, Stevens D. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *NEJM*. 1996; 334 (4):240-245.
4. Swartz M. Cellulitis. *NEJM*. 2004; 350 (9): 904-911.
5. Ramos R, Hernández K, Zamudio C, Seas C. Perfil clínico de las infecciones de piel y tejido celular subcutáneo en el Hospital Nacional Cayetano Heredia 1994-1999. *Folia Dermatol Per*. 2002; 13 (2): 32-35.
6. Zamudio C. Morbilidad y mortalidad en el servicio de hospitalización del Departamento de Enfermedades Infecciosas, Tropicales y Dermatológicas del Hospital Nacional Cayetano Heredia 1990-2000. Tesis de Bachiller en Medicina UPCH, 2003.
7. Swartz M. Cellulitis and subcutaneous tissue infections. En: Mandell L, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 4th edition. Nueva York: Churchill Livingstone. 2000:1037-1065.
8. Chuang Y-C, Yuan C-Y, Liu C-Y, Lan CK, Huang AH. *Vibrio vulnificus* infection in Taiwan: report of 28 cases and review of clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis*. 1992; 15: 271-276.
9. Rodríguez C. Piodermis y ectoparásitos más frecuentes en la practica medica. *Diagnóstico*. 2004; 43 (5).
10. Sánchez-Saldaña L, Sáenz E, Pancorbo J, et al Antibióticos sistémicos en dermatología. *Dermatol Per* 2004; 14 (1): 7-20.
11. Mertz PM, Marshall DA, Eaglstein WH, Piovchetti Y, Montalvo J. Topical mupirocin treatment of impetigo is equal to oral erythromycin therapy. *Arch Dermatol*. 1989; 125: 1069-1073.
12. Grayson ML, McDonald M, Gibson K, et al. Once-daily intravenous cefazolina plus oral probenecid is equivalent to once-daily intravenous ceftriaxone plus oral placebo for the treatment of moderate-to-severe cellulitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1440-1448.
13. Maguiña C, Solari L. Nuevas y viejas quinolonas. *Rev Med Hered*. 2002; 13. (4): 153-60.
14. Muijsers RB, Jarvis B. Moxifloxacin in uncomplicated skin and skin structure infections. *Drugs*. 2002; 62: 967-973.
15. Graham DR, Talan DA, Nichols RL, et al. Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: a randomized, open-label trial. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 381-389.
16. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, et al. Randomized comparison of Linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000; 44: 3408-3413.
17. Stevens DL, Herr D, Lamperis H, Hunt JL, Batts DH, Hafkin B. Linezolid versus vancomycin for

the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 1481-1490.

18. Wible K, Tregnagni M, et al. Linezolid vs cefadroxil in the treatment of skin structure infections in children. *Ped Inf Dis.* 2003; 22 (4): 315-322.

19. Maguiña C. Uso racional de antibióticos. En: *Conceptos en Terapéutica Médica: Medicina basada en evidencia.* 3a. edición. Lima: SOCEMCH; 2004: 146-54.

20. Maguiña C, Acosta J. Actualización en terapia con oxígeno hiperbárico. *Folia Dermatol.* 2002; 13 (3): 32-8.

21. Raghavan M, Linden PK. Newer treatment options for skin and soft tissue infections. *Drugs.* 2004; 64 (15): 1621-1642.

TRATAMIENTO DE LA OTITIS MEDIA AGUDA (OMA)

Roger Hernández Díaz, Carlos Alberto Appiani Ojeda

La Otitis Media Aguda (OMA) es una de las infecciones más frecuentes en Pediatría.

La infección puede ser causada por virus como: Rinovirus (22%), (VSR) (18%), Coronavirus (7%) o bacterias como: *S. pneumoniae* (25-40%), *Haemophilus influenzae* (10-30%), *Moraxella catarrhalis* (10-15%), entre otras.

PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Un menor de dos años tiene mayor riesgo de OMA por tener peculiares características anatómicas: la trompa de Eustaquio es más corta, horizontal y blanda; tiene mayor tejido linfoide regional que se hipertrofia por infecciones rinofaríngeas repetidas; todo ello favorece la disfunción tubárica y el ascenso de secreciones al oído medio.

Por tal razón, alrededor del 90% de los niños menores de 2 años padecen algún episodio de OMA y más de la mitad presentará al menos 2 episodios en los primeros años de vida. Así mismo, la mayor frecuencia de Otitis media aguda ocurre entre los 6 y 18 meses de edad.

Son factores de riesgo asociados a OMA: Ser menor de 2 años, falta de lactancia materna, uso de biberón, Síndrome de Down, tabaquismo pasivo, disfunción ciliar, sinusitis crónica, asistencia a guarderías, tener un primer episodio antes de los seis meses y condiciones de inmunosupresión.

ASPECTOS CONCEPTUALES

La Otitis Media Aguda (OMA) es la inflamación del oído medio con dos características:

1. Inicio agudo de síntomas o signos como: otalgia y fiebre que pueden ir acompañado de otros síntomas como anorexia, vómitos, irritabilidad (especialmente en lactantes).
 2. Efusión media del oído evidenciada por uno o más de los siguientes cambios en la membrana timpánica:
 - a) Abombamiento.
 - b) Disminución o ausencia de movimiento.
 - c) Eritema marcado.
- d) Nivel de líquido detrás de la membrana timpánica. Si hay perforación podría evidenciarse otorrea.

Debemos tener en consideración además las siguientes definiciones:

- Otitis Media Aguda a repetición (OMAR): Tres episodios de OMA en 6 meses o cuatro episodios en 1 año o dos episodios con un lapso interepisódico de 1 mes.
- Otitis Media con Efusión (OME): Presencia de líquido en el oído medio sin signos clínicos de infección.
- Otitis Media con efusión crónica (OMEC): Otitis media con efusión por más de 3 meses.
- Miringitis : Es el enrojecimiento de la membrana timpánica sin presencia de derrame en oído medio que puede frecuentemente observarse en infecciones virales en la fase inicial o de resolución de una OMA e incluso acompañado con el llanto del niño¹.

Características otoscópicas en OMA (Diagnóstico)

TABLA 1. Características de la membrana timpánica y su valor predictivo positivo para el diagnóstico de OMA

Color	Posición	Movilidad	Valor predictivo positivo (%)
Opaca	Abombada	Alterada	99
Roja	Abombada	Alterada	83-94
Opaca	Normal	Normal	37
Roja	Normal	Normal	7-15

Se debe tener en cuenta que el análisis de los valores predictivos mencionados se hallan en base a las tres características que se evalúan en una otoscopia de la membrana timpánica, por lo que para el diagnóstico de OMA es fundamental un buen entrenamiento en el examen otoscópico.

TABLA 2. Hallazgo y probabilidad de OMA

	Likelihood ratio positivo LR (+)	Likelihood ratio Negativo LR (-)
Dolor de oído	3	0,6
Llanto excesivo	1,8	0,7
Fiebre	0,8	1,2
Membrana Timpánica opaca	11	NA
Tímpano Eritematoso	2,6	NA
Tímpano abombado	20	NA
Movimiento timpánico disminuido	8,4	NA

Un *Likelihood* mayor de cinco es buen marcador para hacer el diagnóstico. Por los hallazgos se puede apreciar que los mejores indicadores para diagnosticar OMA son: tímpano abombado, opaco y con disminución del movimiento, esto significa que será muy importante para el diagnóstico una adecuada otoscopia.

Debemos tener siempre presente que el diagnóstico no puede hacerse basado en un sólo hallazgo, resultando importante observar además los aspectos epidemiológicos, clínicos y otoscópicos.

TRATAMIENTO

Muchas de las Otitis medias agudas van a requerir tratamiento con antibióticos. Debido a que cada vez hay mayor resistencia, será muy importante seleccionar que pacientes deben recibirlo, utilizando un adecuado conocimiento epidemiológico y valoración clínica.

Luego de un episodio de OMA, hasta un 50% de pacientes pueden presentar efusión residual en el oído medio que en la mayoría de casos desaparecerá sin tratamiento antibiótico.

La OMA puede recurrir en 5% - 30% de pacientes. El estudio de Leibovitz, encontró que el 71% de estas recurrencias suceden en las primeras semanas luego de haber terminado el tratamiento; sólo 28% correspondieron a una verdadera recurrencia bacteriológica, lo cual sugiere que una proporción importante de recurrencias son nuevas infecciones y por lo tanto, deben tratarse como tales.

- Manejo sintomático

El dolor puede ser tratado con paracetamol o ibuprofeno. El uso de analgésicos tópicos también puede disminuir la otalgia.

La eficacia de los antihistamínicos y descongestionantes no ha sido demostrada.

- Principios del tratamiento

Debemos tener en consideración los siguientes principios:

1. Los antibióticos están indicados en el tratamiento de Otitis Media Aguda (OMA) bacteriana. Sin tratamiento, puede sufrir complicaciones y mayor número de recurrencias.
2. La OMA no complicada puede ser tratada por 5 a 7 días. Sin embargo, se recomienda tratar por 10 días en las siguientes condiciones:
 - a) Perforación timpánica.
 - b) Condición médica subyacente como enfermedades crónicas, inmunosupresión.
 - c) Otitis media recurrente.
 - d) Niños menores de 2 años.

3. Los antibióticos no están indicados en el tratamiento de OME a menos que persista por más de tres meses.

Como ya mencionamos, la persistencia de efusión luego del tratamiento de una OMA es esperable y no requiere tratamiento.

Actualmente, basado en los estudios de sensibilidad y resistencia, la amoxicilina es el antibiótico de primera línea. La sensibilidad del Neumococo no meningeo (principal germen asociado) a la amoxicilina es mayor al 90 %, las cepas con resistencia intermedia pueden ser combatidas duplicando la dosis.

ESQUEMAS

-Amoxicilina 40- 50 (dosis normal) ó 80-90 mg/kg/d (dosis doble), dar dividido en 2 ó 3 dosis al día. Si ocurre falla al tratamiento (no mejoría del paciente luego de las 72 horas), se recomienda usar:

- Amoxicilina/clavulanato:90mg/kg/d en 2 dosis.
- Cefuroxime axetil: 30mg/kg/d en 2 dosis
- Ceftriaxona: 50mg/kg 1-3 dosis. Esta opción solo debe reservarse en casos especiales para evitar generar resistencia.

Si no hay buena repuesta o se sospecha complicaciones, se sugiere manejo conjunto con un Otorrino laringólogo.

Prevención: La vacunación ayuda a disminuir los casos de Otitis media aguda, por lo que se debe asegurar su aplicación según el calendario recomendado.

TABLA 3. Tratamiento según diagnóstico y grupo etario.

Edad	Diagnóstico Certero *	Diagnóstico Incierto
Menor de 6 meses	Usar antibiótico	Usar antibiótico
De 6 meses a 2 años	Usar antibiótico	Usar antibiótico si hay enfermedad grave. ** Si no es grave observar si puede acceder a seguimiento
Mayores de 2 años	Usar antibiótico si hay enfermedad grave. Si no es grave, observar si puede acceder a seguimiento	Observar si hay opción a seguimiento

* Ver tabla 1 y 2

** Fiebre ≥ 38 C° y Otagia intensa

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chonmaitree T, Revai K, Grady JJ, et al. Viral upper respiratory tract infection and otitis media complication in young children. *Clin Infect Dis*. 2008;46:815-823.
2. Arto A. I. Palmu,1 Elja Herva,3 Helja Savolainen,1 Pekka Karma,2 P. Helena Ma"kela" ,1 and Terhi M. Kilpi1 Clinical and Bacterial Findings in AOM o CID 2004;38 (15 January) o 235
3. Aino Ruohola, Olli Meurman, Simo Nikkari, Tuukka Skottman, Microbiology of acute otitis media in children with tympanostomy tubes: prevalences of bacteria and viruses. *Clin Infect Dis*. 2006;43(11):1417.
4. Le Bideau M, Mouzard A, Chamoux C, et al. Bacteriological study in acute otitis media. *Arch Pediatr*. 1997;4:213-218
5. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2004;113:1451-1465.
6. Arnold JE. El oído. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, ed. Nelson. Tratado de Pediatría. 15ª edición. McGraw-Hill-Interamericana de España, 1997; 2258-2270.
7. Bluestone CD, Klein JO. Management. In: Otitis Media in Infants and Children, 4th ed, BC Decker, Hamilton, ON 2007. p.213. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2004;113(5):1451.
8. Rosenfeld RM, Kay D. Natural history of untreated otitis media. In: Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. Evidence-based Otitis Media. 2nd ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc; 2003:180-198
9. Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, et al. Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: metaanalysis of 5400 children from thirty-three randomized trials. *J Pediatr*. 1994;124:355-367.
10. A randomized, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *Fundam Clin Pharmacol*. 1996;10(4):387.
11. Acute otitis media: management and surveillance in an era of pneumococcal resistance--a report from the Drug-resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18(1):1.
12. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(5):463.
13. Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med*. 2001;344:403-409
14. Fireman B, Black S, Shinefeld HR, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:10-16

MANEJO Y TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Leslie Soto Arquíñigo, Raúl Gutiérrez Rodríguez

INTRODUCCIÓN

La mortalidad de la Neumonía adquirida en la comunidad (NAC), en especial la neumocócica, es de alrededor de 5%; y cuando se evidencia bacteriemia, hasta 20%; y, en casos de meningococcal meningitis, 30%. Sin embargo, la mortalidad de la neumonía neumocócica puede llegar hasta 80% en pacientes inmunocomprometidos, esplenectomizados y ancianos¹⁻⁵.

La incidencia anual de NAC en los adultos va de 1,6 a 13,4 por cada mil habitantes, con tasas más altas en los extremos de la vida y en varones^{6,7}. Por la diversidad de criterios diagnósticos existentes y debido a que no es una enfermedad de declaración obligatoria, muchos casos no se notifican. Por lo que su real incidencia, en la población adulta en nuestro medio, es desconocida. Además, tiene múltiples patógenos asociados lo que hace necesario conocer las condiciones epidemiológicas existentes para determinar así los patógenos específicos y orientar la terapia antibiótica más adecuada⁸.

Debido a estos diversos patógenos causantes de neumonía (algunos frecuentes y otros raros), son importantes los antecedentes personales, familiares, de viajes, costumbres, contacto y enfermedades coexistentes. En la Tabla 1 son consideradas las condiciones para pensar en un probable patógeno causante de NAC.

TABLA 1. Condiciones y patógenos a considerar

Condición	Patógenos a considerar
• Alcoholismo	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , Anaerobios, Bacilo gramnegativo aerobio (BGNA), <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (TBC).
• EPOC y/ o tabaquismo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma catarrhalis</i> , <i>Legionella pneumophila</i>
• Diabetes	Neumonía bacteriémica por <i>S. pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
• Residente de centros geriátricos	<i>S. pneumoniae</i> , BGNA, <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> , Anaerobios, <i>Chlamydia pneumoniae</i>
• Mala higiene dental	Anaerobios
• Epidemia de Legionelosis	<i>Legionella pneumophila</i>
• Drogadicción endovenosa	<i>S. aureus</i> , anaerobios, TBC, <i>Pneumocystis jiroveci</i>
• Infección HIV (temprana)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , TBC

• Infección HIV (avanzada)	Igual que el anterior más + <i>P. jiroveci</i> , <i>Cryptococcus sp.</i> , <i>Histoplasma sp.</i>
• Aspiración masiva, neumonitis química	Anaerobios, Bacilos aerobios gramnegativos
• Obstrucción de la vía aérea	Anaerobios, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i>
• Epidemia de influenza	Influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
• Contacto con aguas estancadas	<i>Leptospira interrogans</i>
• Exposición a aves	<i>C. psittaci</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
• Exp. a roedores contaminados	Hantavirus
• Exp. a murciélagos	<i>Histoplasma capsulatum</i>
• Exp. a conejos	<i>Franciscella tularensis</i>
• Exp. a animales de granja o gatos parturientos	<i>Coxiella burnetii</i>
• Neumopatía estructural	<i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>P. cepacia</i> , <i>S. aureus</i>
• Viajes a zona endémica de micosis	<i>Coccidioides immitis</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>H. capsulatum</i>
• Tratamiento ATB reciente	<i>S. pneumoniae</i> resistente, <i>P. aeruginosa</i>
• Posibilidad de guerra bacteriológica	<i>Bacillus anthracis</i> , <i>F. tularensis</i> , <i>Yersinia pestis</i>

ATB: antibiótico

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

TRATAMIENTO

Es importante considerar en todo momento que la evolución de la NAC depende más del tratamiento inicial empírico, que del conocimiento del patógeno causal; de ahí la importancia del tratamiento a utilizar. La mayoría de factores pronósticos identificados en la NAC en estudios previos ha sido confirmada desde hace unos 10 años, incluso se ha diseñado una regla de predicción de pronóstico que es relativamente fácil de realizar al momento de la presentación del paciente en el hospital⁹. Esta regla identifica a pacientes en bajo riesgo de muerte dentro de los 30 días desde la presentación de la NAC y se basa en 20 predictores independientes de mortalidad que son de utilidad para la práctica clínica. Debido a la inexistencia de guías de referencia estándares, los instrumentos que tenemos ayudarán a valorar los riesgos de los pacientes y mejorar las decisiones sobre la hospitalización. A continuación, algunas recomendaciones previas al inicio de tratamiento de la neumonía.

Determinar las condiciones preexistentes

Si existen condiciones preexistentes que comprometan la vida del paciente durante el manejo ambulatorio, debe ser hospitalizado. Estas condiciones son: inestabilidad hemodinámica, condiciones coexistentes que requieran hospitalización, hipoxemia aguda, dependencia crónica de oxígeno e intolerancia oral.

CRITERIOS CLÍNICOS

Dentro del juicio clínico, para una decisión adecuada, debe incluirse: descartar condiciones físicas frágiles, problemas sociales o psiquiátricos severos que comprometan el cuidado ambulatorio y situación inestable domiciliaria.

NEUMONÍA SEVERA

Se considera una neumonía severa cuando presenta signos y síntomas sugestivos de bacteriemia asociada. Dependiendo de la población afectada, la primera causa de muerte de origen infeccioso en la mayoría de los casos, es la neumonía neumocócica como complicación de Influenza. La mortalidad puede variar de acuerdo a los factores presentados en la Tabla 2.

Sin un diagnóstico y abordaje terapéutico adecuados, la tasa de mortalidad de la NAC por neumococo es 35% a 45% dentro de las primeras 24 horas de la hospitalización. Adicionalmente, este índice se eleva en 10% a 15% pasadas las primeras 24 horas. Así, el 60% de las muertes ocurre dentro de los 5 días iniciales.

En ocasiones, ni el abordaje terapéutico específico, ni el manejo de la condición crítica han conseguido disminuir de forma importante la mortalidad precoz en los casos severos de neumonía neumocócica; incluso, esto puede ocurrir aún cuando el tratamiento efectivo se ha iniciado en el primer o segundo día de la enfermedad. Por tanto, en cierto tipo de pacientes en particular, pareciera producirse tempranamente un punto de 'no retorno' explicable por un fenómeno atribuible a una mayor respuesta inflamatoria del huésped frente al agente antimicrobiano.

De esta manera, pareciera que la única posibilidad de mejorar los índices de mortalidad actual es el uso de medidas preventivas de desarrollo de cuadros severos como la vacunación antineumocócica para personas en riesgo. Siempre es importante determinar los factores de riesgo para la neumonía severa (Tabla 2).

Después del quinto día de iniciado el tratamiento y con adecuada respuesta terapéutica es poco probable que se acentúe la tasa de mortalidad⁵.

TABLA 2. Factores de riesgo para la neumonía severa.

Paciente	Enfermedad de fondo	Datos físicos	Laboratorio
<ul style="list-style-type: none"> - Mayor de 65 años de edad. - Sin hogar. - Neumonía extrahospitalaria previa, hace menos de 1 año. - Incapaz de cuidarse solo. - Inmunosupresión. 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad pulmonar crónica (EPOC) - Diabetes mellitus - Insuficiencia renal - Insuficiencia hepática - Insuficiencia cardíaca - Alcoholismo - Enfermedad maligna - Enfermedad extrapulmonar - Confusión - Alteración del estado mental 	<ul style="list-style-type: none"> - Frecuencia respiratoria > 30/min - Fiebre > 38,3 °C - Presión arterial diastólica < 60 mm Hg - Presión arterial sistólica < 90 mm Hg 	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitos < 5 000/mm³ - Leucocitos > 30 000/mm³ - Hematocrito < 30% - Hemoglobina < 9 g/dL - PaO₂ < 60 mm Hg - PaCO₂ > 50 mm Hg - Bilirrubinas > 2 mg/dL

DECISIÓN DE HOSPITALIZACIÓN

La severidad de los scores de evaluación, como los criterios de CURB-65 (confusión, uremia, frecuencia respiratoria, baja presión arterial, edad \geq 65 años) o modelos pronósticos, tales como el Índice de severidad de neumonía (PSI, por sus siglas en inglés), pueden utilizarse para identificar a los pacientes con diagnósticos de NAC candidatos a tratamiento ambulatorio (recomendación con nivel I de evidencia)¹⁶.

El criterio objetivo o la evaluación por un determinado score debe ser siempre suplementado con el criterio clínico del médico tratante respecto a factores subjetivos, incluyendo la habilidad para tomar de forma segura y con adherencia la medicación oral y la disponibilidad de recursos para el manejo ambulatorio (recomendación con nivel II de evidencia)¹⁶.

Recomendaciones complementarias a realizar en pacientes con NAC¹⁰

- En neumonías sin criterios de gravedad (ver criterios de gravedad en admisión a UCI) ni riesgo de gérmenes atípicos, se realizará radiografía de tórax (postero anterior y lateral), hemograma y bioquímica completa.
- En neumonías sin criterios de gravedad con riesgo de etiología no habitual, se debe realizar dos hemocultivos, tinción de Gram y cultivo de esputo. La información más importante es la aportada por la tinción de Gram.
- En caso de neumonía grave sin riesgo de etiología no habitual, además de hemocultivos, tinción de Gram y cultivo de esputo, se debe obtener una gasometría arterial basal y en la fase aguda, una muestra de sangre para estudio serológico (en especial para *Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Coxiella* y virus respiratorios). Si existe derrame pleural significativo debe realizarse coloración Gram y cultivo de líquido pleural.
- En la neumonía grave con riesgo de etiología no habitual, además de lo descrito en el grupo anterior, se debe realizar cultivo de esputo para *Legionella* y detección del antígeno en orina, tinción de Zielh-Nielsen y cultivo de Löwenstein.

En las neumonías de presentación inicial muy grave, además del protocolo descrito para el grupo anterior, es recomendable la realización de una fibrobroncoscopia con cepillado bronquial protegido en pacientes intubados y punción transtorácica en los no intubados.

Criterios de gravedad

- Inestabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica $<$ 90 mm Hg; presión arterial diastólica $<$ 60 mm Hg; pulso arterial $>$ 125/min).
- Insuficiencia respiratoria ($pO_2 <$ 60 mmHg; $pO_2/FiO_2 <$ 250 en EPOC o frecuencia respiratoria $>$ 30/min).
- Insuficiencia renal aguda.

- Alteración del estado de conciencia.
- Bacteriemia y/o complicaciones sépticas.

Otros datos:

- Temperatura $> 40^{\circ}\text{C}$ o $< 35^{\circ}\text{C}$; o pH $< 7,35$.

- Afección radiológica de más de un lóbulo, derrame o cavitación.

- Anemia, leucopenia, úrea > 60 mg/dL, Na < 130 mg/dL, glucosa > 250 mg/dL o albúmina $< 3,1$ g/dL.

Presentamos a continuación, los algoritmos de manejo clínico para pacientes sanos y con comorbilidad, respectivamente. (Ver Figuras 1 y 2).

FIGURA 1. Algoritmo de manejo del paciente previamente sano

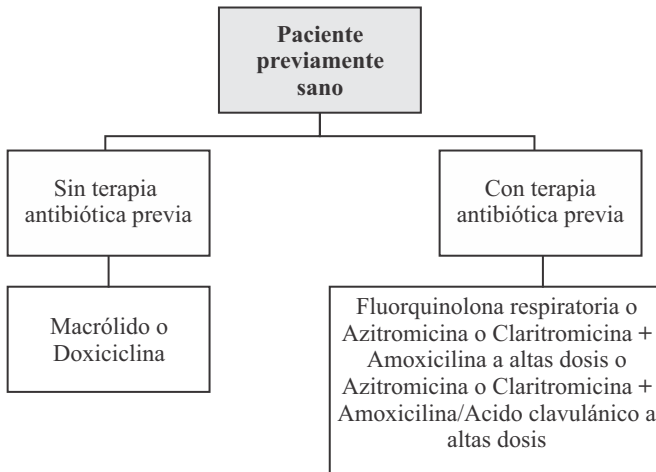
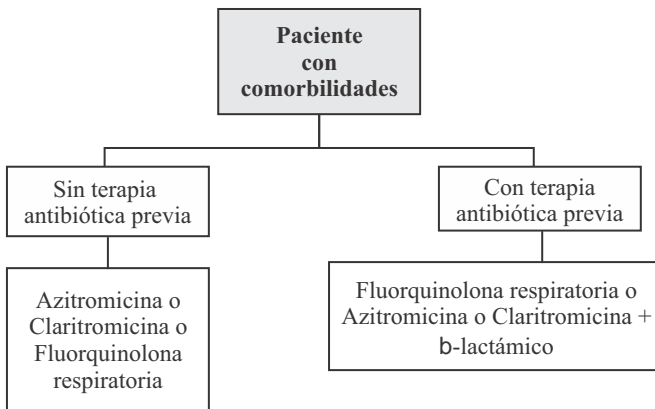


FIGURA 2. Algoritmo de manejo del paciente con comorbilidades.



Criterios de ingreso en UCI

Siempre que se cumpla cualquiera de las tres premisas que se describen a continuación, debería plantearse la posibilidad de ingreso en UCI y la decisión final será consensuada con el médico especialista en Medicina Intensiva de guardia.

Uno de dos criterios mayores:

- Necesidad de ventilación mecánica,
- Shock séptico.

Dos de tres criterios menores:

- Presión arterial sistólica menor o igual a 90 mmHg.
- Compromiso pulmonar multilobar;
- $PaO_2/FiO_2 < 250$.

Dos de los cuatro criterios siguientes (según la Sociedad Torácica Inglesa):

- FR mayor o igual de 30 x¹;
- PA diastólica menor o igual de 60 mm Hg;
- BUN mayor de 19,1 mg/dL;
- Disminución del nivel de conciencia.

TERAPIA EMPÍRICA EN INMUNOCOMPETENTES

Para el inicio de la terapia empírica en NAC, se debe considerar si el paciente estaba aparentemente sano o tenía condiciones de comorbilidad. Las recomendaciones de antibioticoterapia empírica inicial en la NAC en adultos inmunocompetentes son presentadas en la Tabla 3.

TABLA 3. Terapia empírica inicial para sospecha de neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes

Variables	Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none"> • Paciente ambulatorio - Previamente saludable 	
<ul style="list-style-type: none"> • Sin tratamiento antimicrobiano reciente 	Un macrólido ¹ o doxiciclina
<ul style="list-style-type: none"> • Con tratamiento antimicrobiano reciente² - Comorbilidades (EPOC, Diabetes, ICC, Insuficiencia renal o enfermedad maligna) 	Una fluoroquinolona respiratoria ³ sola, un macrólido avanzado ⁴ más dosis alta de amoxicilina ⁵ o un macrólido avanzado más dosis alta de amoxicilina clavulanato ⁶
<ul style="list-style-type: none"> • Sin tratamiento antimicrobiano reciente 	Un macrólido avanzado ¹ o una fluoroquinolona respiratoria ³
<ul style="list-style-type: none"> • Con tratamiento antimicrobiano reciente 	Una fluoroquinolona respiratoria sola o un macrólido avanzado más beta-lactámico ⁷
<ul style="list-style-type: none"> • Sospecha de aspiración con infección 	Amoxicilina-clavulanato o Clindamicina
<ul style="list-style-type: none"> • Influenza con superinfección bacteriana 	Un beta-lactámico ⁷ o fluoroquinolona respiratoria

<p>• Paciente hospitalizado - Sin tratamiento antimicrobiano reciente - Con tratamiento antimicrobiano reciente</p>	<p>Fluoroquinolona respiratoria sola o un macrólido avanzado más un beta-lactámico⁸ Un macrólido avanzado más un beta-lactámico o una fluoroquinolona respiratoria sola (régimen seleccionado depende de la naturaleza del tratamiento antibiótico reciente)</p>
<p>• Hospitalizado en Cuidados Intensivos - No infección por Pseudomonas - No infección por Pseudomonas y alergia a beta-lactámicos - Infección por Pseudomonas⁹ (1) - Infección por Pseudomonas y alergia a beta-lactámicos (1)</p>	<p>Un beta-lactámico⁸ más un macrólido avanzado o una fluoroquinolona respiratoria Una fluoroquinolona respiratoria con o sin clindamicina Un agente antipseudomonas⁹ más ciprofloxacina o (2) un agente antipseudomonas¹⁰ más un aminoglucósido¹¹ más una fluoroquinolona respiratoria o un macrólido Aztreonam más levofloxacina¹² o (2) aztreonam más moxifloxacina con o sin aminoglucósido</p>
<p>• Estancia en Casa de Reposo - Recibiendo tratamiento - Hospitalizado</p>	<p>Una fluorquinolona sola o amoxicilina/clavulánico más un macrólido avanzado Lo mismo que para hospitalizado o en UCI</p>

RECOMENDACIONES ACTUALES, SEGÚN EL NIVEL DE EVIDENCIA, SOBRE EL USO RACIONAL DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO¹¹

***Streptococcus pneumoniae* (Neumococo)**

La sensibilidad de los cultivos aislados del Neumococo para cefotaxima y ceftriaxona, en infecciones que no comprometan las meninges, debería definirse como sigue: sensible, CIM de <1 µg/mL; intermedio, CIM de 2 µg/mL y resistente, con CIM > 4 µg/mL (A-III).

Cefotaxima o ceftriaxona son los agentes preferidos por vía parenteral para el tratamiento de la neumonía neumocócica sin meningitis para cepas con sensibilidad reducida para la penicilina pero con CIMs para cefotaxima y ceftriaxona de < 2µg/mL (B-III).

La amoxicilina es el antibiótico de elección para el tratamiento oral que se asocien a cepas sensibles de neumococo (B-II). La terapia empírica inicial, previa a la disponibilidad de los cultivos en un paciente suficientemente enfermo como para ser hospitalizado, puede ser basada en combinación de un agente beta-lactámico más un macrólido o una quinolona respiratoria sola (A-I).

Si además el paciente reúne criterios de admisión en UCI y si no existe riesgo de infección por Pseudomonas, debería considerarse una combinación de un beta-lactámico más un macrólido o una quinolona respiratoria (B-III). Una vez que los datos de cultivo están disponibles y se comprueba que el paciente presenta neumonía neumocócica más bacteriemia (sin evidencia de coinfección con otro patógeno) el tratamiento dependerá del reporte de sensibilidad antimicrobiana.

Si el germen aislado es sensible a penicilina, puede utilizarse un solo agente beta-

lactámico (penicilina G o amoxicilina) (B-II). Si el por el contrario es resistente a la penicilina, puede utilizarse cefotaxima, ceftriaxona o una quinolona respiratoria u otro agente sugerido por la prueba de sensibilidad *in vitro* (A-III).

Legionella

El tratamiento para la Enfermedad de los Legionarios es apropiado cuando existe evidencia epidemiológica de esta enfermedad, a pesar de pruebas diagnósticas negativas. (B-III). El tratamiento preferido en pacientes hospitalizados es azitromicina o una fluoroquinolona (moxifloxacina, levofloxacina) (B-II).

Para pacientes que no requieren hospitalización, los antibióticos de elección incluyen la eritromicina, doxiciclina, azitromicina, claritromicina o una fluoroquinolona (A-II). El tratamiento debería ser iniciado tan rápido como sea posible (A-II).

Influenza

El tratamiento temprano con amantadina, rimantadina, oseltamivir o zanamivir (dentro de las 48 horas luego de la instalación de los síntomas) es efectivo en el tratamiento de Influenza A. En casos de Influenza B, son efectivos los agentes oseltamivir o zanamivir (B-I). El uso de estas drogas no es recomendable para casos de Influenza no complicada con una duración de síntomas < a 48 horas (D-I), pero estas drogas pueden usarse para reducir la diseminación viral en pacientes hospitalizados o con neumonía asociada a Influenza (C-III).

En Perú, después del primer caso reportado de influenza A H1N1 el 14 de mayo del 2009, el número de casos se incrementó exponencialmente. En pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) por influenza A H1N1 y con factores de riesgo se ha reportado una mortalidad de 39%¹⁶. En un hospital en Lima los pacientes con SDRA/IPA por Influenza A H1 N1, fueron adultos jóvenes, con tiempo de enfermedad prolongado; con fiebre, disnea y linfopenia, sin compromiso cardiovascular y con hipoxemia refractaria como causa de muerte¹⁷.

Herpes virus

Las neumonías causadas por Virus Varicela Zóster o Virus Herpes Simple deben ser tratadas con aciclovir por vía parenteral (A-II). Para el tratamiento de pacientes adultos con infecciones pulmonares por otros virus -Parainfluenza, Virus Sincicial Respiratorio, Adenovirus, Metapneumovirus, Hantavirus o el agente de SARS - no existe un agente antiviral con eficacia establecida.

Terapia empírica

El tratamiento empírico de superinfección bacteriana sospechada en casos de Influenza, debe garantizar actividad contra *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

Los agentes a considerar son: amoxicilina-clavulánico, cefpodoxima, cefprozil, cefuroxima o una fluoroquinolona respiratoria (B-III). Las fluoroquinolonas (levofloxacin y moxifloxacin) están recomendadas para el tratamiento empírico inicial de pacientes ambulatorios seleccionados con diagnóstico de NAC (A-I). Otras opciones (macrólidos y doxiciclina) son generalmente preferidas para pacientes ambulatorios no complicados (A-I).

Las fluoroquinolonas pueden usarse como monoterapia para pacientes con NAC que son admitidos en una sala de hospitalización (A-I). Deben usarse las formas parenterales como parte del tratamiento combinado en pacientes con NAC admitidos en una sala de UCI (C-III). El uso de macrólidos como monoterapia se recomienda solamente para pacientes ambulatorios selectos, como aquellos con buen estado de salud previo y sin tratamiento reciente con antimicrobianos (A-I). Se indica usar un macrólido más un beta-lactámico para el tratamiento empírico inicial tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios, en quienes la resistencia es un punto importante a considerar (A-I).

* Artículo aparecido en Acta Médica Peruana 2010, se reproduce con permiso de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castillo-Urquioaga W, Concepción-Arteaga L, Zavaleta-Gutiérrez F, et al. Factores de riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes admitidos por neumonía adquirida en la comunidad en un hospital de Trujillo. *Rev Soc Peru Med Intern.* 1999; 12(4):5-10.
2. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1995;333: 1618-24.
3. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia: a metaanalysis. *JAMA.* 1996;275:114-41.
4. Ortega H y col. Neumonía e infecciones infrecuentes del pulmón. En: Vélez, H. Rojas W, Borrero J, Restrepo J, ed. *Fundamentos de Medicina: Neumología.* 5ª edición. Colombia. Corporación para Investigaciones Biológicas. 1998;117-154.
5. Cornejo-Giraldo MP, Salinas-Gamero JE. Neumonía neumocócica. Arequipa, Enero 1996. Disponible en:<http://www.ucsm.edu.pe/ciemucsm>
6. Woodhead MA, Mc Farlane JT, Mc Craken JS, Rose DH, Finch RG. Prospective study on the aetiology and outcome of pneumonia in the community. *Lancet.* 1987;1:671-4.
7. Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la neumonía adquirida en la comunidad. *Arch Bronconeumol.* 2004;40(8):364-74.
8. Luna CM, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Guía práctica elaborada por un Comité Intersociedades. *Medicina.* 2003;63:319-343.
9. Fine MJ, Auble TE, Yeale DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with

community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.

10. Bembibre-Vázquez L, Lamelo-Alfonsín F. Neumonía adquirida en la comunidad. *Guías Clínicas en Atención Primaria. Guías Clínicas.* 2003;3(46):1-7-

11. Mandell LA, Barlett JG, Dowell SF, File TM, JR, Musher DM, Whitney C. Update of Practice Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1405-33.

12. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Community acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis.* 1998;26:811- 38.

13. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM Jr, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2000;31:347-82.

14. Metlay JP, Fine MJ. Testing strategies in the initial management of patients with community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2003;138:109-18.

15. Halm EA, Teirstein AS. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2002;347:2039-45.

16. CDC/MMWR. Intensive-Care Patients with Severe Novel Influenza A (H1N1) Virus Infection - Michigan, June 2009. URL disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm58d0710a1.htm> (Fecha de acceso: 14 de julio del 2009)

17. Zegarra J, Meza M, Porras W, et al. Morbilidad y mortalidad de los pacientes con síndrome de distress respiratorio agudo/injuria pulmonar aguda por Influenza A H1N1 que requirieron soporte cardiopulmonar en un hospital general. *Rev Med Hered.* 2012; 23:23-29.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE DIARREA EN ADULTOS

Carlos Seas Ramos, Fátima Concha-Velasco

La diarrea representa una causa común de consulta médica, que afecta especialmente a niños. Se define como diarrea aguda la presencia de más de tres deposiciones con una duración de tres días y diarrea persistente con una duración de mínimo 14 días. Esta revisión de diagnóstico y manejo se concentra en las causas infecciosas de diarrea.

El primer paso en el manejo de pacientes con diarrea es evaluar su severidad y el grado de deshidratación. Para lo que se recomienda realizar un examen físico completo, focalizado en el turgor de la piel, intensidad y rapidez del pulso radial, humedad de las mucosas, llenado capilar y estado de conciencia.

Para pacientes con deshidratación leve-moderada (pérdida entre el 5% y 9% del peso corporal) se recomienda tratar inmediatamente con sales de rehidratación oral (SRO) que son promovidas por la Organización Mundial de la Salud.

En pacientes con deshidratación severa (pérdida de más de 9% del peso corporal) se recomienda iniciar la rehidratación con solución Poli electrolítica por vía endovenosa hasta por 4 horas (fase de rehidratación), luego debe iniciarse SRO hasta que la diarrea cese (fase de mantenimiento).

La diarrea aguda adquirida en la comunidad y la diarrea del viajero, son causadas principalmente por agentes bacterianos, predominando los agentes causantes de diarrea secretora (*Escherichia coli* enterotoxigénica especialmente). No es necesario una investigación diagnóstica. El tratamiento con antimicrobianos solo está indicado ante cólera severo, siendo el tratamiento de elección azitromicina a dosis única. Los antieméticos y antisecretores no tienen indicación en cólera.

En presencia de diarrea disintérica se recomienda realizar coprocultivo y buscar trofozoitos de *Entamoeba histolytica*, un agente menos común es *Balantidium coli*. Los antisecretores y antimotílicos están contraindicados. El tratamiento antimicrobiano debe iniciarse con una quinolona, de no obtenerse respuesta puede cambiarse a un macrólido, por la sospecha de *Campylobacter* resistente a quinolonas; está indicado metronidazol o tetraciclinas para amebas y *Balantidium* respectivamente.

Las indicaciones de coprocultivo se dan ante a la presencia de diarrea grave (6 deposiciones diarias sin forma), diarrea de cualquier gravedad que persiste más de 1 semana, fiebre, inmunosupresión, Disentería y presentación simultánea de muchos casos que sugieren un brote. En la mayoría de los casos de diarrea acuosa o de diarrea del viajero

no se recomienda la indicación rutinaria de coprocultivos debido a su bajo rendimiento en patógenos bacterianos.

La diarrea del viajero es causada frecuentemente por *Escherichia coli* enterotoxigénica (ECET), pero también se incluye a *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, ciertos virus, *Giardia*, *Cryptosporidium*, siendo consideradas áreas de alto riesgo de infección: Asia, Medio-Este, África y Latinoamérica. Se considera que afecta a un 30-70% de los que viajan a estas zonas.

El tratamiento está dirigido a evitar la deshidratación, se debe usar antibioticoterapia empírica como fluorquinolonas y macrólidos. Cuando se hace quimioprofilaxis, se recomienda la rifaximina, en una dosis de 200 mg, 1-2 veces/día (con las comidas principales); si la persona está en un área de riesgo se puede hacer un régimen alternativo, con 2 comprimidos de salicilato de bismuto (8 comprimidos o 2,1 g). Las indicaciones de la quimioprofilaxis incluyen enfermedades subyacentes, que podrían ser agravadas por la diarrea o episodios anteriores de diarrea del viajero.

La diarrea adquirida en el hospital, luego de al menos tres días de hospitalización, es causada en su mayoría por la toxinas A y B de *Clostridium difficile*. El espectro clínico varía desde una diarrea sin deshidratación hasta Colitis pseudomembranosa.

Los factores de riesgo para la diarrea por *C. difficile* en pacientes hospitalizados o ambulatorios son la edad avanzada y las enfermedades coexistentes, la alteración de la flora intestinal por agentes antimicrobianos y probablemente la genética del huésped.

El tratamiento consiste en discontinuar los antimicrobianos de ser posible o cambiarlos por otros e iniciar metronidazol por vía oral, si no se observa respuesta se recomienda vancomicina por vía oral. Lincosamidas y betalactámicos son los agentes más frecuentemente asociados a diarrea por antibióticos.

La diarrea persistente es causada en su mayoría por protozoarios intestinales y *Strongyloides stercoralis*. El examen completo de heces con búsqueda de trofozoitos de *Giardia* (puede requerirse muestras seriadas), la tinción de Ziehl-Neelsen modificada para coccidias intestinales y del método de concentración de Baerman modificado por Tello son recomendados. Existen métodos comerciales que usan ELISA para detectar *Giardia* y *Cryptosporidium* con alta sensibilidad. El tratamiento específico depende del patógeno identificado.

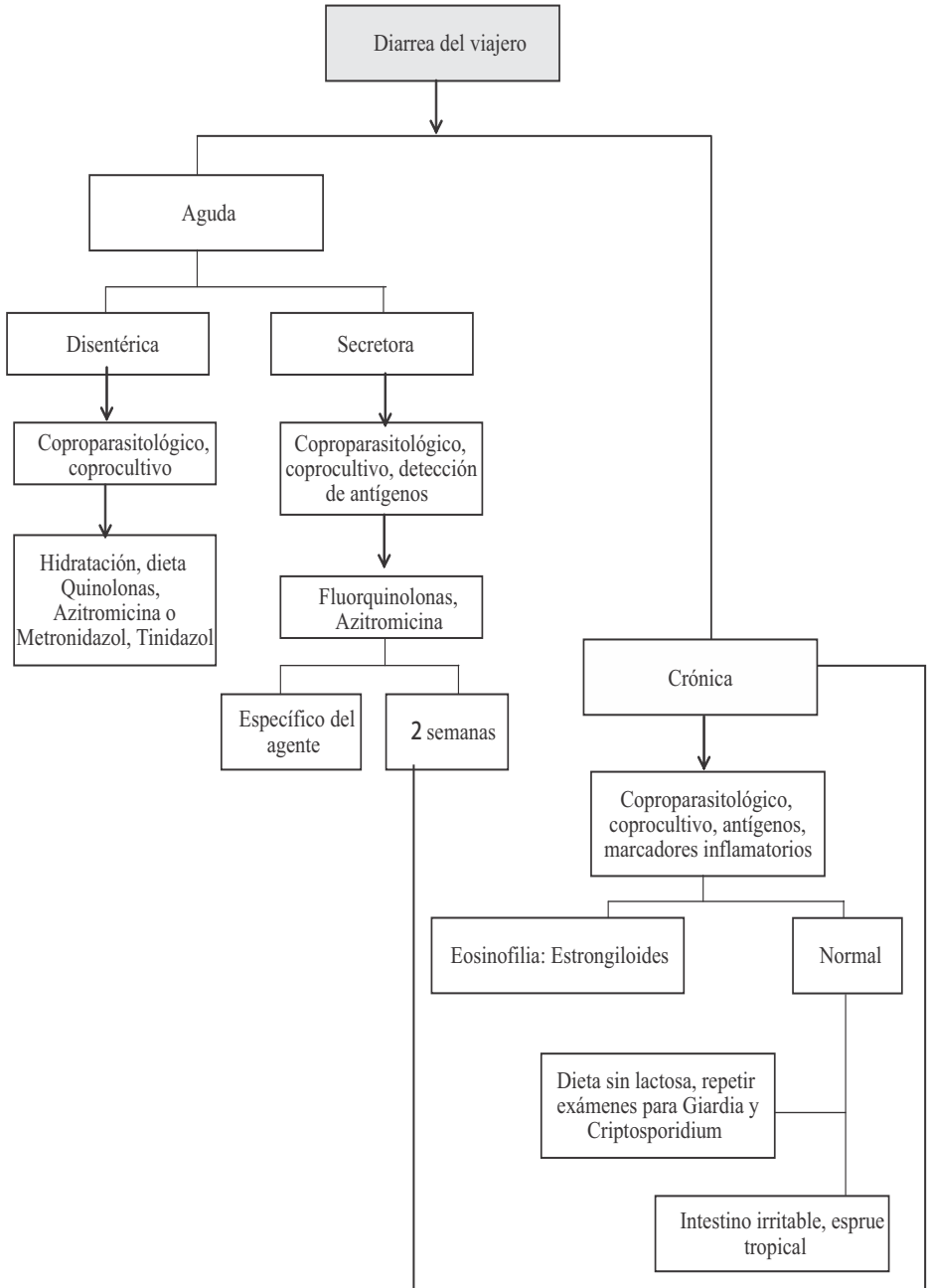
Los factores asociados a diarrea crónica son viajes, inmunosupresión, uso de antibióticos, consumo de agua contaminada. Los gérmenes a considerar son *Clostridium difficile*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Campylobacter*, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, *Coccidias*, *Micobacterias*.

El lavado de manos disminuye la prevalencia de diarrea en el 50% y evita un millón de casos de muertes anuales.

TABLA 1. Terapia antimicrobiana por patógeno

Patógeno	Tratamiento antimicrobiano recomendado
<i>Campylobacter spp</i>	Eritromicina 500 mg, po, bid, por 5 días
<i>C. difficile</i>	Metronidazol 250 - 500 mg, po, qid, por 10 días Vancomicina 125 mg PO qid por 10 días
<i>E. coli</i> (ETEC, EPEC, EIEC)	Ciprofloxacina 500 mg, po, bid, por 3 días
<i>E. coli</i> enterohemorrágica	La terapia antimicrobiana no está recomendada
<i>Salmonella spp</i>	La terapia antimicrobiana no está recomendada rutinariamente, excepciones son: - Inmunosuprimidos, edad < 3 meses y > 50 años - Asplenia anatómica o funcional - Terapia inmunosupresora o corticoide - Enfermedad inflamatoria intestinal o aclorhidria Ciprofloxacina 500 mg, po, bid, 7 días
<i>Shigella spp</i>	TMP/SMX 160/800 mg, po, bid, por 3 días o Ciprofloxacina 500 mg, po, bid, por 3 días o Azitromicina 500 mg, po el día 1, luego 250 mg 1 vez por día por 4 días.
<i>Vibrio cholerae</i>	Azitromicina 500 mg, po, dosis única o Ciprofloxacina 1 gr, po, dosis única
<i>Entamoeba histolytica</i>	Metronidazol 500 mg, po, tid, 7-10 días, no existe agente luminal en Perú con actividad contra la forma quística
<i>Giardia intestinalis</i>	Metronidazol 250 mg, po, tid, 5-7 días o Tinidazol, 2 grs, po, dosis única
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Paramomicina 500 mg, po, bid, 7-14 días o Nitazoxanida 500 mg, po, bid, 7-14 días
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	TMP/SMX 160/800 mg, po, tid 7-10 días
<i>Isospora belli</i>	TMP/SMX 160/800 mg, po, tid 7-10 días
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Ivermectina 200ugr/kg, po una sola toma

Algoritmo sobre tratamiento en diarrea del viajero



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guerrant RL, Steiner T. Principles and Syndromes of Enteric Infection. En: Mandell GL, Benett JE; Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone 2005; 1215.
2. Seas C, Gotuzzo E. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases, Philadelphia: Churchill-Livingstone 2010; 2535-44.
3. Clinical management of Clostridium difficile associated diarrhea. Clin Infect Dis 2007; 45: S122-8
4. Al-Abr S, Beeching NJ, Nye F. Traveler's diarrhea. Lancet Infect Dis 2005; 5:349-60.
5. Sirinavin S, Garner P. Antibióticos para el tratamiento de infecciones intestinales por salmonelas (Revisión Cochrane 2008).
6. Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from the present. Am J Trop Med Hyg 2009;80:609-14.
7. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease Clin Infect Dis 2007;45:302-7
8. Alicia B. Cronquist, Rajal K. Mody, Robyn Atkinson, John Besser, Melissa Tobin, D'Angelo, Sharon Hurd, Trisha Robinson, Cynthia Nicholson, and Barbara E. Mahon. Impacts of Culture-Independent Diagnostic Practices on Public Health Surveillance for Bacterial Enteric Pathogens Clin Infect Dis. (2012) 54(suppl 5): S432-S439
9. Travel-Associated Enteric Infections Diagnosed After Return to the United States, Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2004-2009 Clin Infect Dis. (2012) 54(suppl 5): S480-S487.

MANEJO DE DIARREA EN NIÑOS

Theresa Ochoa Woodell

INTRODUCCIÓN

La diarrea continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en niños pequeños. Se estima que anualmente mueren 1,5 millones de menores de 5 años a causa de diarrea a nivel mundial, representando la segunda causa de muerte en países en vías de desarrollo (Black RE, 2010). Adicionalmente, los episodios de diarrea prolongada y la presencia de múltiples episodios de diarrea en el niño, tienen importantes consecuencias a largo plazo, en el crecimiento, como en su desarrollo futuro (Guerrant RL, 2008). Por lo tanto, son de vital importancia todas las medidas que ayuden a prevenir los episodios de diarrea y las medidas terapéuticas para su manejo adecuado.

La mayoría de los episodios de diarrea en niños son de causa infecciosa, por lo que esta revisión estará centrada en la diarrea de origen infeccioso.

CLASIFICACIÓN DE LOS EPISODIOS DE DIARREA

La diarrea infecciosa puede clasificarse por su duración en: aguda, usualmente auto-limitada y que tiene por lo general una duración menor de 7 días; prolongada, aquella que dura más de 7 días y menos de 14; persistente, aquella que dura más de 14 días (Moore SR, 2011); y crónica, aquella que dura más de 30 días y que es de presentación ondulante. Esta última, si bien puede iniciarse como un episodio de diarrea infecciosa, mayormente se debe más a causas post-infecciosas u otras patologías como malabsorción, Síndrome de intestino irritable, Colitis ulcerativa, Enfermedad de Crohn, Linfoma intestinal, etc.

La importancia de clasificar a la diarrea por su duración radica en la probabilidad de estar asociadas a un tipo de patógeno en particular. Las diarreas agudas y prolongadas son mayormente de origen viral o bacteriano, mientras que las diarreas persistentes o crónicas son de origen parasitario principalmente.

Una segunda forma de clasificar la diarrea es por sus características, como diarrea acuosa o diarrea disentérica. La primera se caracteriza por la presencia de deposiciones líquidas o semilíquidas, usualmente de alto volumen, acompañados o no de vómitos, fiebre o dolor abdominal. La diarrea disentérica es aquella en la que se observa sangre mezclada con las deposiciones, que usualmente son semilíquidas o pastosas y generalmente no de gran volumen. Estas deposiciones pueden estar acompañadas de moco, que representa una inflamación de colon o colitis, así como de otros síntomas como vómitos, fiebre, dolor abdominal, pujo y tenesmo.

La importancia de clasificar a la diarrea por sus características radica también en la probabilidad de estar asociadas a un tipo de patógeno en particular. Mientras que la diarrea acuosa puede estar asociada a cualquier tipo de patógeno (virus, bacteria o parásito), la diarrea disintérica es causada usualmente por un selecto grupo de patógenos, mayormente de tipo bacteriano.

La diarrea también puede clasificarse como inflamatoria o no inflamatoria, siendo la primera de importancia para identificar a posibles agentes invasivos, tipo *Shigella*, que producen una gran respuesta inflamatoria en el intestino, aun en ausencia de sangre visible en heces. Por otro lado, la diarrea también puede clasificarse como osmótica o secretoria, dependiendo del mecanismo de acción. En población pediátrica es frecuente la diarrea osmótica, sobre todo asociada a Rotavirus y es importante reconocerlo para un manejo adecuado, principalmente en los casos severos de diarrea.

CAUSAS DE DIARREA ACUOSA

La diarrea acuosa en Pediatría mayormente es producida por virus, principalmente por Rotavirus y Norovirus (también conocido como Calicivirus o Norwalk virus), y en menor frecuencia por Adenovirus entéricos, Astrovirus y Sapovirus.

Todas las bacterias entéricas pueden producir diarrea acuosa, siendo las más importantes *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Aeromonas* y las *E. coli* diarrogénicas. Estas últimas incluyen un grupo de 6 tipos: *E. coli* enteropatogénica (EPEC), *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC), *E. coli* productora de shiga toxina (STEC o EHEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) y *E. coli* difusamente adherente (DAEC). Si bien estas *E. coli* son responsables del 30 al 40% de todas las causas de diarrea en niños en países de vías de desarrollo (O'Ryan M, 2005)-así como en nuestro país (Ochoa TJ, 2011)- su diagnóstico se realiza por ahora solo en laboratorios de investigación o de referencia, por lo que su manejo no es parte del estándar de tratamiento. Los parásitos, sobre todo *Giardia* y las coccidias (*Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Microsporidium*) son también causa de diarrea acuosa.

CAUSAS DE DIARREA DISINTÉRICA

La disentería es producida principalmente por las bacterias *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium*, STEC o EHEC EIEC, y por parásitos como *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli*. De este grupo, vale la pena resaltar que la STEC o EHEC deben considerarse como un grupo especial, pues estas bacterias pueden estar asociadas a complicaciones severas como la colitis hemorrágica y el síndrome urémico hemolítico (SUH). Si bien el SUH se produce solo en 5 a 10% de los niños infectados por esta bacteria, se considera factor de riesgo para el desarrollo de esta complicación el uso de antibióticos, por lo tanto, debe conocerse la epidemiología local para poder descartar este patógeno antes de prescribir antibióticos en un caso de diarrea con sangre. Un aspecto clínico que puede ayudar en la sospecha inicial de STEC es la ausencia de fiebre en niños con diarrea con sangre (Llanos A, 2012).

En Pediatría también es importante recordar que existen diferencias en la distribución de patógenos según la edad. En general *Shigella* es raro en niños menores de 1 año, mientras que es mucho más frecuente a partir del segundo y tercer año de vida. Por el contrario, *Salmonella* (en países desarrollados) o *Campylobacter* (en nuestros países), es muy frecuente en el primer año de vida como causa de disentería. Estas diferencias por edad son importantes para el manejo empírico inicial.

HIDRATACIÓN

La piedra angular del manejo de diarrea en niños es la hidratación. Lo primero que se debe hacer es determinar el estado de hidratación para un manejo adecuado. En general es recomendable seguir las pautas de la OMS para la determinación del grado de deshidratación haciendo uso de 3 signos claves: sed, signo del pliegue y el sensorio (las 3 "s"). Si el niño tiene sed, tiene pliegue cutáneo lento o está irritable (cualquiera de estos signos) el niño está con deshidratación moderada; lo que equivale a una pérdida de peso aproximadamente de 5 a 10 % de su peso basal.

Por otro lado si el niño presenta cualquiera de los siguientes signos: no puede beber, tiene pliegue cutáneo muy lento o está somnoliento o estuporoso, quiere decir que está con deshidratación severa, que equivale a una pérdida de peso más del 10% de su basal. Adicionalmente se debe evaluar la presencia de mucosas secas, ojos hundidos, llanto con lágrimas y última micción.

Si el paciente está con deshidratación severa se debe proceder con el **Plan C** de rehidratación de la OMS, es decir pasar 100 mL/Kg de solución poli-electrolítica o lactato de Ringer EV, repartidos de la siguiente manera: (1) para niños menores de 12 meses pasar 30ml/kg en 1 hora, seguido de 70mL/Kg en 5 horas; (2) para niños mayores de 12 meses pasar 30ml/Kg en 30 minutos seguido de 70mL/Kg en 2 horas y media (OPS, 2008). Si no se dispone de Lactato de Ringer, se puede usar Solución Salina normal (0,9% NaCl); no es aceptable usar soluciones de glucosa (dextrosa), pues carecen de electrolitos.

Si el niño está con deshidratación moderada se debe emplear el **Plan B** y dar suero de rehidratación oral (SRO) a libre demanda, aproximadamente 75mL/kg en 4 a 6 horas. Los niños deben ser monitorizados cercanamente, cada hora para evaluar la tolerancia oral, presencia de ruidos hidroaéreos, sensorio o incremento del grado de deshidratación.

Si el niño no tiene signos de deshidratación o tiene deshidratación leve se debe pasar al **Plan A**, que incluye dar SRO a libre demanda. Se recomienda observar al niño por un periodo de tiempo (1-2 horas) sobre todo para enseñar a las madres a usar el SRO, ver su tolerancia oral y asegurarse que no esté deshidratado. En este período se debe recomendar dar 50-100 mL a los niños pequeños menores de 2 años y 100-200 mL a los niños más grandes, con cada deposición o a libre demanda en cualquier momento. El SRO se debe administrar lentamente haciendo uso de una cucharita o jeringa (sin aguja).

Los sueros orales comerciales en la actualidad son todos de osmolaridad reducida (Sodio 75 mmol/L, glucosa 75mmol/L, potasio 20 mmol/L, osmolaridad 245 mOsm/L) (OMS-

UNICEF, 2004). El SRO de osmolaridad reducida es tan segura y eficaz como el SRO original (Sodio 90 mmol/L) para prevenir y tratar la deshidratación por diarrea, además disminuye la cantidad de deposiciones y brinda beneficios clínicos adicionales. Los niños con desnutrición severa requieren el uso de soluciones especiales con menor cantidad de sodio (45 mmol/L) y mayor cantidad de potasio (40mmol/L) (RESOMAL). Esta solución se debe administrar en menor volumen (70-100 ml/Kg) y muy lentamente (12 horas), dado que estos pacientes pueden descompensarse si se hace una hidratación energética.

NUTRICIÓN

Es un mito que se deba hacer "reposo gástrico" cuando el niño tiene una diarrea de origen infeccioso; por el contrario, debe mejorarse su alimentación durante el episodio de diarrea y por lo menos dos semanas luego de haber cedido el cuadro.

Apenas el niño se recupere de la deshidratación (terminado el Plan B), se debe reiniciar la alimentación tempranamente. Por la misma enfermedad intestinal los niños tienden a vomitar, sin embargo es importante darle alimentación normal, pero en menor cantidad y más veces al día, de tal forma que puedan recuperar el peso y energías perdidas por la enfermedad. Adicionalmente, durante la diarrea se destruyen o alteran las células del intestino, por lo tanto es importante el aporte de nutrientes balanceados para recuperar el funcionamiento adecuado de la mucosa intestinal y permitir su absorción.

ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos en el manejo de diarrea en niños deben estar reservados únicamente para la diarrea disintérica y en algunos casos para el manejo empírico de diarrea acuosa con fiebre que se presentan fuera de la estación de diarreas virales, en particular de Rotavirus (es decir fuera del invierno en nuestro medio) y cuando se tiene una reacción inflamatoria en heces marcadamente positiva, es decir por encima de 50-100 leucocitos/por campo de alto poder. En este caso (cuando se cumplen todas esas condiciones), la diarrea acuosa podría deberse a la fase acuosa de la infección por *Shigella* o de otro patógeno invasivo.

Dado que *Shigella* puede producir una infección severa, el manejo empírico de disentería, o en el caso descrito, estaría justificado. La OMS recomienda el uso de ciprofloxacina como droga de primera línea para el manejo de *Shigella*, y en segundo lugar el uso de pivmecilina (no existe en el Perú), ceftriaxona o azitromicina (WHO, 2005). Por otro lado, para el manejo empírico de *Campylobacter* se recomienda el uso de macrólidos, como eritromicina (50mg/Kg/día dividido cada 6-8 horas por 7 días) o azitromicina por 5 días (Ver tabla 1).

TABLA 1. Antibióticos recomendados para el manejo de Shigelosis en niños

Antibiótico*	Dosis	Comentarios
Ácido nalidíxico	55 mg/Kg/día dividido cada 6h vía oral	Contraindicado en infantes <3 meses de edad. Resistencia antibiótica en aumento.
Ampicilina	100 mg/Kg/día dividido cada 6h vía oral, EV o IM	No se debe usar empíricamente debido a la alta frecuencia de resistencia antibiótica
Azitromicina	6-20 mg/Kg/día una vez al día vía oral (dosis promedio 12mg/Kg/día)	La resistencia a esta bacteria emerge rápidamente y puede diseminarse a otras bacterias. Es droga de amplio espectro.
Cefixime	8 mg/Kg/día dividido cada 12-24h vía oral	No disponible en algunos países
Ceftriaxona	50-100 mg/kg/día IM o EV cada 24h	Es la droga de elección para disentería severa en niños que no toleran la vía oral.
Ciprofloxacina	30 mg/Kg/día dividido cada 12h vía oral	Es la droga de elección para disentería severa en niños.
Furazolidona	6-8 mg/Kg/día dividido cada 6h vía oral	Tiene poca absorción intestinal.
TMP-SMX o cotrimoxazol	10 mg/Kg/día del componente de TMP dividido cada 12h vía oral	No se debe usar empíricamente debido a la alta frecuencia de resistencia antibiótica.

*Los antibióticos están ordenados por orden alfabético. Todos se deben usar por 5 días, excepto ciprofloxacina que debe usarse solo por 3 días.

El gran problema con los antibióticos es el creciente aumento en los niveles de resistencia antibiótica de patógenos entéricos en nuestro medio, así como en otros países de la región.

Por lo tanto la selección del antibiótico de manera empírica deberá estar basado no solo en el patógeno más probable según el grupo de edad, sino también en conocer el perfil de resistencia local (Kosek M, 2010).

En Lima, un estudio reciente en 85 cepas de *Shigella*-aisladas de niños menores de 2 años del cono norte de Lima-encontró 86% de resistencia a trimetropin-sulfametoxazol (TMP-SMX o cotrimoxazol), 73% a tetraciclina, 69% a ampicilina y 57% a cloranfenicol. No se observó resistencia a ciprofloxacina (Lluque, 2011a). Por otro lado, en otro estudio de 107 cepas de *Campylobacter* aisladas (también del cono norte de Lima en niños menores de 2 años) 86 % fueron resistentes a ciprofloxacina, 58% a tetraciclina y 13% a eritromicina o azitromicina (Lluque, 2011b). Por lo tanto, localmente, el manejo empírico de disentería en un niño menor de un año, debería ser con macrólidos, para cubrir en primer lugar la posibilidad de *Campylobacter*.

En niños mayores de 1 año aumenta el riesgo y la necesidad de cubrir empíricamente *Shigella*, por lo que se podría usar ciprofloxacina, sobretodo para diarrea severas; furazolidona, para los casos leves; o azitromicina, principalmente si no se puede descartar la sospecha de *Campylobacter*. En nuestro medio no se debe usar empíricamente TMP-SMX (o cotrimoxazol), ampicilina o cloranfenicol, debido a los altos porcentajes de resistencia antibiótica.

En niños menores de 3 meses se debe usar un antibiótico sistémico, para cubrir la posibilidad de bacteremia por *E. coli* debido a una posible translocación bacteriana por el daño de la mucosa intestinal. Para casos severos, independientemente de la edad, se debe usar ceftriaxona o ciprofloxacina.

No olvidar que en niños mayores de 6 meses aumenta la posibilidad de aislar STEC, por lo tanto en condiciones ideales, se debería descartar su presencia antes de usar antibióticos, sobre todo en los casos de diarrea con sangre sin fiebre. La detección rápida de STEC se puede hacer mediante un ELISA para la shiga toxina en heces o mediante un látex para descartar la presencia del serotipo O157:H7 que es el serotipo más severo y mayormente asociado al SUH.

ZINC

La OMS recomienda administrar zinc durante los episodios de diarrea, pues su uso ha demostrado disminuir la severidad y la duración de los episodios, así como disminuir la incidencia de diarrea en los siguientes 2 a 3 meses.

Se recomienda administrar a los niños 20 mg de zinc diario (o 10 mg diarios para los niños menores de 6 meses), durante 10-14 días (en jarabe que contenga 20 mg de zinc elemental en 5 ml, o tabletas de zinc de 20 mg, como sulfato, gluconato o acetato) (OMS-UNICEF, 2004).

EDUCACIÓN

Como parte del manejo de diarrea se debe educar a los padres sobre las medidas para prevenir futuros episodios. Estas medidas incluyen la promoción de la lactancia materna y lactancia materna exclusiva en los primeros 6 meses de vida, inicio de la ablactancia a los 6 meses, cuidar higiene de la madre antes de la preparación de los alimentos (luego de hacer sus necesidades y luego de cambiar el pañal o limpiar a sus hijos pequeños), adecuado manejo del agua para beber, eliminación de excretas, en forma debida y estar al día en la vacunación del niño, sobre todo con la vacuna contra Rotavirus.

CONCLUSIONES

El manejo adecuado de diarrea en niños incluye en primer lugar un manejo oportuno y correcto de la deshidratación y su prevención. En segundo lugar, incluye el inicio temprano de la alimentación para evitar la desnutrición y mejorar la recuperación del intestino del niño.

En tercer lugar, la selección adecuada del antibiótico empírico, que debe reservarse únicamente para los casos de disentería o diarrea acuosa con marcada reacción inflamatoria en heces. Esta selección dependerá de la edad del paciente y los patrones de resistencia antibiótica local y regional. Finalmente, no olvidar que parte del manejo incluye la educación a los padres para evitar futuros episodios de diarrea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375:1969-87.
2. Guerrant RL, Oriá RB, Moore SR, Oriá MO, Lima AA. Malnutrition as an enteric infectious disease with long-term effects on child development. *Nutr Rev* 2008; 66:487-505.
3. Moore SR. Update on prolonged and persistent diarrhea in children. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011 Jan;27(1):19-23.
4. O'Ryan M, Prado V, Pickering LK. A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16:125-36.
5. Ochoa TJ, Mercado EH, Durand D, Rivera FP, Mosquito S, Contreras C, Riveros M, Lluque A, Barletta F, Prada A, Ruiz J. [Frequency and pathotypes of diarrheagenic *Escherichia coli* in Peruvian children with and without diarrhea]. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011 Mar;28(1):13-20.
6. Llanos A, Lee J, López F, Contreras C, Barletta F, Chea-Woo E, Ugarte C, Cleary TG, Ochoa TJ. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Peruvian children with bloody diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Mar;31(3):314-6.
7. OPS. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de la diarrea. Manual clínico para los Servicios de Salud. OPS, 2008.
8. OMS - UNICEF. Tratamiento clínico de la diarrea. Declaración conjunta de la OMS y el UNICEF. 2004.
9. WHO. World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. Geneva: WHO Press; 2005. pp. 1-64.
10. Kosek M, Yori PP, Olortegui MP. Shigellosis update: advancing antibiotic resistance, investment empowered vaccine development, and green bananas. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Oct;23(5):475-80.
11. Lluque Aa. Detección de genes de virulencia y resistencia antimicrobiana en *Shigella* spp aisladas de niños sanos y con diarrea del Distrito de Independencia - Lima. Tesis de Maestría en Microbiología. Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, 2011.
12. Lluque Ab, Ruiz, Q, Prada A, Ochoa TJ. High quinolone resistance in *Campylobacter* spp. isolates from diarrhea and healthy control cases from Peruvian children under 2 years of age. American Society of Tropical Medicine and Hygiene meeting (ASTMH). USA, 2011.

INFECCIÓN URINARIA EN PEDIATRÍA

Eduardo Verne Medina

Las infecciones del tracto urinario son una de las más comunes y serias en los niños pequeños.

ETIOLOGÍA

Las enterobacterias son los agentes causante más comúnmente encontrados y de estas la *E. Coli* es la principal entre 70 a 90 % de casos, estando también implicados: *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*, *Pseudomona aeruginosa* y *Enterococcus sp*¹.

El diagnóstico inicial es muy importante para evitar las complicaciones y secuelas. El diagnóstico definitivo se establece con el aislamiento del patógeno por cultivo; el examen de orina no reemplaza al cultivo.

El recuento de bacterias que define infección urinaria depende del método utilizado para obtener la muestra de orina.

MÉTODOS PARA OBTENCIÓN DE MUESTRA

Punción suprapúbica (PSP):

- Ideal para cultivo
- Presenta complicaciones mínimas
- Puede fallar si hay escasa orina en vejiga.

Cateterismo vesical:

- Confiabilidad cercana a las PSP
- Si la técnica es adecuada hay bajo riesgo de complicaciones.

Chorro medio:

- Útil en pacientes que controlan esfínteres.
- Requiere adecuada limpieza genital.
- La micción inicial lava la uretra anterior.
- Se recolecta en bolsa colectora.
- No usar si hay lesiones perineales, vaginitis, prepucio redundante, sinequia de labios.
- Tiene alto riesgo de contaminación.
- El cultivo puede presentar 30-85% de falsos positivos.

IMPORTANTE

- El tiempo transcurrido entre la obtención de la muestra y su procesamiento debe ser inferior a 30 minutos.
- Mayor tiempo, mayor replicación de gérmenes (duplicación de colonias en 12,5 mm)
- Mantener muestra en refrigeración (4°C). Por un máximo de 24 horas.

Método de recolección	Recuento de UFC/mL	Interpretación
Punción suprapúbica	Cualquier recuento de Bacilos Gram - Negativos Más de 5 000 Cocos Gram-positivos en adolescentes	Diagnóstico positivo para ITU (probabilidad > 99%)
Cateterismo supravescical	≥ 50 000	Diagnóstico positivo para ITU (probabilidad > 95%)
Orina limpia de mitad de la micción	>100 000 10 000 a < 100 000 < 10 000	Infección muy probable. Dudoso, confirmar Infección. Muy poco probable.
Bolsa recolectora, una muestra	≥100 000 < 10 000 10 000 a <50 000	Dudoso, continuar con una técnica más confiable Infección poco probable Infección probable según patógeno y cuadro clínico

TRATAMIENTO

Es importante conocer la resistencia a los antibióticos de los gérmenes en el lugar donde se trabaja (comunitarios y hospitalarios) para dar un adecuado tratamiento inicial cuando aún no tenemos resultados del urocultivo.

Tratamiento inicial y posterior:

- Lactante menos de tres meses: aminoglucósido más cefalosporina de tercera generación. Conocida la sensibilidad pasar a monoterapia. Tiempo: 10-14 días.
- Lactante mayor (hasta 2 años): aminoglucósido. Conocida la sensibilidad pasar a monoterapia vía oral. Tiempo: 7-14 días.

- Preescolares y escolares: monoterapia con aminoglucósido parenteral o cefalosporina oral de acuerdo a sensibilidad del lugar. En caso de infección baja, nitrofurantoína vía oral.
- Tiempo: 7-10 días².

ESTUDIO DE IMÁGENES

Es crítico para detectar anomalías congénitas o adquiridas del tracto urinario. Este debe seguir los siguientes pasos:

- Ecografía abdominal: evalúa riñones, uréteres y vejiga. No provee información funcional.
- Cistografía define la presencia y grado de reflujo vesicoureteral⁴.

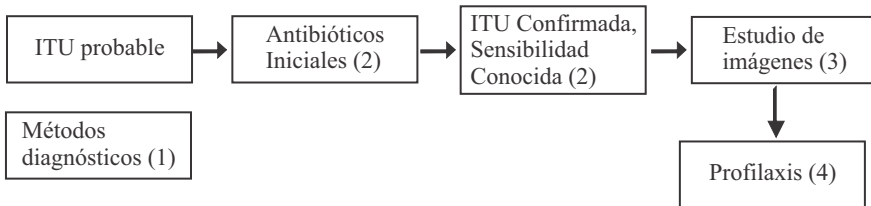
PROFILAXIS

Debe indicarse en todo paciente hasta que se realizan los exámenes auxiliares para descartar malformaciones.

- TMP-SMX: 2mg de TMP, 10mg de SMX/kg de peso, en dosis única por la noche o 5mg de TMP, 25mg de SMX/kg de peso, dos veces al día.
- Nitrofurantoína: 1 a 2 mg/kg en dosis única diaria.
- Ácido nalidíxico: 30 mg/kg divididos cada 12 h.
- Cefadroxilo: 5mg/kg día.

Paciente con infecciones recurrentes (tres o más infecciones urinarias por año) deberían recibir profilaxis por 6 meses⁵.

Fluxograma



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chon Ch, Lai FC, Shortlife LM. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48: 1441 - 1459.
2. American Academy of Pediatric Comitee on Quality Improvement Subcommitee on Urinary tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics.* 1999; 103: 843 - 852.
3. Herr SM, Wald ER, Pitetti RD, Choi SS. Enhanced urinalysis improves identification of febrile infants ages 60 and younger at low risk for serious bacterial illness. *Pediatrics.* 2001; 108: 866-871.
4. Hoberman A, Charron M, Hickey RW, et al, Imaging studies after a first febrile urinary tract infection in young children. *New Engl Med.* 2003; 348: 195-202.
5. William G, Lee A, Craig J, Antibiotics for prevention of urinary tract infection in children: A systemic review of radonimized controlled trials. *J. Pediatric.* 2001; 138-868.

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO Y MANEJO ANTIBIÓTICO EN ADULTOS

Juan Echevarría Zarate, Elsa Sarmiento Aguilar, Fernando Osoros Plenge

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU) se define, generalmente, como la existencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario con o sin presencia de síntomas¹. La ITU de origen bacteriano es la más frecuente (80%-90%); en este caso, la definición exacta exige no solo la presencia de gérmenes en las vías urinarias, sino también cuantificación mínima de 10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL de orina². Sin embargo, varios estudios³⁻⁶ han establecido que un tercio o más de los pacientes (mayoritariamente mujeres sintomáticas) tiene conteos de UFC por debajo de este nivel y presentan ITU. En los hombres sintomáticos - tienen menor probabilidad de contaminación-se considera como sugerente de infección una cifra de 10^3 UFC/mL⁷. El diagnóstico de bacteriuria significativa en pacientes cateterizados se hace con valores de 10^2 UFC/mL⁸.

Entre las infecciones más importantes del ser humano, la ITU constituye un problema de salud que afecta a millones de personas cada año, pues es la segunda causa de infección más frecuente (siendo solo superada por las infecciones del tracto respiratorio)⁹.

Más de la mitad de todas las mujeres tiene al menos una ITU durante su vida¹⁰ y su presentación más común ocurre durante el embarazo¹¹. La proporción de frecuencia de ITU entre mujeres y hombres jóvenes es de 30:1¹²; sin embargo, conforme el hombre envejece, esta proporción tiende a igualarse. En el adulto mayor, la ITU es la infección bacteriana más común y el origen más frecuente de bacteriemias^{13,14}.

Las ITU son clasificadas de diversas formas: alta o baja, aguda o crónica, no complicada o complicada, sintomática o asintomática, nueva o recurrente y comunitaria o nosocomial.

- **ITU baja:** Colonización bacteriana a nivel de uretra y vejiga que normalmente se asocia a la presencia de síntomas y signos urinarios como urgencia, disuria, polaquiuria, turbidez y olor fétido de la orina. Incluye a la cistitis y uretritis¹⁵.

- **ITU alta:** Presencia de signos y síntomas de ITU baja, asociados a colonización bacteriana a nivel ureteral y del parénquima renal, con signos y síntomas sistémicos como escalofríos, fiebre, dolor lumbar, náuseas y vómitos. En este grupo se encuentran las pielonefritis¹⁵.

La distinción entre ITU baja y superior sigue siendo clásicamente aceptada. Sin embargo,

es solo de utilidad para el médico si determina que la infección está limitada a las mucosas de la vejiga y la uretra o compromete órganos sólidos, como riñones o próstata¹⁶. Por este motivo, hablar de ITU complicada o no complicada es de mayor utilidad clínica para el médico¹⁴.

- **ITU no complicada:** La que ocurre en pacientes que tienen un tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas, sin una historia reciente de instrumentación (sondaje, uretrocistoscopia) y cuyos síntomas están confinados a la uretra y vejiga. Estas infecciones son muy frecuentes en mujeres jóvenes con una vida sexual activa¹⁵⁻¹⁸.

- **ITU complicada:** Ocurre debido a factores anatómicos, funcionales o farmacológicos que predisponen al paciente a una infección persistente o recurrente o a fracaso del tratamiento. Estos factores incluyen condiciones a menudo encontradas en ancianos, enfermedad de la próstata, obstrucciones y otros problemas que requieren la colocación de dispositivos urinarios y a la presencia de bacterias resistentes a antibióticos múltiples^{15,18}. Su espectro comprende desde una cistitis complicada hasta una urosepsis con choque séptico^{18,19}.

- **ITU o bacteriuria asintomática:** Muchos pacientes pueden tener una bacteriuria significativa ($> 10^5$ UFC/mL de orina) sin presentar síntomas^{16,19,20}.

- **ITU recurrente:** Más de tres episodios de ITU demostrados por cultivo en un periodo de un año¹⁸⁻²¹.

- **ITU nosocomial:** Aparición de infección urinaria a partir de las 48 horas de la hospitalización de un paciente sin evidencia de infección, asociada a algún procedimiento invasivo, en especial, colocación de un catéter urinario²².

INCIDENCIA

Se estima que globalmente ocurren al menos 150 millones de casos de ITU por año²². En EE.UU. 7 millones de consultas son solicitadas cada año por ITU^{23,24}. En el Perú se desconocen cifras exactas de su incidencia pero es muy probable que sean algo similares a las de EE.UU²⁵.

Las mujeres jóvenes son comúnmente afectadas, con un frecuencia estimada de 0,5 a 0,7 infecciones por año²⁶. Del total de las mujeres afectadas por una ITU, el 25% al 30% desarrollará infecciones recurrentes que no están relacionadas con alguna anomalía del tracto urinario, ya sea funcional o anatómica²².

La incidencia estimada de ITU en los hombres jóvenes con respecto a las mujeres de la misma edad es significativamente inferior: 5 a 8 infectados por 10 000²⁷. La prevalencia de ITU o bacteriuria asintomática en el anciano es de 10% a 50% y es moderadamente más elevada en las mujeres²⁸.

La ITU es una de las infecciones bacterianas más frecuentes de la infancia. A los 7 años,

aproximadamente, 8% de las niñas y 2% de los varones han tenido al menos un episodio de ITU^{29,30}. El riesgo de que la ITU recurra es de 10% a 30%, en los siguientes 6 a 18 meses³¹.

Las infecciones urinarias asociadas con sondas vesicales constituyen el 35% a 40% de todas las infecciones nosocomiales³²⁻³⁶. En general, 10% de los pacientes cateterizados por corto tiempo (<7 días) y 15% de los cateterizados por más de 7 días desarrollan infección^{17,18}, con un riesgo diario de 5%³⁰. Además, la ITU es la causa más frecuente de sepsis por Gramnegativos³⁴.

ETIOLOGÍA

En más del 95% de los casos, un único microorganismo es el responsable de la ITU. El agente etiológico más frecuente en ambos sexos es la *Escherichia coli*, responsable del 75% a 80% de casos; el 20% a 25% restante incluye microorganismos como: *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus faecalis*, *Pseudomona aeruginosa*^{19-32,33}.

Durante el embarazo los agentes causantes de ITU son los mismos en frecuencia que los hallados en las mujeres no embarazadas; sin embargo, es posible detectar en menor medida *Enterococcus sp*, *Gardnerella vaginalis* y *Ureaplasma urealyticum*^{23,37-40}. En el caso de la ITU complicada y nosocomial, la *E. coli* sigue siendo el principal agente causante, pero la presencia de *Klebsiella sp*, *Citrobacter* y *Pseudomona aeruginosa* y de gérmenes grampositivos como *Staphylococcus epidermidis* meticilinorresistente y *Enterococcus sp*. está aumentada²⁸.

Los pacientes con sondas suelen presentar infecciones polimicrobianas. Hongos, como *Candida sp.*, suelen ser encontrados en pacientes diabéticos, inmunosuprimidos o que están recibiendo antibióticos de amplio espectro; más raros y, principalmente, en pacientes inmunodeprimidos pueden ser aislados *Aspergillus* o *Criptococcus* en orina³⁴⁻⁴¹. Tabla 1.

TABLA 1. Micoorganismo más frecuentemente aislados en urocultivos

Especies uropatógenas comunes (crecen en 24 horas)
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Escherichia coli</i> - <i>Klebsiella spp</i> - <i>Proteus spp</i> - <i>Pseudomona aeruginosa</i> - <i>Enterobacter spp</i> - <i>Enterococcus spp</i> - <i>Staphylococcus saprophyticus</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Morganella morganii</i> - <i>Streptococcus agalactiae</i>
Especies que pueden ser uropatógenas: requieren incubación prolongada o siembra
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Gardenella vaginalis</i> - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Haemophilus parainfluenzae</i> - <i>Corynebacterium urealyticum</i>

Especies no uropatogenas (flora residente)
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Lactobacillus</i> - <i>Difteroides (Corynebacterium)</i> - <i>Streptococcus grupo viridans</i> - <i>Micrococcus</i> - <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> diferentes de <i>S. saprophyticus</i> y <i>S. epidermidis</i> - <i>Actinomyces spp</i> - <i>Bacillus spp</i>
Especies uropatógenas poco comunes (no crecen en medios de rutina)
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> - <i>Chlamydia urealyticum</i> - <i>Ureaplasma urealyticum</i> - <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Especies uropatógenas relacionadas a catéteres vesicales de corta duración
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Escherichia coli</i> - <i>Providencia stuartii</i> - <i>Klebsiella pneumoniae</i> - <i>Proteus mirabilis</i> - <i>Pseudomona aeruginosa</i> - <i>Staphylococcus coagulasa negativa (S. epidermidis)</i> - <i>Enterococcus spp</i> - <i>Candida spp</i>
Especies uropatógenas relacionadas a catéteres vesicales de larga duración
<ul style="list-style-type: none"> - <i>Providencia stuartii</i> - <i>Morganella morganii</i> - <i>Proteus mirabilis</i> - <i>Escherichia coli</i> - <i>Pseudomona aeruginosa</i> - <i>Klebsiella pneumoniae</i> - <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> - <i>Enterococcus spp</i> - <i>Candida spp</i>

Adaptado de: Sociedad Chilena de Infectología. Rev. Chil Infectol. 2001;18(1):57-63

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Bacteriuria sintomática de las vías urinarias

Es diagnosticada por cualquiera de los dos siguientes criterios:

1. Presencia de uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico y cultivo de orina con 10^5 UFC/mL con no más de dos especies de organismos.
2. Presencia de dos de los siguientes signos o síntomas: fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), tenesmo, polaquiuria, disuria o dolor suprapúbico.
más cualquiera de los siguientes:

- Nitratos o leucocito-estearasa positivo.
- Piuria > 10 leucocitos/mL.

- Visualización de microorganismos en la tinción de Gram.
- Dos urocultivos con $> 10^3$ UFC/mL del mismo germen.
- Urocultivo con $\geq 10^5$ UFC/mL de orina de un solo patógeno en paciente tratado con terapia antimicrobiana apropiada.

Bacteriuria asintomática de las vías urinarias

Paciente asintomático (ausencia de fiebre, tenesmo, polaquiuria, disuria y dolor suprapúbico), al que se le detecta una concentración bacteriana $> 10^5$ UFC/mL con no más de una o dos especies de microorganismos^{6,19,20}.

Infección de otras regiones del tracto urinario

Fiebre ($> 38^\circ\text{C}$), dolor o hipersensibilidad local (puño percusión lumbar, masaje prostático), aislamiento por cultivo o visualización por tinción Gram de microorganismos a partir de biopsias o aspirados, a excepción de la orina, de los tejidos u órganos del tracto urinario con sospecha de estar afectados.

Procedimientos auxiliares

El estudio del sedimento urinario a partir de una muestra de orina obtenida del chorro medio de la micción (OOCMM) es de gran utilidad, en él es posible hallar leucocitos y pirocitos así como hematíes, que suelen observarse hasta en 40 a 60% de los pacientes con ITU⁴².

La tinción de Gram en muestras de OOCMM puede ser usada para detectar bacteriuria. En esta prueba semicuantitativa la detección de un micro organismo por campo usando aceite de inmersión tiene una correlación aproximada con 100 000 UFC/mL en el cultivo⁴³.

La presencia de bacterias visibles en el examen microscópico de orina es menos sensible (40 a 70%) pero muy específica (85% a 95%)⁴⁴. La presencia de piuria en el análisis urinario tiene una sensibilidad elevada (95%) y una especificidad relativamente alta (71%) para ITU⁴⁴.

El análisis usando tiras es útil para medir la esterasa leucocitaria y/o los nitritos a partir de una muestra de orina, estas pruebas refuerzan el diagnóstico clínico de ITU. Las tiras de esterasa leucocitaria presenta una especificidad de 59% a 96% y una sensibilidad de 68 a 98% para detectar uropatógenos en una concentración equivalente a $\geq 10^5$ UFC/mL en orina³².

Las tiras que miden los nitritos pueden ser negativas si el microorganismo causante de la ITU no reduce el nitrato, como los *Enterococcus sp*, *S. saprophyticus*, *Acinetobacter*. Por tanto, la sensibilidad de la prueba de nitritos por tiras tiene una sensibilidad de 19% a 45%, pero una especificidad de 95% a 98%³².

La prueba de nitritos también puede ser falsa negativa si la muestra de orina es demasiada diluida⁴³.

La prueba estándar para cualquier forma de ITU es el urocultivo⁴⁴.

A veces, no se considera necesario un urocultivo en pacientes ambulatorios con ITU, porque es debida a un uropatógeno prevalente; sin embargo, siempre debería realizarse el urocultivo y, si es positivo, solicitar un perfil de sensibilidad antibiótica extra.

El urocultivo más el antibiograma tiene dos tiempos: el primero, suele ser de 24 horas, lo que normalmente tarda en hacerse patente el crecimiento del uropatógeno; y un segundo, en el que se hace la identificación y se determina la susceptibilidad, tarda entre 48 y 72 horas.

La sensibilidad y especificidad del cultivo utilizando como punto de corte la concentración tradicional de 10^5 UFC/mL es de 51% y 95%, respectivamente, y cuando el punto de corte se ajusta a una concentración de 10^2 UFC/mL, de 95% y 85%, respectivamente.

El valor predictivo positivo para una concentración de 10^2 UFC/mL es 88%⁴.

En vista de esto, los clínicos y los microbiólogos deberían cambiar su perspectiva diagnóstica y el tratamiento de mujeres con ITU sintomática aguda por coliformes con cultivos positivos a concentraciones $> 10^2$ UFC/mL⁴. En la Tabla 2 son resumidos estos resultados.

TABLA 2. Pruebas diagnósticas para el ITU con disuria

Exámenes de laboratorio	Sens (%)	Espec (%)	VPP (%)	VPN (%)
Cultivo a partir de OOCM				
- 10^2 coliformes/mL de orina	85	95	88	94
- 10^5 coliformes/mL de orina	59	51	98	65
Sedimento urinario				
- Más de 8 leucocitos/mm ³	91	50	67	83
- Más de 20 leucocitos/mm ³	50	95	94	54
Tinción de Gram (orina no centrifugada)				
- ≥ 1 bacteria / campo en aceite de inmersión	96	95	54	100
- ≥ 5 una bacteria / campo en aceite de inmersión	91	99	93	99
Pruebas rápidas				
- Tira de esterasa leucocitaria	68-98	59-96	19-86	91-97
- Tira de nitrito	19-45	95-98	50-78	82-89
- Esterasa leucocitaria mas nitrito	67-100	67-98	48-81	46-90

Sens: sensibilidad; Espec: especificidad;

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Se define piuria a la presencia > 10 leucocitos/ mL o > 6 leucocitos alterados por campo de 40x.

Adaptado desde: Heather Semeniuk H. Church D.J Clin Microbiol. 1999;37(9): 3051-3052.

Hooton TM, Scoles D, HughES JP, et al. N Engl J Med. 1996;335:468-74.

Wilson ML, Gaido L. CID 2004;38: 1150-1158.

Orenstein R. Wong ES. Am Fam Phy. 1999;59 (5): 1225-34,1237.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la ITU depende de si es o no complicada y siempre se debe tener en cuenta los factores de riesgo para su desarrollo (Tabla 3). Es importante seleccionar en forma empírica -hasta que se cuente con el resultado del urocultivo y antibiograma- un antibiótico con alta eficacia sobre el agente sospechoso, muy buena distribución corporal, alta concentración en las vías urinarias y con toxicidad baja. Los objetivos del tratamiento deben ser la obtención de una respuesta rápida y efectiva, prevención de la recurrencia y evitar la aparición de resistencia a los antibióticos¹⁷.

TABLA 3. Factores de riesgo para el desarrollo de ITU

Alteraciones al libre flujo
<ul style="list-style-type: none"> - Orgánicas <ul style="list-style-type: none"> Reflujo vesicoureteral Instrumentación: cateterismo urinario, cirugía endoscópica - Obstruictivas <ul style="list-style-type: none"> Cáncer de próstata, tumores compresivos intrínsecos o extrínsecos Estenosis uretral Litiasis vesical, pielocalicial y ureteral - Funcionales <ul style="list-style-type: none"> Embarazo Disfunción vesical: vejía neurogénica, incontinencia, etc. - Estructurales <ul style="list-style-type: none"> Malformaciones: valva uretrales, estenosis, uréter ectópico, etc. Poscirugía de vías urinarias: derivaciones, fistulas, obstrucciones iatrogénicas
Procesos predisponentes y/o agravantes
<ul style="list-style-type: none"> - Diabetes mellitus - Edad avanzada - Insuficiencia renal crónica - Hiperplasia de próstata - Historia de ≥ 2 ITU en menos de un año - Síndrome climatérico sin terapia de reemplazo hormonal - Inmunosupresión: VIH, medicamentosa, idiopática, trasplantados, neoplasias
Procesos predisponentes sociales
<ul style="list-style-type: none"> - Vida sexual altamente activa (mujeres) - Uso reciente de diafragma uterino mas espermicida de tapones uterino o de espermicidas solos - Sexo anal asociado en el mismo acto a sexo vaginal - Sexo con trabajadores sexuales, con parejas masculinas no seguras - Cambio constantes de parejas sexuales - Cunnilingus durante el acto sexual - Homosexualidad - Falta de circuncisión

Adaptado de: Foxman B, Gillespie B, Koopman J. et al Am J Epidemiol. 2000;151:1194-1205. Stamatiou C, Bovis C, Panagopoulos P, Petrakos G, Economou A, Lycoudt A. Clin Exp Obstet Gynecol. 2005;32(3):180-182. Franco Av. Best Parct Res Clin Obstet Gynaecol. 2005;19(6):861-73. University of Maryland Medical Center. 2002 http://www.umm.edu/patiented/articles/whar_risk_factors_urinary_tract_infections_000036_4.htm. Geerling SE, Stolk RP, Camps MJ. et al (Diabetes Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group). Diabetes Care. 2000;23:1737-41.

La elección de un antibiótico, en diversa infecciones, depende de los niveles de concentración plasmática que alcanza para lograr una susceptibilidad antimicrobiana alta. Pero, en el caso de la ITU, es importante la concentración del antibiótico en el parénquima renal, en la capa más profunda de la pared de la vejiga y de la próstata⁴⁴. Por tanto, la excreción, concentración urinaria y determinación de la actividad del antibiótico en la orina son importantes para decidir si su uso se justifica o no, en el tratamiento de la ITU⁴⁵. En la Tabla 4, se resume los principales antibióticos utilizados para el tratamiento de la ITU y algunos esquemas generales.

TABLA 4. Infección del tracto urinario (ITU) en el adulto

Categoría	Criterio diagnóstico	Patógenos principales	Terapia de primera línea	Comentarios
- Cistitis aguda no complicada	Análisis de orina con piuria y hematuria	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Otros	Nitrofurantoina Cefalosporinas de 1 ^{era} generación TMP-SMX DS Ciprofloxacina Norfloxacina Amoxicilina / ácido clavulánico	Tres días de terapia Quinolonas pueden ser usadas en áreas donde hay resistencia o en pacientes que no toleran el TMP-SMX
- Cistitis recurrente en mujer joven	Presencia de síntomas y urocultivo > 100 UFC/mL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Otros	Ciprofloxacina Norfloxacina	Repetir la terapia, por 7 a 10 días, basada en el resultado del cultivo Usar profilaxis.
- Cistitis en hombre joven	Urocultivo con un conteo de 1000 a 10 000 UFC/mL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Otros	Nitrofurantoina Cefalexina Cefadroxilo TMP-SMX DS Ciprofloxacina Norfloxacina	Terapia por 7 a 10 días
- Pielonefritis aguda no complicada	Urocultivo con un conteo de 100 000 UFC/mL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Otros	Para Gramnegativo: fluoroquinolona Para Grampositivo: amoxicilina. Si la vía parenteral es necesaria: cefalosporina o fluoroquinolona gentamicina, amikacina. En caso de <i>Enterococcus sp</i> : amoxicilina con o sin gentamicina. Si es resistente usar linezolid	Iniciar con EV, luego pasar a vía oral. Terapia de 14 días a 1 mes

Categoría	Criterio diagnóstico	Patógenos principales	Terapia de primera línea	Comentarios
- ITU complicada	Urocultivo: > 100 000 UFC/mL	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> <i>Enterococcus sp.</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>Otros</i>	Para gramnegativo: fluoroquinolona Para grampositiva: amoxicilina. Si la vía parenteral es necesaria: cefalosporina o fluoroquinolona gentamicina, amikacina. En caso de <i>Enterococcus sp.</i> : amoxicilina con o sin gentamicina. Si es resistente usar linezolid	Terapia por 10 a 14 días
- Bacteriuria asintomática en el embarazo	Urocultivo: > 100 000 UFC/mL	<i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Otros</i>	Amoxicilina Nitrofurantoina Cefalexina Aztreonam Evitar tetraciclinas y fluoroquinolonas	Terapia por 3 a 7 días
- ITU asociada a catéter	Síntomas y urocultivo > 100 UFC/mL	Depende del tiempo de cateterización	Para gramnegativo: fluoroquinolona Para grampositivo: usar amoxicilina más gentamicina	Si es posible, remover el catéter o cambiarlo y tratar por 10 días. En uso de catéter de larga data y síntomas, tratar por 5 a 7 días

TMP-SMX= trimetoprim-sulfametoxazol, UFC= unidad formadora de colonias; EV=endovenoso; DS= doble dosis.

Adaptada de: Stamm WE, Hootonn TM. N Engl J Med. 1993;329:1328-34. Maguiña CP. Taller uso racional de antibióticos 2002. Congreso de Medicina Interna. Fihn SD. N Engl J Med. 2003;349(3):259-266.

Cuando se elige un beta-lactámico, el éxito terapéutico depende del tiempo en que la concentración del antimicrobiano permanece por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM); por tanto, cuanto mayor es el tiempo que la concentración del antibiótico está por encima del CIM, mejor será el resultado terapéutico. Entonces, muchas veces el fracaso terapéutico con un beta-lactámico se debe a mala administración: se prescribe a intervalos muy largos o a concentraciones muy bajas^{46,47}.

En el caso de los antimicrobianos con actividad dependiente de los picos de concentración máxima sobre la CIM, como los aminoglucósidos y las quinolonas, el resultado adecuado de la terapia se basa en dosis que garanticen picos máximos de concentración antibiótica en relación al CIM, con relativa independencia al tiempo de concentración mantenido bajo la curva⁴⁶.

En la ITU no complicada, se ha usado de rutina trimetoprim sulfametoxazol, pero estudios recientes demuestran que su susceptibilidad es baja. Por tanto, se prefiere usar macrodantina, cefalosporinas de primera y segunda generaciones, amoxicilina/ácido clavulánico y, a veces, quinolonas⁴⁸.

La bacteriuria asintomática debe ser tratada con antibióticos en los pacientes sometidos a cirugía o manipulación urológica y trasplante renal, con neutropenia o inmunodepresión, con anomalías urológicas no corregibles y episodios de infección urinaria sintomática o con bacteriuria persistente después de intervención urológica o después de retirar la sonda urinaria. Eventualmente, el tratamiento también puede estar indicado en las infecciones por *Proteus spp.* (riesgo de formación de cálculos de estruvita) y en los pacientes diabéticos. Las mujeres embarazadas podrían beneficiarse de un tratamiento adecuado¹⁹, tomando en cuenta que entre el 2% y 10% de los embarazos se complican por la presencia de ITU y un 25 a 30% de estas mujeres desarrollan pielonefritis durante el mismo³⁸⁻⁴⁹.

En el caso de las pielonefritis no complicadas, la terapia oral debería ser considerada en los pacientes con síntomas leves a moderados, que no tienen condiciones mórbidas concomitantes y que pueden tolerar la vía oral. Debido a que la *E. coli* viene mostrando una resistencia cada vez más creciente a la ampicilina, amoxicilina y a las cefalosporinas de primera y segunda generaciones, estos agentes no deberían ser usados para el tratamiento empírico de la pielonefritis^{22,49-51}. En estos casos, el tratamiento empírico con fluoroquinolonas es de elección porque son útiles tanto en la ITU complicada como en la no complicada; las más usadas son la ciprofloxacina y la norfloxacina. Sin embargo, el uso de fluoroquinolonas como terapia de primera línea para el tratamiento de la ITU baja no complicada debería ser desalentado, a excepción de los pacientes que no pueden tolerar sulfonamidas o trimetoprim, los que tienen una frecuencia alta de resistencia antibiótica debido a un tratamiento antibiótico reciente o los que residen en un área donde la resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol es significativa⁵⁰.

En los pacientes incapaces de tolerar la medicación oral o que requieren ser hospitalizados debido a una ITU complicada, la terapia empírica inicial debe incluir la administración parenteral de alguno de los siguientes antibióticos con acción antipseudomonas como ciprofloxacina, ceftazidima, cefoperazona, cefepima, aztreonam, imipenem-cilastatina o la combinación de una penicilina antipseudomonal, como ticarcilina, mezlocilina o piperacilina, con un aminoglucósido⁴¹.

Los *Enterococcus sp.* pueden ser encontrados con cierta frecuencia en la ITU complicada. En las áreas que se reporta resistencia de cepas de *Enterococcus sp.*, como el *E. faecium*, el agente de elección es linezolid o quinupristina/dalfopristina⁵²⁻⁵⁴.

En la Figura 1, se presenta un flujograma para el manejo del paciente sospechoso de ITU.

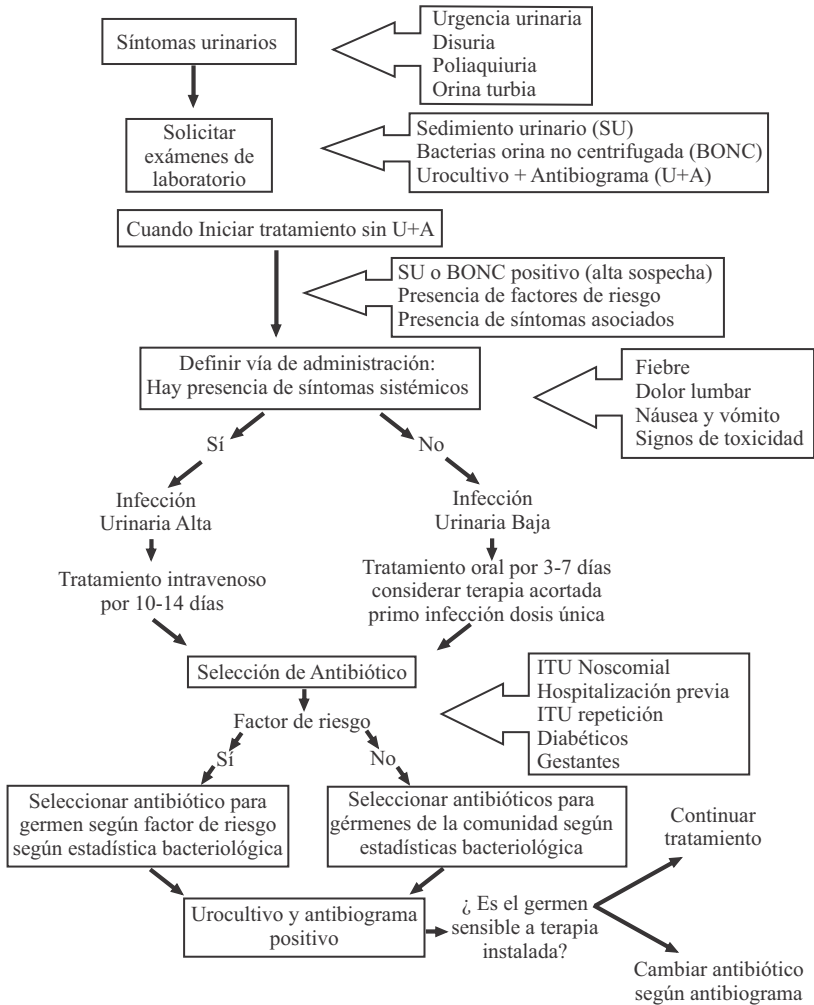


FIGURA 1. Flujograma para el manejo del paciente sospechoso de ITU

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Howes DS, Henry SM. Urinary Tract Infection, Female. 2005. Emedicine: <http://www.emedicine.com/EMERG/topic626.htm>
2. Cohn EB, Schaeffer AJ. Urinary Tract Infections in Adults. Digital Urology. <http://www.duj.com/Article/Schaeffer/Schaeffer.html>
3. Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of 'low-count' bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. Ann Intern Med. 1993;119:454-560.

4. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med.* 1982;307:463-468.
5. Komaroff AL. Urinalysis and urine culture in women with dysuria. *Ann Intern Med.* 1986;104:212-218.
6. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med.* 2000;343(14):1037-1039.
7. Lipsky BA. Urinary tract infections in men: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Ann Intern Med.* 1989;110:138-150.
8. Warren YW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin N Am.* 1987;1:823-824.
9. Patton JP, Nash DB, Abrutyn E. Urinary tract infection: economic considerations. *Med Clin N Am.* 1991;75:495-513.
10. Foxman B, Barlow R, D'Arcy H, Gillespie B, Sobel JD. Urinary tract infection: self reported incidence and associated costs. *Ann Epidemiol.* 2000;10:509-15.
11. Dezell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician.* 2000;61(3):713-725.
12. Abdelmarak JB, Potes JM. Urinary tract infectious in adults. The Cleveland Clinic Urological Institute. Reviewed January 6, 2004. <http://www.clevelandclinicmed.com/diseasemanagement/infectiousdisease/uti/uti.htm>
13. Esposito AL, Gleckman RA, Cram S, et al. Community-acquired bacteremia in the elderly: analysis of 100 consecutive episodes. *J Am Geriatr Soc.* 1980;28:315-319.
14. Mulholland SG. Urinary tract infection: *Clin Geriatr Med.* 1990;6:43-53.
15. Meyrier A. Urinary tract infection. In: *Atlas of Diseases of Kidney Vol 2 Chapter 7.* Ed: Glasscock RJ, Cohen AH, Grünfeld JP. 1999. Current Medicine Inc.
16. Mehnert-Kay SA. Diagnosis and management of uncomplicated urinary tract infections. *Am Fam Physician.* 2005;72(3):451-456.
17. Wagenlehner FM, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: presence and future. *Eur Urol.* 2006;49(2):235-44.
18. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Phy* 1999; 59:1225-1234.
19. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.* 2000;61(3):713-721.
20. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, for the Infectious Diseases Society of America, American Society of Nephrology, American Geriatrics Society. Infectious Diseases Society of America Guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643-654.
21. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet*

Gynecol. 2002;14(5):537-543.

22. Members of the Jury of the Consensus Conference on nosocomial urinary tract infections (NUTI) in adult patients. Consensus conference 2002, short text / Médecine et maladies infectieuses 2003;33:218s-222s.

23. Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(2):342-347.

24. Kucheria R, Dasgupta P, Sacks SH, Khan MS, Serrín NS. Urinary tract infections: new insights into a common problem. *Postgrad Med J.* 2005;81:83-86.

25. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(Suppl. 1A):5S-13S.

26. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):745-758.

27. La Madrid SA, Fukuda FF, de Meritens AB, Menchola JV. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Per Med Inter.* 2004;17:5-8.

28. Hooton TM, Scholes D, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335(7): 468-474.

29. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infection in healthy university men. *J Urol.* 1993; 149:1046-1048.

30. Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, Pujol M. Infección de la vía urinaria inferior. *Soc Esp Enf Infec* 2006. <http://www.seimc.org/protocolos/clinicos/proto4.htm>

31. Hellstrom A, Hanson E, et al. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Chile.* 1991;66:232-234.

32. Rushton HG. Urinary tract infections in children: epidemiology, evaluation and management. *Pediatr Clin North Am.* 1997; 44:1133-1169.

33. Panaretto K, Craig J, Knight J, et al. Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *J Paediatr Child Health.* 1999;35:454-459.

34. Wilson ML, Gaido L. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1150-1158.

35. Marcelo Wolff R. Antimicrobianos para el médico general en el Chile del nuevo siglo¿Cuáles y por qué? *Rev Chil Infect.* 2002;19(Supl 3):S197-S204.

36. Gales AC, Jones RN, Gordon KA, et al. Activity and spectrum of 22 antimicrobial agents tested against urinary tract infection pathogens in hospitalized patients in Latin America: SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:295-303.

37. Delzell JE, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician.*

2000;61(3):713-721.

38. Abarzua CF, Zajer C, y col. Reevaluación de la sensibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios en el embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2002; 67:226-231.

39. Barr JG, Ritchie JW, Henry O, et al. Microaerophilic/anaerobic bacteria as a cause of urinary tract infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985;92:506-510.

40. Kennedy E. Pregnancy, Urinary Tract Infections. *Emedicine* 2005. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic485.htm>

41. Mendoza AE, Sepúlveda MAI. Infecciones del tracto urinario. En: *Manual de Protocolos y Urgencias para Residentes* cap 75. Sociedad Española de Medicina de Urgencias Médicas. 2003. www.cht.es/docenciamir//Manual/Cap57.pdf

42. Faro S, Fenner D. Urinary tract infections. *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41:744-754.

43. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis.* 1994;18:1-12.

44. Fihn SD. Acute Uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med.* 2003;349(3):259-266.

45. Naber KG. Which fluoroquinolones are suitable for the treatment of urinary tract infections? *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17(4):331-341.

46. Frimodt-Moller N. Correlation between pharmacokinetic, pharmacodynamic parameters and efficacy for antibiotics in the treatment of urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:546-553.

47. Wagenlehner F, Naber K. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(Suppl 3):67-80.

48. Bachman JW, Heise RH, et al. A study of various tests to detect asymptomatic urinary tract infections in an obstetric population. *JAMA.* 1993;270:1971-1974.

49. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:13-26.

50. Orenstein R, Wong ES. Urinary tract infections in adults. *Am Fam Phys* 1999; 59:1225-1237.

51. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:551-581.

52. Low DE. Quinupristin-dalfopristin: spectrum of activity, pharmacokinetics and initial clinical experience. *Microb Drug Resist.* 1995;1:233-237.

53. Zhanel GG, Laing NM, Nichol KA, et al; NAVRESS Group. Antibiotic activity against urinary tract infection (UTI) isolates of vancomycin-resistant enterococci (VRE): results from the 2002 NAVRESS. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52(3):382-388.

54. Manzella JP. Quinupristin-dalfopristin: a new antibiotic for severe gram-positive infections. *Am Fam Physician.* 2001;64(11):1863-1866.

MANEJO ANTIBIÓTICO DE LAS PROSTATITIS BACTERIANAS

Fernando Osoreo Plenge, Ciro Maguiña Vargas, Luis Zegarra Montes

INTRODUCCIÓN

La prostatitis es un problema de salud, que afecta al 10-14% de los hombres de todas las edades y grupos étnicos. Es el diagnóstico urológico más frecuente en los hombres menores de 50 años de edad y el tercer diagnóstico más común entre los mayores de 50 años¹. Hasta el 25% de los hombres reciben un diagnóstico de prostatitis a lo largo de su vida, pero sólo entre 5% a 10% tiene una infección bacteriana comprobada^{2,3}.

Aproximadamente el 5% de los hombres con prostatitis bacteriana aguda (PBA) desarrollan prostatitis bacteriana crónica (PBC) y cerca del 2% desarrolla un absceso prostático². Es necesario recordar que la prostatitis tiene un impacto negativo significativo sobre la calidad de vida⁴.

En 1995, el Instituto Nacional de Salud de USA clasificó las prostatitis en las siguientes cuatro categorías⁵.

Categoría I: Prostatitis bacteriana aguda

Categoría II: Prostatitis bacteriana crónica

Categoría III: Prostatitis crónica no bacteriana o síndrome de dolor pélvico crónico

III A. inflamatoria

III B. no inflamatoria

Categoría IV: Prostatitis inflamatoria asintomática o prostatodinea.

FACTORES DE RIESGO^{2,6,7}:

1. Instrumentación de las vías urinarias.
2. Estenosis uretral.
3. Infección del trato urinario en general y recurrencia por el mismo patógeno.
4. Uretritis generalmente por patógenos de transmisión sexual.
5. Conducta sexual promiscua.
6. Ascenso anormal de orina contaminada desde la uretra hacia los conductos intraprostáticos.
7. Biopsia prostática transrectal.

PROSTATITIS BACTERIANA AGUDA (CATEGORÍA I)

La prostatitis es la inflamación e infección de la glándula prostática, causada por una

bacteria, en algunos casos está asociada con epididimitis y uretritis⁸.

Los pacientes pueden presentar malestar general, hipotensión, sensación de alza térmica hasta fiebre, escalofríos, dolor perineal y lumbosacro; frecuentemente asociado con síntomas urinarios como polaquiuria y disuria. El agrandamiento prostático agudo puede producir obstrucción y retención urinaria^{9,10}.

La llegada de bacterias a la glándula prostática normalmente es retrógrada a partir del tracto urinario inferior o bien a través de la vía linfática desde la zona rectal. En pocas ocasiones existe un antecedente de instrumentación uretral o de cirugía prostática¹¹.

Al examen digital de la próstata, se puede percibir caliente, hinchada y el paciente referir dolor o sensibilidad aumentada. El tacto rectal y el masaje prostático pueden incrementar la bacteriemia pero suele ser segura si se la hace de manera suave y cuidadosa².

En el líquido prostático se presentan gran cantidad de polimorfonucleares y bacterias visibles por la tinción de Gram. En estos casos la bacteria responsable suele aislarse con facilidad de los urocultivos y con frecuencia en los hemocultivos. El antígeno prostático específico (APE) suele estar elevado, aunque se normaliza tras el tratamiento antibiótico adecuado¹⁰.

Generada principalmente por bacterias Gram (-), el patógeno más frecuente es la *E. Coli* (65% - 89%), seguido por *Pseudomona aeruginosa*, *Serratia sp*, *Klebsiella sp* y *Enterobacter aerogenes*. Se han reportado abscesos prostáticos por *Staphylococcus aureus* que llegan por vía hematógena. Menos del 50% de los pacientes tienen una historia de infección del tracto urinario recurrente¹².

TRATAMIENTO: PROSTATITIS BACTERIANA AGUDA

La prostatitis bacteriana aguda puede ser una infección grave, los pacientes con evidencia de septicemia requieren terapia hospitalaria con antibióticos vía parenteral. El tratamiento empírico debe considerarse en aquellos pacientes severamente afectados y se debe iniciar con betalactámicos de amplio espectro asociados a un aminoglucósido¹⁴.

VÍA INTRAVENOSA

Penicilinas: Piperacilina - Tazobactam².

Cefalosporinas: Cefotaxima 1-2 gr/8 horas, ceftriaxona 1-2 g/día. En caso de *Pseudomona aeruginosa* utilizar ceftazidima 1-2 g/8horas^{2,11}.

Aminoglucósidos: gentamicina 5 mg/kg/día o tobramicina a la misma dosis, en ambos casos en una sola dosis diaria¹¹.

Fluoroquinolonas: ciprofloxacino 400 mg/12 horas, pasada la fase más aguda, continuar con vía oral¹¹ (mejor penetración en tejido prostático).

VÍA ORAL

Primera elección: fluorquinolonas, como ciprofloxacino: 500 mg/12 horas o

levofloxacin 500 mg/24 horas (el primer día es preferible 500 mg/12 horas).

Segunda elección: El cotrimoxazol (trimetoprim + sulfametoxazol en concentración elevada 160/800 mg/12h) cuando la bacteria aislada es sensible. Esta droga está indicada cuando hay resistencia a fluoroquinolonas y el tratamiento debe completarse por un mes.

Las fluorquinolonas y el cotrimoxazol, gracias a su liposolubilidad poseen farmacocinética que favorece su difusión en el tejido prostático, esté o no inflamada la próstata. Cuando la causa de la prostatitis bacteriana aguda sea *N. Gonorrhoeae*, el tratamiento antibiótico más indicado será: una dosis de ceftriaxona 250 mg IM o IV, seguido de ciprofloxacino 500 mg/12h por vía oral; y si la causa es *Chlamydia trachomatis*, elegiremos doxiciclina 100 mg/12 horas por vía oral. Los dos antibióticos (ciprofloxacino y doxiciclina) son muy eficaces tanto *in vitro* como *in vivo*, frente a *Gonococo* y *Chlamydia trachomatis* respectivamente y además tienen una excelente difusión en el tejido prostático. El tratamiento se mantendrá durante 10 días en ambos casos¹³.

Antibiótico terapia recomendada en prostatitis aguda no complicada

Familia bacteriana comprometida	Fármaco de elección	Fármaco alternativo	Observaciones
Enterobacterias especialmente <i>E. coli</i>	Ciprofloxacina 400 mg IV o 500 mg VO/ cada 12h o levofloxacina 500-750 mg IV o VO /Cada 24horas	TMP-SMX doble (160 mg TMP/ 800SMX) cada 12 horas	Duración mínima de 3 a 4 semanas ¹⁴ Recomendación: prolongar a 6 semanas y reevaluar
<i>Enterococcus sp.</i>	Ampicilina 1-2 g IV cada 4 h, Vancomicina 15 mg/kg cada 12 h	Levofloxacina 750 VO cada 6 h; Linezolid 600 mg cada 12 h	Utilizar vía intravenosa hasta que se establece el paciente
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	Ciprofloxacina 400 mg IV/cada 8 h	Piperacilina tazobactam 4,5 g IV cada 6 h	Duración mínima de 3 a 4 semanas ¹⁴
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> o <i>Chlamydia trachomatis</i>	Ceftriaxona 250 mg IM o Cefixima 400 mg VO, una dosis más doxiciclina 100 mg VO cada 12 h o azitromicina 500 mg VO cada 6 h o Ciprofloxacina 500 mg VO cada 12 h		La mayoría de tratamientos suelen durar 2 semanas
Sospecha de Enterobacterias resistentes a fluoroquinolonas	Ertapenem 1 g IV cada 6 horas	Ceftriaxona 1 a 2 g IV QD o imipenem cilastatina 250-500 mg IV cada 6 h o tigeciclina 100 mg IV una dosis, luego 50 mg IV cada 12 h	Sospecha de Enterobacterias ES o AmpC: Ertapenem 1 g IV cada 6 horas (primera opción) Cefipime 2 g IV cada 12 h o imipenem 500 mg IV cada 6 h o tigeciclina 100 mg IV una dosis. Luego 50 mg IV cada 12 h (segunda opción)
Sospecha de <i>Pseudomona aeruginosa</i> resistente a fluoroquinolonas	Imipenem 500 mg IV cada 6 h	Meropenem 500 mg IV cada 8 h	

SE: Espectro extendido a las betalactamasas y Amp C: serin-betalactamasas pertenecientes al grupo 1 de la clasificación de Bush Jacoby-Medeiros, presentes de forma natural en diversas Enterobacterias y en bacilos Gramnegativos no fermentadores como *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Levofloxacina: *Pseudomona aeruginosa* y *Enterococcus faecalis* son sólo moderadamente susceptibles, mientras que la *Serratia marcescens* es resistente.

Extraído y modificado²

PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA (PBC) (CATEGORÍA II)

Se define por la presencia de síntomas que persisten durante al menos 3 meses⁸⁻¹⁰.

Representa solamente el 7% de todas las prostatitis. Consiste en inflamación prostática e infecciones recurrentes del tracto urinario. Se puede encontrar uno o dos agentes etiológicos involucrados¹⁵.

Los síntomas predominantes son dolor en diversas zonas y síntomas de las vías urinarias inferiores (Tabla 1, 2) y (Fig. 1)¹⁶⁻¹⁸.

Tabla 1: Localización del dolor en la prostatitis *

Foco de dolor	Porcentaje de pacientes (%)
Próstata/periné	46
Escroto, testículos o ambos	39
Pene	6
Vejiga urinaria	6
Región lumbar	2

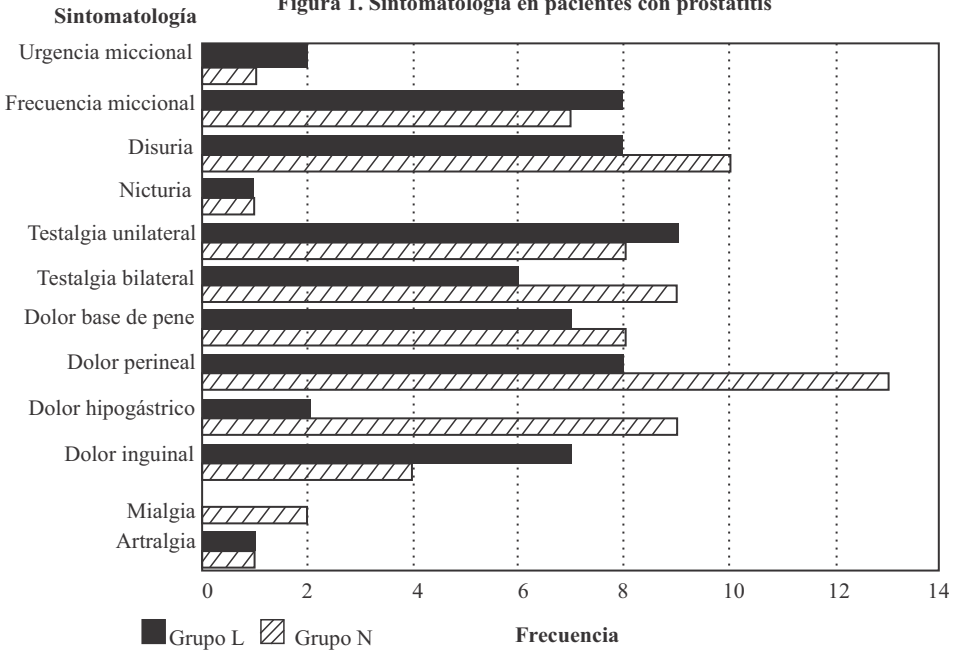
Adaptado de Zermann y cols¹⁶.

Tabla 2: Síntomas de las vías urinarias inferiores en la prostatitis *

• Necesidad frecuente de orinar
• Dificultad para orinar, por ejemplo, chorro débil y esfuerzo
• Dolor al orinar o que aumenta con la micción

*Adaptado de Alexander y cols¹⁷.

Figura 1. Sintomatología en pacientes con prostatitis

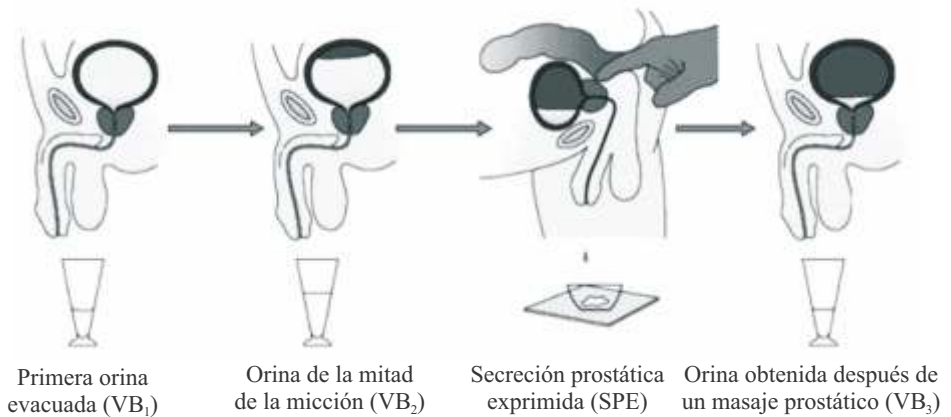


* Zegarra y cols.¹⁹.

El agente etiológico de la infección en la PBC se obtiene con los cultivos cuantitativos de localización bacteriológica de la orina segmentada y de la secreción prostática exprimida (SPE), método descrito por Meares y Stamey. Fig 2^{20,21}.

Figura 2. Técnica de localización de Meares y Stamey

1. Aproximadamente 30 minutos antes de tomar la muestra, el paciente debe beber 400 ml de líquido (dos vasos). La prueba empieza cuando el paciente desea orinar.
2. Quite las tapas de cuatro envases estériles para muestras, marcados con VB₁, VB₂, SPE y VB₃. Coloque los envases para muestras destapados en una superficie plana y mantenga la esterilidad.
3. Lavé las manos.
4. Exponga el pene y retraiga el prepucio para exponer el glande. El prepucio ha de retraerse en su totalidad.
5. Limpie el glande con una solución jabonosa, retire el jabón con una gasa o torunda de algodón estéril y seque el glande.
6. Orine 10 - 15 ml en el primer envase marcado con VB₁.
7. Orine 100-200 ml en la taza del water o un vaso y, sin interrumpir el chorro de orina, orine 10-15 ml en el segundo envase marcado con VB₂.
8. El paciente se inclina hacia delante y sostiene el envase para muestras estéril (SPE) para recoger la secreción de la próstata.
9. El médico masajea la próstata hasta que se obtengan varias gotas de secreción prostática (SPE).
10. En caso de no poder recoger SPE durante el masaje, quizá haya una gota presente en el orificio de la uretra; esta gota se debe tomar con un asa calibrada de 10 ul y cultivarse.
11. Inmediatamente después del masaje prostático, el paciente orina 10-15 ml en el envase marcado con VB₃.



*Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis, orchitis. En: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious diseases. Londres: Mosby, Harcourt Publishers Ltd, 1999, págs. 1-58.

Hay que tener presente que el cultivo del eyaculado es inferior al de la SPE y que el paciente con PBC, puede ser sub-diagnosticado con el espermocultivo²¹⁻²⁴.

Los patógenos causantes más frecuentes en la prostatitis son: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las enterobacterias, especialmente *E. coli*, son los patógenos predominantes en la prostatitis bacteriana. La importancia de las bacterias intracelulares, como *Chlamydia trachomatis*, es incierta y en algunos casos discutible. Otros microorganismos de importancia discutible son: Estafilococos, Estreptococos, *Corynebacterium*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*²⁵⁻²⁷.

En los pacientes con inmunodeficiencia o infección por el VIH, la prostatitis puede ser provocada por patógenos, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, el género *Candida* y patógenos infrecuentes, como *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*²⁸.

TRATAMIENTO: PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA

La PBC constituye un reto en el tratamiento debido a que las bacterias suelen estar organizadas en pequeños abscesos y a veces con cálculos prostáticos, rodeadas de tejido glandular no inflamado, a través del cual la penetración de casi todas las drogas antibióticas conocidas es prácticamente nula, haciendo difícil la esterilización de toda la próstata.

Caso similar ocurre con la formación de biopelículas bacterianas protectores en el tejido prostático. Por ello las recaídas suelen ser frecuentes. Hay consenso en que las fluoroquinolonas se utilicen como agentes de primera línea para el tratamiento del PBC.

Se recomienda cursos de 4, 6 y hasta 12 semanas de tratamiento con ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, lomefloxacina^{29,30}.

Levofloxacino 500 mg una vez al día durante 28 días es tan eficaz como la ciprofloxacina 500 mg dos veces al día durante 28 días para el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica. Se conoce que la concentración de fluoroquinolonas es similar en plasma, fluido seminal y eyaculado, pero es variable en el líquido prostático. La levofloxacina tiene mejores niveles de concentración a nivel prostático que la ciprofloxacina^{11,30}.

Los macrólidos son una segunda opción, que se caracteriza por presentar una farmacodinamia interesante que incluye: amplio espectro, alta concentración intracelular en los fagocitos y en los sitios de infección prostática, alteración en la actividad de las biopelículas bacterianas, características que ofrecen ventajas particulares para el tratamiento de las infecciones crónicas de la glándula prostática^{14,15}.

COMPLICACIONES QUE REQUIEREN DEL MANEJO POR ESPECIALIDAD

Absceso prostático: Realizan drenaje quirúrgico correspondiente, incluir antibióticos con acción contra bacterias anaerobias o bien la prolongación del tratamiento durante varios meses³¹.

Retención urinaria y Prostatitis Aguda: Se drenará mediante cistotomía supra-púbica, en lugar de insertar un catéter uretral, que puede obstruir el drenaje de las secreciones prostáticas infectadas³².

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Collins MM, Stafford RS, O'Leary MP, Barry MJ. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J Urol* 1998; 159:1224-1228.
2. Mehik A, Hellström P, Lukkarinen O, Sarpola A, Järvelin M. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based crosssectional study. *BJU Int* 2000; 86: 443-8.
3. Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitislike symptoms in a population based study using the National Institutes of Health chronic prostatitis symptom index. *J Urol* 2001; 165: 842-5.
4. Schaeffer AJ, Landis JR, Knauss JS, Propert KJ, Alexander RB, Litwin MS, Nickel JC, O'Leary MP, Nadler RB, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI, Fowler JE Jr, Mazurick CA, Kishel L, Kusek JW, Nyberg LM; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Group. Demographic and clinical characteristics of men with chronic prostatitis: the national institutes of health chronic prostatitis cohort study. *J Urol* 2002; 168: 593-8.
5. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999; 282(3):236-7.
6. Millan-Rodriguez F, Palou J, Bujons-Tur A, et al. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract. *World J Urol* 2006; 24:45-50.

7. Ozden E, Bostanci Y, Yakupoglu KY, et al. Incidence of acute prostatitis caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* after trans rectal prostate biopsy. *Urology* 2009; 74: 119-123.
8. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000519.htm> (ultima lectura: 12/VII/12)
9. Fowler J. E. Antimicrobial therapy for bacterial and non bacterial prostatitis. *Urology* 2002; 60 (supl. 1): 24-26
10. García-Arenzana Anguera JM. Tratamiento de las prostatitis. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29: 145-151.
11. Brian M. Benway, Timothy D. Moon. Prostatitis bacteriana. *Urol Clin N Am.* 2008; 35: 23-32
12. Wagenlehner FM, Weidner W and Naber KG: Therapy for prostatitis, with emphasis on bacterial prostatitis. *Exp Opin Pharmacother* 8: 1667-1674, 2007.
13. Snow & Shoskes. Pharmacotherapy of prostatitis. *Expert Opin. Pharmacother.* (2010) 11(13)
14. Nickel JC, Patel M and Cameron M: Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: finding a way forward in the United Kingdom: Report from the first United Kingdom Symposium on chronic prostatitis. *Rev Urol* 10: 160-163, 2008.
15. J. Gutierrez, S. Carlos, J.L. Martínez, & Cols. Estudios de la respuesta clínica al tratamiento antibiótico en sujetos con prostatitis bacteriana crónica. *Rev Esp Quimioterap.*
16. Zermann DH, Ishigooka M, Doggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol* 1999 Mar; 161(3): 903-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022711>
17. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998 Nov; 52(5): 744-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801092>
18. Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. *Urology* 1996 Oct; 48(4): 568-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886062> (ultima lectura: 12/VII/12)
19. Zegarra L, Delgado E, Melgarejo W. y col. Estudio comparado doble ciego entre lomefloxacina y norfloxacina en el tratamiento de la prostatitis bacteriana crónica. *Rev Med Hered* 1999. Julio: 10(3): http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=s1018130x1999000300002&script=sci_arttext (ultima lectura: 12/VII/12)
20. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968 Mar; 5(5): 492-518. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4870505> (ultima lectura: 12/VII/12)
21. Krieger JN, Berger RE, Ross SO, Rothman I, Muller CH. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Androl* 1996 Aug; 17(3): 310-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8792222> (ultima lectura: 10/VI/12)
22. Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, Haidl G, Friedrich HJ. Semen parameters in men with and

- without proven chronic prostatitis. Arch Androl 1991 May-Jun;26(3):173-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1872650>(ultima lectura: 10/VI/12)
23. Zegarra Montes L., SanchezMejia A., Loza Munarriz C., y Celiz Gutierrez E.: Semen and urine culture in the diagnosis of chronicbacterial prostatitis. International Braz J Urol, 2008, 34(1): 30-40. <http://www.scielo.br/pdf/ibju/v34n1/v34n1a06.pdf>(ultima lectura: 10/VI/12)
24. Mendoza N, Loza C, Aguirre R, Zegarra L.: Evaluación de la Sensibilidad del Espermocultivo en el Diagnóstico de la Prostatitis Bacteriana.RevMedHered, 2004; 15(1):37-43.<http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v15n1/v15n1a06.pdf>(ultima lectura: 10/VI/12)
- 25.Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos C, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. Infection 1991;19 Suppl 3:S119-25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2055646>(ultima lectura: 18/VII/12)
26. Shneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T, Weidner W. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome - an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. Andrologia 2003 Oct;35(5):258-62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14535851>(ultima lectura: 18/VII/12)
27. Badalyan RR, Fanarjyan SV, Aghajanyan IG. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. Andrologia 2003 Oct;35(5):263-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14535852>(ultima lectura: 18/VII/12)
28. Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, Palou Redorta J, van Cangh PJ. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. Eur Urol 1998 Dec;34(6):457-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9831786> (ultima lectura: 11/VIII/12)
29. Murphy AB, Macejko A, Taylor A, Nadler RB. Chronic prostatitis: management strategies. Drugs. 2009;69(1):71-84
30. Wagenlehner FM, Weidner W and Naber KG: Therapy for prostatitis, with emphasis on bacterial prostatitis. Exp Opin Pharmacother 8: 1667-1674, 2007.
- 31.M. Bosquet Sanz, V. Gimeno Argente, J.L. Palmero Martí, M.A. Bonillo García, J.V. Salom Fuster*, J.F. Jiménez Cruz.: Absceso prostático: revisión de la literatura Actas Urol Esp 2005; 29 (1): 100-104
- 32.<http://es.scribd.com/doc/62940026/39/retencion-urinaria-aguda>(ultima lectura: 11/VIII/12)

MANEJO ANTIBIÓTICO EN SEPSIS

Luis Manuel Valdéz, Fernández

En 1992 el Colegio Americano de Médicos de Tórax (ACCP) y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos (SCCM) -ACCP/SCCM- introdujeron el término de SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica), que implicaría una activación sistémica de la respuesta inmune innata por diversas causas que posiblemente son: Infección localizada o generalizada, trauma, daño térmico o procesos inflamatorios no infecciosos. Se definió Sepsis como la presencia de SIRS como consecuencia de una infección.

Asimismo se plantearon nuevos conceptos con criterios de inclusión que son utilizados actualmente y sirven como base para uniformizar criterios y desarrollar trabajos de investigación en este tópico.

Revisiones recientes sobre el tema enfatizan que si bien los criterios de SIRS son sensibles para establecer la presencia de sepsis en los pacientes, son poco específicos, ya que muchos pacientes en cuidados intensivos van a tener taquipnea y taquicardia. La especificidad de los criterios de SIRS aumenta al considerar 3 criterios o al incluir por lo menos uno de dos criterios como temperatura o alteración en los glóbulos blancos.

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS): 2 o más de los siguientes criterios

1. Temperatura corporal $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto
3. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/minuto o $\text{PaCO}_2 > 32$ mm Hg.
4. Leucocitos $> 12,000$ cel/L o $< 4,000$ cel/L, o $> 10\%$ de formas inmaduras (bastones).

SEPSIS

Es la respuesta inflamatoria sistémica en presencia de una infección. En asociación con infección, las manifestaciones de sepsis son las mismas definidas para SIRS.

SEPSIS SEVERA

Sepsis asociada a disfunción de órganos. Las disfunciones incluyen hipotensión, disfunción renal, insuficiencia respiratoria, alteración del sensorio.

SHOCK SÉPTICO

Hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de adecuada restitución con líquidos, asociada a la presencia de trastornos de perfusión.

Infección: puede ser documentada o sospechada.

Variables a evaluar en el paciente séptico

Variables generales

- Fiebre (Temperatura de $38,3^{\circ}\text{C}$).
- Hipotermia (Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$).
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto o > 2 desviaciones standard (ds) sobre el valor normal para la edad.
- Taquipnea.
- Alteración del estado mental.
- Edema significativo o balance de fluido positivo (> 20 mL/K en 24 horas).
- Hiperglicemia en la ausencia de diabetes (glucosa plasmática > 120 mg/dL o $7,7$ mmol/L).

Variables inflamatorias

- Leucocitosis (Leucocitos $> 12,000$ mL^{-1})
- Leucopenia (Leucocitos $< 4,000$ mL^{-1})
- Recuento normal de leucocitos con $> 10\%$ de formas inmaduras.
- Proteína C reactiva plasmática > 2 ds sobre el valor normal.
- Procalcitonina plasmática > 2 ds sobre el valor normal.

Variables hemodinámicas

Hipotensión arterial (PAS < 90 mm Hg, PAM < 60 o disminución de la PAS > 40 mm Hg en adultos o < 2 ds por debajo del valor normal para la edad)

Variables de disfunción orgánica

- Hipoxemia arterial-Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (ARDS en ingles) ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) en presencia de infiltrados bilaterales (sin falla cardíaca).
- Oliguria aguda (diuresis $< 0,5$ mL/kg/hr por más de 6 horas).
- Incremento de creatinina $> 0,3$ mg/dL o un aumento de más del 50% del basal.
- Anormalidades de la coagulación (INR $> 1,5$ o un TTP > 60 segundos)
Íleo (ausencia de sonidos intestinales)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100,000$ mL^{-1})
- Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total plasmática > 4 mg/dL o 70 mmol/L).

Variables de perfusión tisular

Hiperlactatemia (> 4 mmol/L)
Llenado capilar disminuido

Luego de determinar el estado del paciente se debe:

Uso Racional de Antibióticos

1. Realizar examen físico.
2. Estabilizar .
3. Diagnosticar y tratar la infección.
4. Mantener la función de los órganos.

El examen físico nos puede orientar hacia las posibilidades más frecuentes:

1. Monitoreo de funciones vitales
2. Estado Mental - alteración - delirio (por sepsis, más común en ancianos), descartar meningitis
3. Rinorrea, proptosis, dolor orbital, eritema peri orbital, descartar sinusitis.
4. Aliento fétido - infección pulmonar u oro faríngea por gérmenes anaerobios.
5. Candidiasis oral - factor de riesgo para fungemia en pacientes de UCI, en presencia de otros factores.
6. Taquipnea - posibilidad de neumonía (sepsis por Gram negativos puede *per se* estimular el centro respiratorio).
7. Dolor sobre el hígado - a descartar absceso hepático, subfrénico, hepatitis.
8. Dolor abdominal y disminución de ruidos hidroaéreos - Descartar infección intraabdominal, peritonitis, apendicitis aguda, ruptura de divertículo en sigmoides, isquemia intestinal con translocación bacteriana.
9. Lesiones cutáneas (petequias, Púrpura fulminans, Ectima gangrenoso, lesiones embólicas - pueden verse en sepsis severa).
10. Inspección de catéteres - descartar flebitis.
11. Neutropénico - revisar uñas, axilas, región peri anal e inguinal.
12. Crépitos alrededor de heridas, necrosis, gas en radiografía - infección por anaerobios

Resumen de las recomendaciones sobre tratamiento antibiótico en sepsis

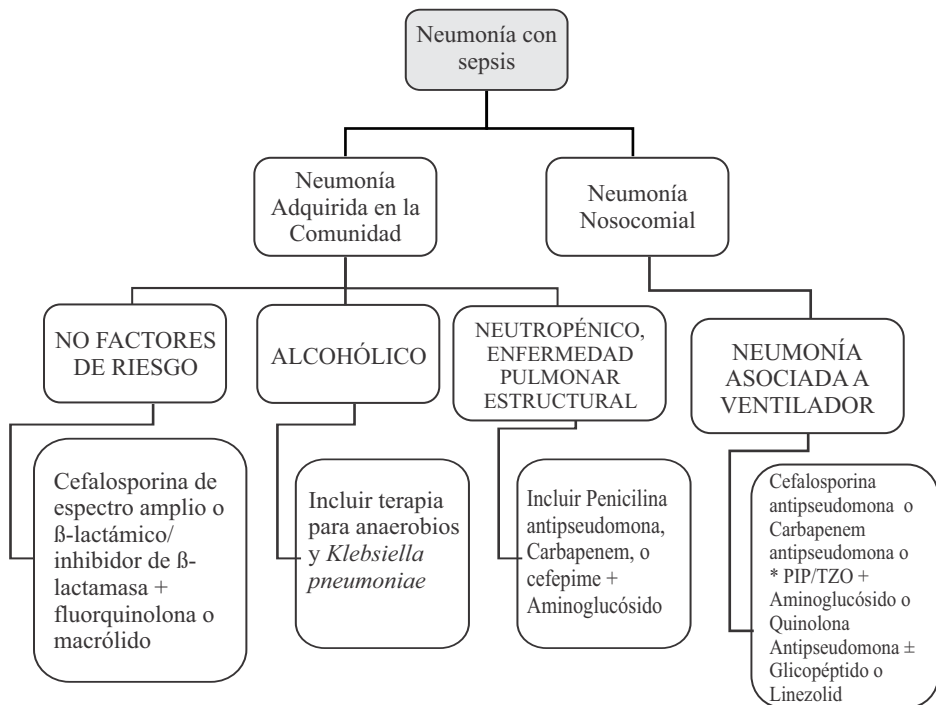
La elección de los antibióticos debe hacerse guiada por los patrones de susceptibilidad de los microorganismos en la comunidad y en el hospital. Incluso dentro de un mismo hospital, los patrones de resistencia pueden ser diferentes entre las unidades de cuidados intensivos y los pisos de hospitalización.

Es esencial la vigilancia de los patrones de resistencia bacteriana en la comunidad y en cada hospital.

Apenas se cuente con los resultados de cultivos debe ajustarse el tratamiento buscando usar el espectro más restringido, revisando siempre optimizar las dosis al peso (si fuese necesario) y a la función renal y hepática.

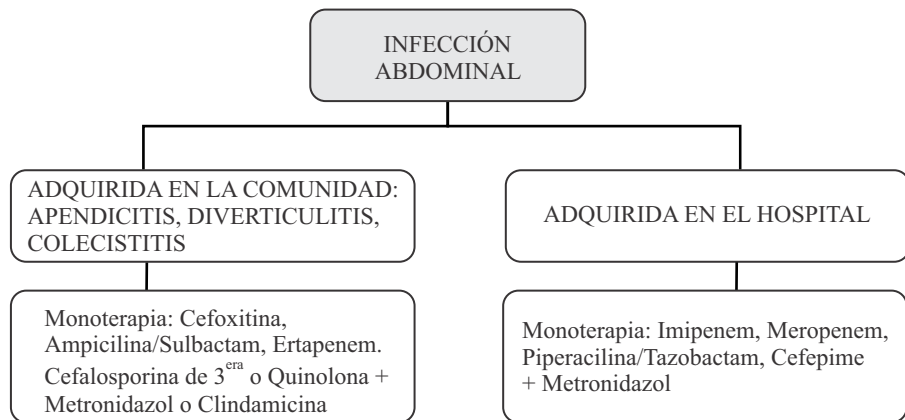
1. El tratamiento antibiótico debe iniciarse lo más pronto posible, idealmente dentro de la primera hora del diagnóstico, después de obtener los cultivos apropiados.
2. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir uno o más agentes que tengan actividad contra el agente probable (bacteria u hongo) y que penetre adecuadamente al foco de la infección.
3. Combinaciones solo deben usarse en casos graves con alto riesgo de muerte, si se sospecha de multirresistencia (mientras se esperan los resultados de cultivos), en infecciones polimicrobianas o para sinergismo en casos donde la evidencia sea clara (Enterococo, endocarditis por Gram positivos, Estreptococo invasivo).
4. En muchos casos la monoterapia a dosis adecuada suele ser tan eficaz como la combinación de antibióticos. Por ejemplo, la combinación de beta-lactámicos con aminoglucósidos como tratamiento empírico. Sin embargo, los aminoglucósidos aumentarán el riesgo de toxicidad sin agregar mayores beneficios.
5. En caso de sospecha de Estafilococo resistente a la meticilina u otros Gram positivos resistentes a penicilina o en caso de alergia a beta lactámicos, está indicado el uso empírico de glicopéptidos o linezolid.
6. Se debe reevaluar el esquema antibiótico cada 48 a 72 horas, basados en los datos microbiológicos y clínicos, buscando usar esquemas de menor espectro antimicrobiano. Esta es una estrategia importante para minimizar el desarrollo de micro organismos multirresistentes, minimizar toxicidad y disminuir costos. La duración del tratamiento suele ser de 7 a 14 días guiados por la respuesta clínica y el diagnóstico de fondo.
7. Si el síndrome clínico no se debe a una causa infecciosa, debe detenerse la administración de antibióticos para minimizar el riesgo de resistencia y super infección con otros microorganismos.
8. El tratamiento empírico contra hongos no debe usarse de rutina pero está justificado en pacientes con alto riesgo de Candidiasis invasiva.
9. En caso de infección por *Pseudomona aeruginosa* usar siempre las dosis más altas para prevenir la aparición de resistencia. En casos de shock séptico es razonable la terapia combinada si se sospecha de resistencia, mientras se espera la susceptibilidad antibiótica.
10. Los pacientes sépticos suelen tener disfunción renal por lo que es importante ajustar las dosis del antibiótico según sea necesario y, recordar siempre, volver a reajustar las dosis en caso de observarse mejora en la función renal.

SEPSIS: Punto de partida pulmonar

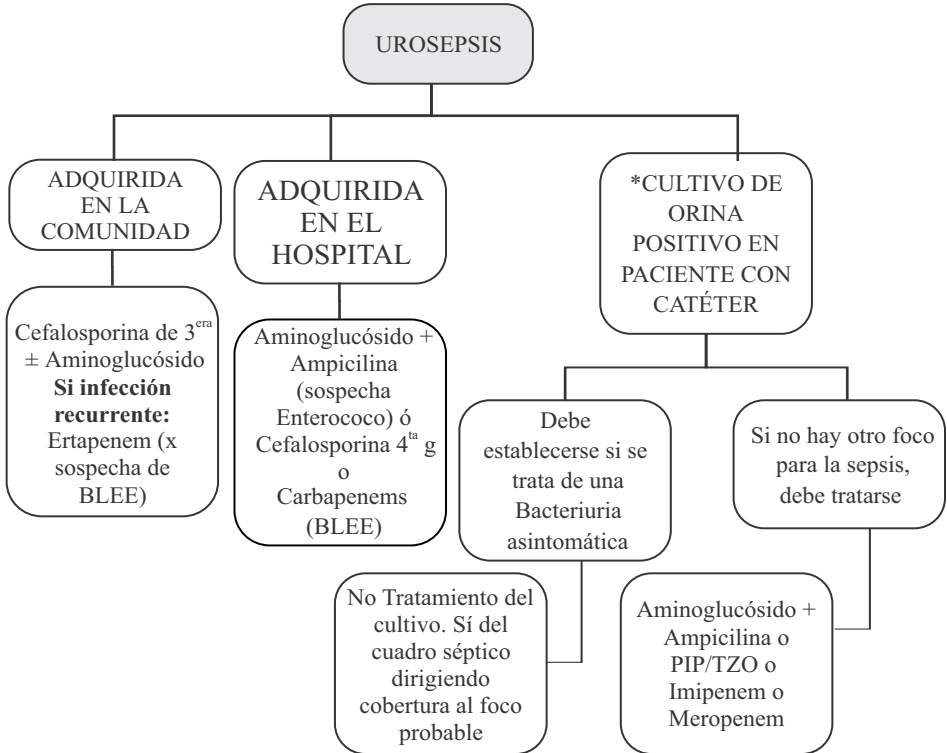


* PIP/TZO: Piperacilina / Tazobactam

SEPSIS: Punto de partida abdominal

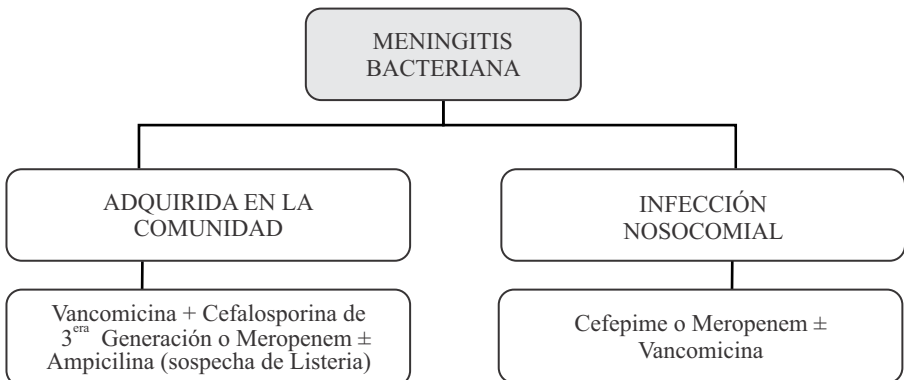


SEPSIS: Punto de partida urinario



En el Perú las tasas de resistencia a Quinolonas y TMP/SMX son tan altas que no se recomendaría su uso empírico para cuadros de sepsis de origen urinario. Se ha visto un incremento de *E.coli* y *Klebsiella* productoras de Beta lactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes con ITU recurrente y en infecciones nosocomiales.

MENINGITIS BACTERIANA



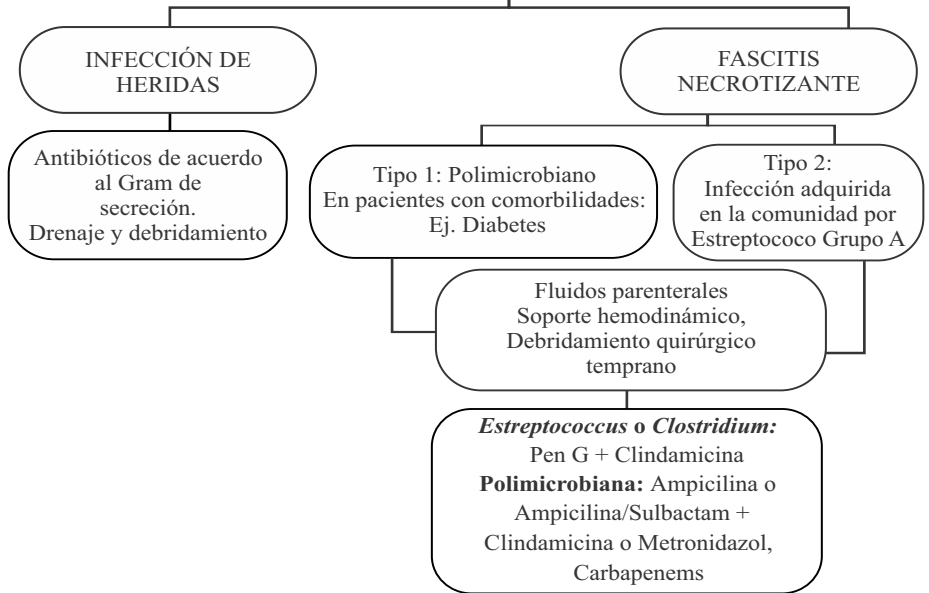
SEPSIS RELACIONADA A CATÉTERES

SEPSIS RELACIONADA A CATÉTERES

Vancomicina o Linezolid si sospecha Estafilococo resistente a Oxacilina β -lactámico (Piperacilina/Tazobactam, Cef tazidime o Cefepime o Carbapenems antipseudomona).
 Si se sospecha Stenotrophomonas: TMP/SMX a dosis altas (TMP 15-20mg/kg)
 Si se confirma Sepsis por Candida: Equinocandinas o Anfotericina B

SEPSIS: Punto de partida dérmico

SEPSIS DE ORIGEN CUTÁNEO



SEPSIS SEVERA EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

SEPSIS EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

β -lactámico anti pseudomona (piperacilina con/sin inhibidor β -lactámico, cef tazidime o cefepime) o Carbapenem antipseudomona \pm Aminoglucósido (Amikacina, Gentamicina)

Si presenta catéter u otros factores para MRSA o *Staphylococcus* coagulasa negativo: Añadir Vancomicina

Si hay evidencia de infección por Candida: Añadir Azol o Equinocandinas

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55. Review.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250-6. Review.
3. Martin JB, Wheeler AP. Approach to the patient with Sepsis. *Clin Chest Med* 2009; 30:1-16.
4. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:S27-72.
5. O'Brien JM Jr, Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *Am J Med*. 2007 Dec;120(12):1012-22.
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM et al. International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
7. Morell MR, Micek ST, Kollef MH. The management of Severe Sepsis and Septic Shock. *Infect Dis Clin N Am* 2009; 23: 485-.501.
8. Kumar A. Optimizing Antimicrobial therapy in sepsis and septic shock. *Clin Care Clin*. 2009; 25: 733-751.
9. Abad CL, Kumar A, Safdar N. Antimicrobial therapy of Sepsis and septic Shock-When are two drugs Better than One? *Crit Care Clin*. 2011; 27: e1-e27.
10. Masterton RG. Antibiotic De-Escalation. *Crit Care Clin*. 2011; 27: 149-162.

TRATAMIENTO DE SEPSIS BACTERIANA EN NEONATOLOGÍA

Verónica Webb Linares, Enrique Bambarén Paéz

La sepsis es una de las patologías más frecuentes en la población neonatal, se reporta una incidencia de 3,5 a 8,9 por mil nacidos en Sudamérica, siendo menor en países desarrollados. Por su alta tasa de morbi-mortalidad, asciende a cinco millones de muertes por año a nivel mundial (98% en países en desarrollo) y representan el 32% de todas las causas de fallecimiento neonatal, el tratamiento antibiótico se instaura ante la mínima sospecha clínica; sin embargo, la evolución no siempre es la esperada pues influyen factores del huésped y co-morbilidades asociadas.

Un rol importante en la decisión terapéutica es la adecuada recopilación de factores de riesgo maternos para infección, así como el uso de antibióticos en ellas. Muchos antimicrobianos cruzan la placenta y alcanzan adecuadas concentraciones en el tejido y vasculatura fetal. Existen estudios que han encontrado en el feto concentraciones mayores en 30% a las concentraciones sanguíneas maternas de penicilinas y ampicilina. La profilaxis intraparto ha reducido en 75% la incidencia de *Estreptococo del grupo B* (SGB) en madres con factores de riesgo; sin embargo, muchos recién nacidos presentan evidencia clínica de infección a pesar del tratamiento antibiótico materno.

De igual forma, se consideran factores de riesgo propios del neonato o de su manejo: prematuridad, patologías asociadas, manejo invasivo (cateterismo umbilical, intubación endotraqueal), entre otras.

Si tenemos en cuenta que en el neonato la clínica es muy variable y los análisis de laboratorio son poco específicos y de baja sensibilidad, entonces la historia clínica y el seguimiento son de especial relevancia, y si bien no hay un criterio único en la definición de sepsis, existe un consenso y se han establecido pautas que orientan al manejo y tratamiento más adecuado.

La elección del antibiótico va a depender, además de lo ya mencionado, del germen que se sospecha; para esto tendremos en cuenta si estamos ante una infección de inicio temprano (< 72 horas de vida) donde la prevalencia son organismos de origen materno como cocos Gram positivos, particularmente *Estreptococo del grupo B* (SGB), algunos Gram negativos (*E. coli* y *Serratia sp.*) y *Listeria sp.* Particularmente, *Listeria monocytogenes*, se ha encontrado es el germen más frecuente en nuestra unidad (datos en publicación) y se piensa que en países en desarrollo su prevalencia sería mayor comparada con el SGB. Si nuestra cobertura es para dichos organismos, ampicilina o una cefalosporina de 3^{era} generación sería la elección, combinado con un aminoglucósido, gentamicina o amikacina para Gram negativos. Una vez obtenido un cultivo positivo se continúa con monoterapia

de acuerdo a la sensibilidad, aunque algunos prefieren continuar con la combinación por 48 a 72 horas más por el efecto de sinergia frente a *Listeria*. En el caso de SGB, no se ha demostrado que una terapia combinada mejore el *outcome* del paciente.

Para sepsis tardía (>72 horas) frecuentemente la terapia antimicrobiana incluirá cobertura para gérmenes de origen intrahospitalario, por tanto, deberá tenerse en cuenta la prevalencia de microorganismos en cada unidad neonatal. La gran mayoría de cepas de *Estafilococo dorado* y otros cocos Gram positivos suelen ser productores de Beta-lactamasas, lo mismo que muchos bacilos Gram negativos, dato en la elección a tener en cuenta. Se iniciará con una cobertura de amplio espectro; recordemos que en muchas unidades neonatales la prevalencia de cocos Gram positivos resistentes es alta; por lo que vancomicina es una buena alternativa en estos casos y se asociará con aminoglucósido para Gram negativos sensibles. El tratamiento se reevaluará con los resultados de cultivos y la sensibilidad microbiana.

La duración de la terapia dependerá de la respuesta inicial y de la negativización de los cultivos, así como la presencia de diseminaciones focales. Para infecciones leves o asociadas a catéter, 10 días suele ser apropiado. En caso de meningitis, 14 días es la alternativa para *Listeria* u otros Gram positivos y 21 días para Gram negativos o gérmenes más resistentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haque, K. et al. Defining common infection in childrens and neonates. *Journal of Hospital Infection*. 2007. 65:52:110-114.
2. Remington K *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. Sixth ed. 2006.: 247-295.
3. Jeffrey G. et al *Diagnostic and management of bacterial infection in neonate*. *Ped. Clin. of N. Am.* 2004.51:939-959.
4. Khardori, N. et al. Antibiotics: past, present and future. *The Medical Clinics of NA*. 2006. 90:1049-1076.
5. Vergnano S. et al. Neonatal sepsis: an international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F220-F224.

INFECCIONES GRAVES EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Manuel Mayorga Espichán, Marco Montiel Gonzáles, Eloy Ordaya Espinoza

Las infecciones son complicaciones que ocurren en 10 a 15 % de los pacientes admitidos a la UCI y que aumentan de manera considerable la morbilidad (15 a 25 infecciones asociadas al uso de dispositivos por 1,000 días de estancia en países en vías de desarrollo), mortalidad (casi un 60%), estancia hospitalaria y los costos de atención (40% de los costos totales en la UCI).

Las infecciones más importantes por su frecuencia e impacto son:

1. Neumonía Asociada a Ventilador (NAV).
2. Infección del Torrente Sanguíneo asociada al uso de Catéter Vascular (ITSCV).
3. Infección del Tracto Urinario asociada al uso de Catéter Vesical (ITUCV).
4. Infecciones Intrabdominales Complicadas (IIAc).
5. Candidiasis Invasiva (CI).
6. Sepsis grave.

NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILADOR (NAV)

I. Criterios diagnósticos

- a) Inicio de los síntomas > 48-72 horas después de inicio de ventilación mecánica.
- b) Evidencia de un nuevo infiltrado pulmonar o empeoramiento de uno ya existente en la radiografía de tórax.
- c) Al menos 1 de los siguientes signos sistémicos de infección:

- Fiebre (temperatura > 38°C) o hipotermia (temperatura rectal < 35°C).
- Hemograma con leucocitosis > 10,000/mm³ o leucopenia < 4,500/mm³ o >15% de bastones.

- d) Al menos 2 de los siguientes signos o síntomas respiratorios:

- Tos de inicio reciente o empeoramiento de pre-existente.
- Espujo o secreción endotraqueal de aspecto purulento.
- Hallazgos auscultatorios consistentes con una consolidación pulmonar neumónica (vg: rales crepitantes, subcrepitantes, roncus, soplo tubario, matidez a la percusión, egofonía).
- Disnea, taquipnea o hipoxemia (SpO₂ < 90% ó PaO₂ < 60 mmHg respirando aire ambiental).

- Deterioro en la oxigenación arterial (empeoramiento del PaO₂/FiO₂ que requiere aumentar el FiO₂ y/o PEEP= Presión positiva al final de la espiración).

Complementariamente:

- Aislamiento de un patógeno compatible en el cultivo cualitativo o cuantitativo de secreción respiratoria: esputo o aspirado traqueal de muestra significativa (< 10 células epiteliales escamosas y > 25 PMN por campo de 100x), mini-BAL (obtenida con catéter telescópado), Lavado Bronco-Alveolar (BAL) y/o Escobillonaje con Cepillo Protegido (PSB) en muestras obtenidas por Broncofibroscopía.

FACTORES DE RIESGO PARA PATÓGENOS MULTIRRESISTENTES

- Tratamiento antimicrobiano en los últimos 3 meses.
- Hospitalización actual mayor de 5 días.
- Alta frecuencia de resistencia antibiótica en la comunidad o en unidades de hospitalización específicas.
- Enfermedad y/o tratamiento inmunosupresor

II. Tratamiento antibiótico

- **Tratamiento antibiótico empírico en pacientes con neumonía nosocomial o neumonía asociada a ventilador (NAV) o neumonía asociada al cuidado de salud de inicio precoz (menos de 5 días) o sin factores de riesgo para patógenos multirresistentes.**

Patógeno potencial	Tratamiento sugerido
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-sensible Bacilos Gram negativos aeróbicos sensibles (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> especies, <i>Proteus</i> especies, <i>Serratia marcescens</i>)	Ceftriaxona o Levofloxacin, Moxifloxacin o Ciprofloxacina o Ampicilina- Sulbactam o Ertapenem

- **Tratamiento antibiótico empírico en pacientes con neumonía nosocomial, neumonía asociada a ventilador (NAV) o neumonía asociada al cuidado de la salud de inicio tardío (> 5 días) o con factores de riesgo para patógenos multirresistentes.**

Patógeno potencial	Tratamiento antibiótico combinado
Patógenos de la tabla anterior MÁS <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE+ <i>Acinetobacter</i> especies <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino-resistente (MRSA)	Cefalosporina anti-pseudomona (Ceftazidima, Cefepime) o Carbapenem anti-pseudomona (Imipenem, Meropenem) o Piperacilina-Tazobactam MÁS Fluorquinolona anti-pseudomona (Ciprofloxacina o Levofloxacin) o Aminoglucósido (Amikacina, Gentamicina o Tobramicina) MÁS Linezolid o vancomicina *

(*) Linezolid puede ser una mejor elección en los siguientes escenarios clínicos: a) pacientes más graves (APACHE II score >20), b) pacientes en riesgo o con insuficiencia renal establecida (crónica o aguda), c) si se administran otros agentes nefrotóxicos (vg. aminoglucósidos) y d) en aquellos que ya recibieron vancomicina.

INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO (ITS) ASOCIADA A CATÉTER VASCULAR (ITSCV)

I. Criterios diagnósticos

Por lo menos un hemocultivo positivo de muestra obtenida de vena periférica, manifestaciones clínicas de infección, no evidencia de otro foco infeccioso a excepción del catéter y cultivo semi-cuantitativo > 15 UFC (Método de Maki) del extremo distal u otros, lumen del catéter vascular con aislamiento del mismo patógeno del hemocultivo.

II. Tratamiento antibiótico

- La Vancomicina es la droga de primera elección para el tratamiento empírico. Linezolid no debe ser usado para el tratamiento empírico.
- En los pacientes críticos con catéter femoral además de la Vancomicina, el tratamiento empírico debe incluir cobertura para bacilos Gram negativos (incluida *Pseudomona aeruginosa*) y *Candida* especies.
- La cobertura empírica para Gram negativos puede incluir una Cefalosporina anti-pseudomona (Ceftazidima, Cefepime), Carbapenems anti-pseudomonas (Imipenem, Meropenem) o Piperacilina-Tazobactam.
- Se debe sospechar Candidemia en los pacientes sépticos con catéter femoral y cualquiera de los siguientes factores de riesgo: estancia en UCI > 5 días, nutrición parenteral total, uso de esteroides, uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, cirugía abdominal, hemodiálisis, pancreatitis, ventilación mecánica prolongada, malignidad hematológica, receptor de trasplante de médula ósea/órgano sólido y/o colonización por *Candida* especies en sitios múltiples (índice de colonización $\geq 0,5$).
- El tratamiento empírico de la Candidemia probable en pacientes críticos es con Equinocandinas (Caspofungina, Anidulafungina).
- Los catéteres vasculares de corta permanencia deben ser removidos ante la sospecha de infección. Los catéteres vasculares de larga permanencia deben ser removidos en las siguientes condiciones: a) sepsis severa, b) tromboflebitis supurada, c) endocarditis, d) bacteriemia que persiste luego de 72 horas de tratamiento antimicrobiano apropiado y/o e) infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* o *Candida sp.*

Escenario clínico	Manejo
Infección COMPLICADA (trombo-flebitis supurada, endocarditis y/o osteomielitis)	Remover el catéter y administrar antibióticos IV por 4-6 semanas (6-8 semanas en osteomielitis)
Infección NO COMPLICADA (la fiebre cae dentro de las 72 horas luego de remover el catéter)	
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	Remover el catéter y administrar antibióticos IV por 5 -7 días
<i>Staphylococcus aureus</i>	Remover el catéter y administrar antibióticos IV por > 14 días
<i>Enterococcus</i>	Remover el catéter y administrar antibióticos IV por 7-14 días
Bacilos Gram negativos	Remover el catéter y administrar antibióticos IV por 7-14 días
<i>Candida spp.</i>	Remover el catéter y administrar antimicóticos IV por 14 días luego del primer hemocultivo negativo

INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO ASOCIADA A CATÉTER VESICAL (ITUCV)

Crterios diagnósticos

Urocultivo positivo > 100,000 UFC y al menos 2 de los siguientes:

- Fiebre documentada (Temperatura oral > 38°C) acompañada por síntomas de escalofríos y calentura.
- Dolor en el flanco.
- Dolor a la palpación del ángulo costo-vertebral o suprapúbico.
- Náuseas o vómitos.

MÁS

- Presencia de sonda vesical o antecedente de uso en las últimas 48 horas.

Tratamiento antibiótico empírico de las ITUCV

- Siempre debe obtenerse una muestra de orina para cultivo antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano. Si el paciente está con una sonda vesical y aún la necesita, la muestra de orina debe ser obtenida al momento de su remplazo. Si el paciente ya no necesita la sonda, la muestra debe ser del chorro medio de orina de la primera micción espontánea luego de retirar la sonda.
- Si el paciente tiene una sonda vesical más de 2 semanas y aún la requiere, es recomendable el remplazo del catéter vesical para acelerar la resolución de los síntomas y reducir el riesgo de bacteriuria/infección subsecuentes.
- La duración del tratamiento de los pacientes con ITUCV es de 7 días para aquellos con una rápida resolución de los síntomas; y de 14 días, para aquellos con una respuesta más lenta al tratamiento, independientemente de si el paciente permanece cateterizado o no.
- Un régimen de 5 días con Levofloxacina puede ser considerado en los pacientes con ITUCV que no están severamente enfermos. Un régimen de 3 días puede ser considerado en mujeres < 65 años con ITUCV sin síntomas sistémicos, luego que la sonda vesical ha sido retirada.

Escenario clínico/Germen sospechado	Tratamiento sugerido
Bacilos Gram negativos aeróbicos (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella spp</i>)	Levofloxacina
Sospecha o evidencia de Enterobacteriaceae BLEE+	Carbapenem
Sospecha o evidencia de <i>Pseudomona aeruginosa</i>	Cefalosporina anti-pseudomona (Ceftazidima, Cefepime), Carbapenem, (Imipenem, Meropenem), Piperacilina-Tazobactam

INFECCIONES INTRABDOMINALES COMPLICADAS (IIAc)

I. Criterios diagnósticos

Para efectos de la elección del esquema antibiótico, las IIAc pueden clasificarse en:

A) Según su origen:

- Adquiridas en la comunidad
- Asociadas al cuidado de la salud

B) Según el foco infeccioso primario:

- Biliar
- Extra-Biliar

C) Según su Gravedad:

- Leve-Moderada (APACHE II score < 15)
- Grave (APACHE II score > 15) o Con factores de riesgo

Factores de riesgo asociados a gravedad

- Retardo en la intervención quirúrgica inicial >24 horas.
- Severidad de la enfermedad (APACHE II score > 15).
- Edad avanzada > 60 años.
- Comorbilidad y grado de disfunción orgánica.
- Bajo nivel de albúmina sérica.
- Pobre estado nutricional.
- Grado de compromiso peritoneal o peritonitis difusa.
- Imposibilidad de obtener un debridamiento o control del drenaje adecuado.
- Presencia de malignidad.

II. Tratamiento antibiótico

Tratamiento antibiótico empírico inicial en las IIAc adquiridas en la comunidad de origen extra-biliar.

Esquema	IIAc leve a moderada	IIAc grave o de alto riesgo
Monoterapia	Cefoxitina, Ertapenem, Moxifloxacina, Tigeciclina o Ticarcilina-clavulánico	Imipenem, Meropenem, Doripenem o Piperacilina - Tazobactam
Terapia Combinada	Cefazolina, Cefuroxime, Ceftriaxone, Cefotaxime, Ciprofloxacina o Levofloxacina más Metronidazol	Cefepime, Ceftazidime, Ciprofloxacina o Levofloxacina más Metronidazol

INFECCIONES LEVES A MODERADAS

- Ampicilina-Sulbactam no es recomendada en las guías de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) más recientes por la elevada tasa de *E.coli* resistente. Así como, la clindamicina no es recomendada por la elevada tasa de *Bacteroides fragilis* resistente. Los Aminoglucósidos no son recomendados rutinariamente porque hay agentes menos tóxicos.

- La cobertura para anaerobios se justifica cuando la localización del foco primario de la infección se encuentra en: a) Intestino delgado distal, b) Apéndice, c) Colon y/o d) Perforaciones gastrointestinales más proximales, en presencia de obstrucción o íleo paralítico.

- No es necesaria la cobertura empírica para Enterococos. Tampoco se recomienda cobertura empírica para Candida.

INFECCIONES GRAVES O DE ALTO RIESGO

- Las Quinolonas no deben ser usadas a menos que la vigilancia hospitalaria muestre > 90% susceptibilidad de *E. coli*. Si se usa Aztreonam junto con Metronidazol debe agregarse otro agente efectivo contra cocos Gram positivos.

- Los Aminoglucósidos no son necesarios de manera rutinaria como un segundo agente contra Gram negativos, a menos que exista evidencia microbiológica de microorganismo resistente.

- Se recomienda el uso empírico de un agente efectivo contra Enterococos.

- No se recomienda el uso de agentes contra MRSA y *Candida spp* en ausencia de evidencia microbiológica.

- Es importante considerar la posibilidad de re-laparotomía en los pacientes con peritonitis grave en los siguientes casos: a) Discontinuidad intestinal (perforación, anastomosis), b) Pérdida de fascia que evite el cierre de la pared abdominal y/o c) Hipertensión abdominal.

- El tratamiento debe cubrir *Enterococcus* cuando exista aislamiento del patógeno y/o en los pacientes con los siguientes factores de riesgo: a) infección post-quirúrgica, b) uso previo de cefalosporinas, c) inmunocomprometidos y d) pacientes con enfermedad cardíaca valvular o prótesis intravascular.

El tratamiento empírico inicial debe ser dirigido contra *Enterococcus faecalis* e incluye: Ampicilina, Piperacilina-Tazobactam o Vancomicina.

El tratamiento contra *Enterococcus faecium* resistente a Vancomicina (VRE) sólo está indicado en pacientes de muy alto riesgo como los receptores de trasplante de hígado.

Tratamiento antibiótico empírico inicial en las IIAC asociadas al cuidado de la salud de origen extra-biliar

Patógenos comprometidos	Monoterapia	Terapia combinada
Si sospecha de <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> MDR, Enterobacterias BLEE+, otros bacilos Gram negativos MDR	Imipenem, Meropenem o Piperacilina-Tazobactam	Ceftazidima o Cefepime MÁS Metronidazol
Si aislamiento de Enterobacterias BLEE+	Imipenem o Meropenem	Puede adicionarse un Aminoglucósido
Si > 20% de aislamientos de <i>Pseudomona aeruginosa</i> en el hospital son resistentes a Ceftazidima	Imipenem, Meropenem o Piperacilina-Tazobactam	Puede adicionarse un Aminoglucósido

- En las infecciones graves y en las asociadas al cuidado de la salud se debe adicionar tratamiento antimicótico cuando se aisle *Candida* spp. en los cultivos intrabdominales. Si el aislamiento es de *Candida albicans*, el tratamiento de primera elección es el Fluconazol.

Pero si el aislamiento es de *Candida* especies o es un paciente crítico, el tratamiento debe ser con una Equinocandina. El Anfoterecina B no es recomendado como tratamiento inicial por su elevada toxicidad.

- Sólo se debe adicionar tratamiento para MRSA en las infecciones con evidencia microbiológica de colonización o factores de riesgo para MRSA (fracaso de tratamiento previo/exposición antibiótica previa significativa). En estos casos, el tratamiento de primera elección es la Vancomicina.

- En colecistitis/colangitis aguda no está indicada cobertura para anaerobios a menos que se haya realizado una anastomosis bilio-entérica.

- Los pacientes sometidos a colecistectomía por colecistitis aguda deben suspender antibióticos dentro de las 24 h, a menos que exista evidencia de infección fuera de la pared vesicular.

- No se necesita cobertura para *Enterococcus* en las infecciones biliares adquiridas en la comunidad porque la patogenicidad del Enterococo no ha sido demostrada, a excepción de los pacientes inmunosuprimidos, particularmente los receptores de trasplante de hígado.

Tratamiento antibiótico empírico inicial de las infecciones intrabdominales de origen biliar

Escenario clínico	Monoterapia	Terapia Combinada
Colecistitis aguda adquirida en la comunidad leve-moderada	Cefazolina, Cefuroxime o Ceftriaxona	
Colecistitis aguda adquirida en la comunidad en pacientes con un disturbio fisiológico severo, edad avanzada o inmunocompromiso	Imipenem, Meropenem, Doripenem o Piperacilina-Tazobactam	Ciprofloxacina*, Levofloxacina o Cefepime MÁS Metronidazol
Colangitis aguda seguida de anastomosis bilio-entérica, independientemente de la severidad	Imipenem, Meropenem, Doripenem o Piperacilina - Tazobactam	Ciprofloxacina*, Levofloxacina o Cefepime MÁS Metronidazol
Infección biliar asociada al cuidado de la salud, independientemente de la severidad	Imipenem, Meropenem, Doripenem o Piperacilina-Tazobactam MÁS Vancomicina	Ciprofloxacina*, Levofloxacina o Cefepime MÁS Metronidazol MÁS Vancomicina

(*) Evaluar susceptibilidad local de *E. coli* a fluorquinolonas

CANDIDIASIS INVASIVA (CI)**I. Criterios diagnósticos**

Escenario clínicos	Tipo de tratamiento	Criterios diagnósticos
Candidiasis probable	Anticipado (Tratamiento de elección)	Paciente con factores de riesgo para CI* SIN criterios de sepsis CON marcadores biológicos de riesgo de candidemia**
Candidiasis posible	Empírico	Paciente con factores de riesgo para CI* CON criterios de sepsis y sin confirmación microbiológica
Candidiasis documentada	Dirigido	Aislamiento de <i>Candida</i> en sangre o cualquier líquido biológico normalmente estéril

(*) Factores de riesgo para CI: Paciente hospitalizado ≥ 5 días en UCI MÁS cualquiera de los siguientes: a) presencia de catéter vascular (especialmente femoral), b) nutrición parenteral total, c) uso prolongado de antibióticos de amplio espectro, d) uso de esteroides, e) cirugía abdominal, f) hemodiálisis, g) pancreatitis, h) ventilación mecánica prolongada, i) malignidad hematológica, j) receptor de trasplante de médula ósea/órgano sólido.

(**) Índice de Colonización por *Candida* $\geq 0,5$ o Antígeno positivo (1,3 β -D-Glucano)

II. Tratamiento anti-fúngico empírico inicial

Escenario clínico	Primera elección	Tratamiento alternativo
Paciente con criterios de sepsis grave, inestabilidad hemodinámica y/o evidencia de disfunción de órgano	Equinocandina (Caspofungina o Anidulafungina)*	Anfotericina B liposomal
Paciente estable, sin criterios de gravedad, CON factores de riesgo para infección por <i>Candida</i> especies resistente a Fluconazol (**)	Equinocandina (Caspofungina o Anidulafungina)*	Anfotericina B liposomal o Voriconazol
Paciente estable, sin criterios de gravedad, SIN factores de riesgo para infección por <i>Candida</i> especies resistente a Fluconazol (**)	Fluconazol***	Equinocandina (Caspofungina o Anidulafungina) o Anfotericina B liposomal o Voriconazol

(*) En caso de aislamiento de *Candida parapsilosis*, la equinocandina debe ser reemplazada por Fluconazol.

(**) Factores de riesgo para infección por *Candida* especies resistente a Fluconazol: 1) Colonización por *Candida krusei* o *Candida glabrata*; 2) Tratamiento previo con Azoles (Fluconazol, Voriconazol) antes o durante el episodio actual de Candidiasis.

(***) En caso de aislamiento de *Candida glabrata* es preferible iniciar el tratamiento con una Equinocandina o Anfotericina B-liposomal hasta contar con los resultados del antifungograma.

- Si el paciente tiene un catéter intra-vascular, éste debe ser removido y cultivado de inmediato.

- El tratamiento inicial de la CI en el paciente estable y sin criterios de gravedad depende de la probabilidad de que la infección sea debida a una cepa resistente (*Candida krusei*) o potencialmente resistente (*Candida glabrata*) al fluconazol. Las siguientes circunstancias se asocian a un mayor riesgo de infección por una especie de *Candida* resistente a fluconazol: a) antecedente de colonización por *C. krusei* o *C. glabrata*, detectada en los cultivos de vigilancia o b) tratamiento con un triazol, antes o durante el episodio de Candidiasis. Ante cualquiera de estas circunstancias, es aconsejable iniciar el tratamiento con una equinocandina o voriconazol.

- En los pacientes con infección de gravedad moderada, situados entre los dos extremos descritos, es preferible iniciar el tratamiento con una equinocandina y sustituirla por un triazol tras la mejoría clínica, la identificación de especie y, eventualmente, el resultado del antifungograma.

- La eficacia clínica de las equinocandinas aparentemente es similar. La elección debe basarse en aspectos tales como: a) posible interacción con otros fármacos, b) presencia de insuficiencia hepática/renal, c) posibles efectos secundarios o d) disponibilidad y costo del tratamiento. En cualquiera de estas situaciones si por alergia, intolerancia u otro motivo no puede utilizarse una candina, la alternativa es el empleo de anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día).

- En ausencia de lesiones metastásicas el tratamiento antifúngico de una Candidiasis se mantiene hasta 14 días después de la resolución de la clínica y la negativización de los hemocultivos. En presencia de coriorretinitis el tratamiento debe prolongarse entre 4 y 6 semanas.

- En general, no se recomienda el uso de asociaciones de antifúngicos para el tratamiento de una Candidiasis. El empleo de asociaciones podría considerarse sólo en casos de mala evolución, con Candidemia persistente después de retirar el catéter, especialmente si el paciente está neutropénico.

SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO

Criterios Diagnósticos

Tratamiento

- Iniciar la resucitación inmediatamente en pacientes hipotensos con 4 mmol/L de coloides o cristaloides sin esperar que el paciente sea admitido a la UCI. Las metas de la resucitación inicial son: Presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mmHg (12 a 15 es recomendable en presencia de ventilación mecánica o compliance ventricular disminuido), Presión arterial media (PAM) > 65 mmHg, gasto urinario > 0,5 ml/k/h y Svc > 70%.

- Obtener cultivos apropiados antes de iniciar antibióticos sin retrasar de manera significativa el inicio de los mismos.

- Realizar lo antes posible estudios de imágenes con la intención de confirmar y tomar muestras de cualquier fuente de infección.

- Se debe identificar y controlar lo más rápidamente posible cualquier foco infeccioso dentro de las primeras horas de presentación (drenaje de absceso o debridamiento de tejido necrótico).

- Iniciar antibióticos IV tan pronto como sea posible y siempre dentro de la PRIMERA HORA de reconocida la sepsis severa y el shock séptico.

- La terapia antibiótica debe ser de amplio espectro, usando uno o más agentes activos contra los patógenos bacterianos/micóticos más probables y con una buena penetración en el foco sospechado.

- Revalorar diariamente el esquema antibiótico a fin de optimizar la eficacia, prevenir la resistencia, evitar toxicidad y minimizar los costos.

- Considerar terapia combinada en infecciones por *Pseudomonas* y en neutropénicos por menos de 3 a 5 días y reevaluar luego de recibir los cultivos.

- La duración general del tratamiento antibacteriano debe ser de 7 a 10 días, excepto en las infecciones por patógenos multirresistentes, especialmente *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y MRSA en donde se puede prolongar hasta por dos semanas.

- El tratamiento anti-fúngico de la Candidemia o Candidiasis Invasiva debe prolongarse hasta por 14 días luego del último hemocultivo negativo.

Dosis recomendada de antibióticos en pacientes adultos con infecciones graves con función renal y hepática normales

Antibiótico	Dosis recomendada
CEFALOSPORINAS	
Cefazolina	1-2g cada 8h
Cefuroxime	1,5g cada 8h
Cefoxitina	2g cada 6h
Ceftriaxone	1-2g cada 12-24h
Cefotaxime	1-2g cada 6-8h
Ceftazidime	1-2g cada 6-8h
Cefepime	2g cada 8-12h
β-LACTÁMICO + INHIBIDOR DE β-LACTAMASA	
Piperacilina-Tazobactam	3,375-4,5 g cada 6h
Ticarcilina-Clavulánico	3,1 g cada 6h
CARBAPENEMS	
Ertapenem	1g cada 24h
Imipenem-Cilastatina	500mg -1g cada 6-8h
Meropenem	1-2 g cada 8h
Doripenem	500mg cada 8h
GLICILICLINAS	
Tigeciclina	100mg carga, luego 50 mg cada 12h
QUINOLONAS	
Ciprofloxacina	400mg cada 12h
Levofloxacina	750 mg cada 24h
NITROIMIDAZOLES	
Metronidazol	500mg cada 8h o 1500 mg cada 24h
MONOBACTAMS	
Aztreonam	1-2g cada 6-8h
AMINOGLUCÓSIDOS	
Gentamicina o Tobramicina	5-7 mg/kg cada 24h
Amikacina	15-20 mg/k cada 24h
GLUCOPÉPTIDOS	
Vancomicina	15-20 mg/k cada 8-12h
OXAZOLIDINONAS	
Linezolid	600 mg cada 12h
POLIMIXINAS	
Colistina	2,5-5g/kg por día dividido en 3 dosis
AZOLES	
Fluconazol	800 mg (12 mg/Kg) carga, luego 400 mg (6 mg/kg) cada 24h
Voriconazol	6 mg/kg cada 12h carga, luego 4 mg/kg cada 12h
EQUINOCANDINAS	
Caspofungina	75 mg carga, luego 50 mg cada 24h
Anidulafungina	200 mg carga, luego 100 mg cada 24h

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin C, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009; 302(21):2323-2329.
2. Rosenthal V, Maki D, Salomao R, Alvarez-Moreno C, Mehta J, Higuera F, et al. Device-Associated Nosocomial Infections in 55 Intensive Care Units of 8 Developing Countries. *Ann Intern Med*. 2006;145:582-591.
3. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-Acquired, Ventilator-Associated and Healthcare-Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
4. Walkey AJ, O'Donnell MR, Wiener RS. Linezolid vs glycopeptide antibiotics for the treatment of suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2011;139(5):1148-55.
5. Kunkel M, Chastre JE, Kollef M, et al. Linezolid vs vancomycin in the treatment of nosocomial pneumonia proven due MRSA. Abstract (LB-49) 48th Annual Meeting of IDSA, Vancouver, October 21-24, 2010.
6. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45.
7. Hooton TM, Bradley SF, Cárdenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:625-663.
8. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJC, Baron EJ, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50:133-64.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (5): 503-535.
10. Aguado JM, Ruiz-Camps I, Muñoz P, Mensa J, Almirante B, Vazquez L, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la candidiasis invasiva y otras infecciones por levaduras de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(5):345-361.
11. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med* 2009;35:206-214.
12. Bassetti M, Miluska M, Viscoli C. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care* 2010;14:244-255.
13. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive*

Care 2011;1:37-46.

14. Eggimann P, Ostrosky-Zeichner. Early antifungal intervention strategies in ICU patients. *Curr Opin Crit care* 2010;16:465-469.
15. Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:470-474.
16. Mayorga M. Estrategias para mejorar la sobrevivencia de los pacientes con sepsis severa. *Acta Med Per* 2010;27(4):302-309.
17. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. ACCP/SCCM Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and Guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530-538.
19. Dellinger P, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
20. Masterton R, Antibiotic De-Escalation. *Crit Care Clin* 2011; 27: 149-162.
21. Funk D, Kumar A. Antimicrobial Therapy for Life-threatening Infections: Speed is Life. *Crit Care Clin* 2011; 27: 53-76.
22. Abad C, Kumar A, Safdar N. Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock-When Are Two Drugs Better Than One? *Crit Care Clin* 2011;27: e1-e27.
23. Kumar A. Optimizing Antimicrobial Therapy of Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Clin* 2011; January, Volume 27, Issue 1.
24. Fariñas MC, Ballesteros MA, Miñambres E, Saravia G. Sepsis y shock séptico. *Medicine*. 2010; 10(49):3282-92.
25. León-Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya-Mir M, Artigas-Raventós A, Borges-Sa M, Candel-González FJ, et al. Consensus document (SEMES-SEMICYUC). Recommendations for the initial and multidisciplinary diagnostic management of severe sepsis in the hospital Emergency Departments. *Med Intensiva*. 2007; 31:375-387.

USO DE ANTIBIÓTICOS EN INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL

Fernando Alonso Mejía Cordero

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un grupo de síndromes y entidades clínicas infectocontagiosas que se transmiten, de persona a persona, a través de relaciones sexuales en cualquiera de sus formas, por contacto con sangre y algunas durante el embarazo. La mayor parte de estas infecciones son causadas por bacterias y virus y en menor proporción por hongos y protozoos. La prevalencia y las tasas de incidencia de las ITS siguen siendo altas a nivel mundial, con mayor importancia en países de bajos ingresos y son un desafío médico debido a la aparición y difusión creciente de resistencia bacteriana y a las dificultades para aproximación abierta y sincera de problemas sexuales en diferentes culturas. Las infecciones de transmisión sexual pueden abordarse desde tres enfoques. Estos son:

- Manejo etiológico: tratamiento basado en el hallazgo de agente microbiológico causante.
- Manejo clínico: tratamiento basado en la experiencia del examinador, son útiles según la disponibilidad de recursos diagnósticos y acceso a servicios de salud.
- Manejo sintomático: tratamiento basado en signos y síntomas que sugieren una ITS y con la ventaja de administración de tratamiento en la primera consulta.

Según el manejo sintomático, recomendado por la Organización Mundial de la Salud para reducir la probabilidad de diagnóstico clínico incorrecto, el tratamiento es:

SÍNDROME	SÍNTOMAS Y SIGNOS	ETIOLOGÍAS MÁS COMUNES	ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN
Flujo vaginal sin considerar cervicitis	Descenso vaginal	Trichomoniasis y Candidiasis	Metronidazol 2g vía oral dosis única + antimicótico
Flujo vaginal considerando cervicitis	Descenso vaginal + contacto sexual nuevo o con descarga uretral, edad <21 años	Adicionar tratamiento para Clamidia y Gonorrea	Metronidazol 2 g vía oral dosis única + azitromicina 1gr vía oral dosis única + ceftriaxona 250 mg I.M. dosis única.
Descarga uretral	Pus o secreción por el pene	Clamidia y Gonorrea	Ceftriaxona 250 mg I.M. dosis única +Azitromicina 1gr en dosis única
Úlcera genital en varón y mujer	Úlcera genital	Sífilis, Herpes, Chancroide Donovanosis, Linfogranuloma venéreo	Penicilina G Benzatínica 2,4 millones de UI vía intramuscular + ceftriaxona 250 mg I.M. dosis única
Dolor abdominal bajo	Dolor pélvico Descenso vaginal Dolor a movilización de cérvix y anexos	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>C. trachomatis</i> y gérmenes de flora vaginal	Ceftriaxona 250 mg I.M. dosis única + doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 14 días + metronidazol 500 mg vía oral cada 12 horas por 14 días
Bubón inguinal	Ganglios inguinales inflamados y dolorosos	Linfogranuloma venéreo. Chancroide (menos frecuente)	Doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 21 días.

ENFERMEDADES BACTERIANAS CARACTERIZADAS POR ÚLCERA GENITAL, ANAL O PERIANAL

- SÍFILIS

Enfermedad de amplio espectro clínico que es producida por la espiroqueta *Treponema pallidum*. En los últimos años la incidencia de casos ha aumentado en especial en grupos de riesgo como hombres que tienen sexo con hombres (HSH). El primer estadio es caracterizado por una úlcera indolora en el sitio de inoculación. El segundo estadio o sífilis secundaria es caracterizado por síntomas y signos diversos en distintos órganos, apareciendo alrededor de 4 a 10 semanas después de la lesión primaria y se puede resolver espontáneamente. Posterior al segundo estadio aparece un periodo latente donde el paciente continúa replicando las bacterias pero de forma asintomática. Finalmente, un tercio de los pacientes no tratados desarrollará un estadio de sífilis terciaria (3 a 15 años después de la infección inicial) teniendo complicaciones cardiovasculares y neurológicas predominantemente.

La penicilina sigue siendo la droga de elección en el tratamiento de la Sífilis en todos sus estadios.

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observación
SÍFILIS PRIMARIA O SECUNDARIA	Penicilina G benzatínica 2,4 millones UI I.M. dosis única	Doxiciclina 100 mg V.O c/12 h durante 14 días o Azitromicina 2gr V.O. en dosis única	El tratamiento alternativo no es aplicable a las gestantes. El seguimiento clínico laboratorial es necesario en regímenes alternativos.
SÍFILIS LATENTE TEMPRANA <1 AÑO	Penicilina G benzatínica 2,4 millones UI I.M. dosis única	Doxiciclina 100 mg V.O c/12 h durante 14 días	
SÍFILIS LATENTE TARDIA O DE TIEMPO NO DETERMINADO	Penicilina G benzatínica 2,4 millones UI I.M. C/ semana x 3 dosis	Doxiciclina 100 mg V.O c/12 h durante 28 días	El tratamiento en gestantes alérgicas
NEUROSÍFILIS	Penicilina G sódica 18-24 millones de UI c/ día. Administrados como 3-4 millones UI c/4 horas o infusión continua x 10-14 días	Ceftriaxona 2 gr I.M. o E.V por 10-14 días	Datos limitados sobre efectividad de terapia alternativa. Considerar siempre reacción cruzada de penicilina con ceftriaxona.

- CHANCROIDE

Esta ITS es producida por la bacteria *Haemophilus ducreyi* y se caracteriza por una úlcera dolorosa acompañada de una adenopatía inguinal usualmente supurativa.

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observación
CHANCROIDE	Azitromicina 1gr V.O en dosis única o Ceftriaxona 250 mg I.M en dosis única o Ciprofloxacina 500 mg V.O c/12 h x 3 días	Eritromicina 500 mg V.O c/ 8 h x 7 días	Ciprofloxacina contraindicado en gestantes y mujeres en periodo de lactancia.

GRANULOMA INGUINAL (DONOVANOSIS)

Esta ITS es producida por una bacteria intracelular Gram negativa llamada *Klebsiella granulomatis*. La enfermedad es caracterizada por una úlcera dolorosa lentamente ulcerativa y progresiva en genitales y periné sin adenopatía regional. Las lesiones usualmente son muy vascularizadas y a veces semejan una neoplasia. El diagnóstico requiere muestra de tejido y visualización histopatológica de los "cuerpos de Donovan".

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observación
GRANULOMA INGUINAL O DONOVANOSIS	Doxiciclina 100 mg V.O c/12 h durante 21 días y hasta que las lesiones se hayan completamente resuelto	Azitromicina 1gr V.O c/ semana por 3 dosis o Ciprofloxacino 750 mg c/12h x 3 semanas o Eritromicina 500 mg c/6h x 3 semanas o TMP/SMX 160/800 c/12h x 3 semanas	Todos los regímenes de tratamiento deben prolongarse hasta que las lesiones hayan resuelto.

- LINFOGRANULOMA VENÉREO

Es causado por *Chlamydia trachomatis* serovar L1, L2 o L3. La manifestación más común es la de una linfadenopatía inguinal o femoral dolorosa típicamente unilateral. Puede causar también Proctocolitis en personas que practican sexo anal y al ser invasivo puede llevar a enfermedad genital y rectal crónica con fistulización de estructuras. El diagnóstico es principalmente clínico-epidemiológico y exclusión de otras etiologías. La realización de serología es útil si está disponible.

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observación
LINFOGRANULOMA VENEREVO	Doxiciclina 100 mg V.O c/12 h durante 21 días	Eritromicina 500 mg c/6h x 3 semanas	Azitromicina 1gr c/semana x3 dosis podría ser útil a pesar de escasez de estudios clínicos.

ENFERMEDADES CARACTERIZADAS POR CERVICITIS O DESCARGA URETRAL

- URETRITIS

La inflamación uretral puede ser causada por agentes infecciosos y no infecciosos. Los agentes infecciosos más comúnmente involucrados son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, aunque últimamente *Mycoplasma genitalium* también ha sido asociado a esta entidad.

Los síntomas y signos característicos son: descarga mucopurulenta, disuria o prurito uretral. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos y la presencia de bacterias en el Gram de secreción demostrando más de 5 leucocitos/campo. De tratarse del Gonococo se verá la presencia de diplococos Gram negativos intracelulares.

La uretritis gonocócica es muy frecuente que vaya acompañada de infección dual con *C.*

trachomatis. Por esta razón todas los pacientes tratados para uretritis gonocócica deben también recibir tratamiento para *C. trachomatis*. En el Perú, la resistencia a quinolonas por parte del Gonococo está más difundida. En el estudio de Prevención Comunitaria de Enfermedades de Transmisión Sexual (PREVEN), se encontró en el año 2006 resistencia intermedia a Ciprofloxacina en un 35,6%.

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observación
URETRITIS NO GONOCÓCICA	Azitromicina 1gr V.O. en dosis única o Doxiciclina 100 mg V.O c/12 h x 7 días	Eritromicina base 500 mg c/6h x 7 días o Levofloxacino 500 mg V.O c/24h x 7 días	
URETRITIS GONOCÓCICA	Ceftriaxona 250 mg I.M. x1 dosis. + Azitromicina 1gr V.O. en dosis única o Doxiciclina 100 mg V.O c/12 h x 7 días		Azitromicina y doxiciclina en algunos lugares aún tienen actividad contra Gonococo. Adicionar una droga tiene el beneficio extra de disminuir resistencia.

ENFERMEDADES CARACTERIZADAS POR DESCARGA VAGINAL

VAGINOSIS BACTERIANA: La Vaginosis bacteriana (VB) es una entidad caracterizada por secreción vaginal debido al recambio de la flora normal de *Lactobacillus sp.* por altas concentraciones de bacterias anaerobias como *Provetella sp.*, *Mobiluncus sp.*, *G. vaginalis*, *Ureaplasma*, entre otras. El diagnóstico se basa en el criterio clínico o laboratorial por medio de la tinción de Gram. El diagnóstico por criterio clínico requiere 3 de los siguientes:

1. Secreción blanca homogénea que se adhiere a paredes de vagina
2. Presencia de células clave en el examen microscópico.
3. PH de fluido vaginal >4,5
4. Un olor a pescado de la secreción vaginal luego de adicionar KOH 10%.

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observación
VAGINOSIS BACTERIANA	Metronidazol 500 mg V.O c/12h x 7 días o Metronidazol gel 0,75% una vez por día x 5 días	Clindamicina 300 mg c/12h x 7 días o Tinidazol 2 gr V.O una vez /día x 2 días o Tinidazol 1gr V.O una vez / día x 5 días	No debe consumirse alcohol durante tratamiento y hasta 24 horas posteriores de última toma de metronidazol por riesgo de efecto disulfiram

TRICHOMONIASIS

La trichomoniasis es causada por un protozoo llamado *Trichomona vaginalis*. Los hombres usualmente son asintomáticos o presentan signos de uretritis no gonocócica. Las mujeres que enferman manifiestan secreción vaginal mal oliente, verde amarilla e irritación vulvar.

El diagnóstico se basa en criterio clínico y la identificación del parásito en secreción. Sin embargo, sólo es posible identificar al 70% de los enfermos con este método por lo que se requieren otros métodos moleculares y cultivo usualmente no disponibles en laboratorios de rutina tomando, por tanto, importancia el manejo sintomático. Los nitroimidazoles son

la terapia de elección con una buena tasa de cura que supera el 95%.

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observación
TRICHOMONIASIS	Metronidazol 2g V.O en una toma o Tinidazol 2 gr V.O en una toma	Metronidazol 500 mg V.O c/12h x 7 días	No debe consumirse alcohol durante tratamiento y hasta 24 horas posteriores de última toma de metronidazol por riesgo de efecto disulfiram

ENFERMEDADES CARACTERIZADAS POR DOLOR ABDOMINAL BAJO O ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA (EPI)

Es un síndrome asociado a desórdenes inflamatorios del tracto genital femenino alto (endometritis, salpingitis, absceso tubo ovárico y peritonitis pélvica). Los gérmenes como *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, y flora mixta están involucrados con el desarrollo de EPI. El diagnóstico de EPI aguda es a veces difícil por la superposición de síntomas y signos de otras entidades fisiológicas de la mujer. Se debe iniciar tratamiento empírico cuando hay la presencia de uno o más de los siguientes:

1. Dolor a la movilización del cérvix; 2. dolor uterino; 3. dolor al examen de anexos en asociación con fiebre, secreción cervical o vaginal, leucocitosis, velocidad de sedimentación o proteína C reactiva elevadas e identificación de *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Existen criterios más específicos para el diagnóstico soportados por la ultrasonografía transvaginal, biopsia endometrial o laparoscopia, sin embargo estas técnicas no están disponibles en todos los centros. La demora en el inicio de tratamiento se ha asociado con secuelas en el tracto genital alto femenino.

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observación
ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA NO COMPLICADA	Ceftriaxona 250 mg IM. dosis única + Doxiciclina 100 mg V.O c/12h x 14 días + Metronidazol 500 mg V.O c/12h x 14 días		EPI complicada cuando la paciente es gestante, no responde clínicamente a terapia vía oral, no tolera vía oral, presencia de absceso tubo ovárico.
ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA COMPLICADA	Cefoxitin 2gr E.V c/6h o Cefotetan 2g E.V c/6 h + Doxiciclina 100 mg V.O c/12h x 14 días	Clindamicina 900 mg E.V c/8 h + Gentamicina 2mg/kg I.M o E.V como carga y luego 3-5 mg/kg c/24 h o Ampicilina / sulbactam 3g c/6 h + Doxiciclina 100 mg V.O c/12 h	Seguimiento clínico cercano. De haber mejoría se deja 48 horas más la terapia endovenosa y se pasa a vía oral. Siempre se debe completar los 14 días de tratamiento vía oral con doxiciclina.

EPIDIDIMITIS

La epididimitis aguda es un síndrome clínico caracterizado por dolor y signos de inflamación del epidídimo menor a 6 semanas de evolución. Usualmente involucra una orco epididimitis. Los gérmenes más frecuentemente encontrados son *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y gérmenes entéricos usualmente posterior a relaciones sexuales anales.

	Tratamiento de elección	Tratamiento alternativo	Observación
EPIDIDIMITIS AGUDA	Ceftriaxona 250 mg I.M en dosis única + Doxiciclina 100 mg V.O c/12 h x 10 días	Levofloxacin 500 mg V.O c/24 h x 10 días	

Es importante en todas las infecciones de transmisión sexual las 4 C:
Cumplimiento del tratamiento; Tratamiento de Contactos ; Uso de
Condón y Consejería
Así como la búsqueda de otras ITS como el VIH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Sexually transmitted infections fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/index.html>. Accesado Marzo 2012
2. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted Diseases. Treatment Guidelines, 2010. MMWR 2010;59.
3. W. L. H. Whittington, M. Chiappe, P. E. Campos, C. Carcamo, P. Garcia, K. K. Holmes. Gonococcal ciprofloxacin intermediate resistance in Perú-Bad thing can happen quickly. Poster presentado en international Society of sexually transmitted diseases Research (ISSTD) conference. Seattle 2007.
4. Corcoran GD, Ridgway GL. Antibiotic chemotherapy of bacterial sexually transmitted diseases in adults: a review. Int J STD AIDS. 1994 May-Jun;5(3):165-71.
5. BT Goh. Syphilis in adults. Sex Transm Infect 2005;81:448-452.
6. G Mandell, Douglas, J Bennett. Chlamydial Diseases. In: G Mandell, J Bennett, R Dolin. In Mandell, G. Principles and practice of infectious diseases. Vol 2. 7th. Philadelphia, PA: Elsevier Inc; 2009:2000:1989-90.
7. Fenton KA, Imrie J. Increasing Rates of Sexually Transmitted Disease in Homosexual Men in Western Europe and the United States: Why?. Inf Dis Clin North Am. 2005;19:311-331.

MENINGITIS BACTERIANA AGUDA Y ABSCESO CEREBRAL

Jorge Alave Rosas, Ciro Maguiña Vargas

GENERALIDADES

La meningitis se define como la inflamación de las meninges que cubren el cerebro y la médula espinal, puede ser ocasionada por infecciones (bacterias, virus, hongos y parásitos), neoplasias, enfermedades autoinmunes y medicamentos. La meningitis bacteriana aguda es un síndrome de inicio rápido (horas y días) considerado una emergencia médica que requiere una inmediata y agresiva terapia antimicrobiana para disminuir la mortalidad y complicaciones relacionadas como convulsiones, sordera, hidrocefalia, retraso del desarrollo psicomotor, etc.

La tríada clínica clásica compuesta por fiebre, cefalea y meningismo se presenta sólo en el 30% de los casos, siendo fiebre y cefalea los síntomas más frecuentes. La sospecha clínica es importante para diagnosticar y manejar oportunamente esta entidad. Así mismo, puede desarrollarse disfunción cerebral que puede iniciarse con confusión y progresar al coma.

Los agentes infecciosos incluyen bacterias Gram positivas como *Streptococcus pneumoniae* (el más frecuente, ocasiona aproximadamente el 50% de los casos en los adultos), *Stafilococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* entre otras, así mismo bacterias Gram negativas como *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella typhi*, *Salmonella no typhi*, *Escherichia coli*, *Brucella mellitensis*, etc.

Los agentes infecciosos generalmente se diseminan por vía hematogena desde infecciones distantes o mucosas colonizadas (nasofaringe, tracto respiratorio, genitourinario y tracto gastrointestinal hacia la meninges). Así mismo, las lesiones contiguas a las meninges del cerebro y de la médula espinal como otitis media, fractura de cráneo, procedimiento neuroquirúrgico reciente, etc. pueden ser otra vía de acceso para desarrollar meningitis.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de meningitis bacteriana se basa en la sospecha clínica, antecedentes epidemiológicos, antecedentes patológicos y pruebas de laboratorio.

Las pruebas de laboratorio a considerar son las siguientes:

- Pruebas de laboratorio general: Hemograma completo, glucosa sérica, úrea, creatinina, pruebas de función hepática, perfil de coagulación y otras según los factores de riesgo del

paciente. Así mismo, una proteína C reactiva mayor de 10 mg/dL y procalcitonina mayor de 0,5 ug/dL pueden ser de utilidad para sospechar meningitis bacteriana.

- Estudios microbiológicos: Idealmente, la tinción de Gram (barata y rápida de realizar) y cultivos de líquido cefalorraquídeo (con prueba de susceptibilidad) deben ser realizadas en todos los pacientes. En quienes recibieron cobertura antibiótica o tienen un cultivo de LCR negativo, se puede utilizar antígenos bacterianos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, etc. Así mismo, se puede utilizar antígeno urinario para detectar *S. pneumoniae*.

- Estudio de LCR: Los hallazgos típicos en la meningitis bacteriana aguda son: turbidez, proteinorraquia, hipoglucorraquia, pleocitosis a predominio de polimorfonucleares (>1000 células/mm³). Los cultivos de LCR son positivos en 70 a 85% de los casos. Si los resultados del estudio citológico y bioquímico del líquido cefalorraquídeo no son concluyentes, la punción lumbar debe repetirse en las siguientes 6 a 12 horas (Ver Tabla 1).

TABLA 1. Parámetros típicos en el estudio de LCR en pacientes con meningitis.

Patógeno	Leucocitos	% Neutrofilos	Nivel de glucosa	Nivel de proteína mg/dL	% de identificación de germen en tinción de LCR
* No Piogénico (<i>L.monocytogenes</i>)	>500	>80	Bajo	> 100	~ 70
* <i>L. monocytogenes</i>	>100	~ 50	Normal	>50	~ 30
* Piogénico parcialmente tratado	>100	~ 50	Normal	>70	~ 60
* Aséptico, frecuentemente viral	10-1000	Inicial: >50 Tardío: <20	Normal	>200	No aplicable
*Tuberculoso	50 a 500	< 30	Bajo	>100	Raro
* Hongos	50 a 500	< 30	Bajo	variable	Alto en <i>Cryptococcus sp.</i>

LCR: Líquido cefalorraquídeo

MANEJO INICIAL

De existir una sospecha alta de meningitis bacteriana aguda, el primer paso en el manejo es determinar la estabilidad hemodinámica y neurológica del paciente y valorar la admisión del paciente a una Unidad de Cuidados intensivos.

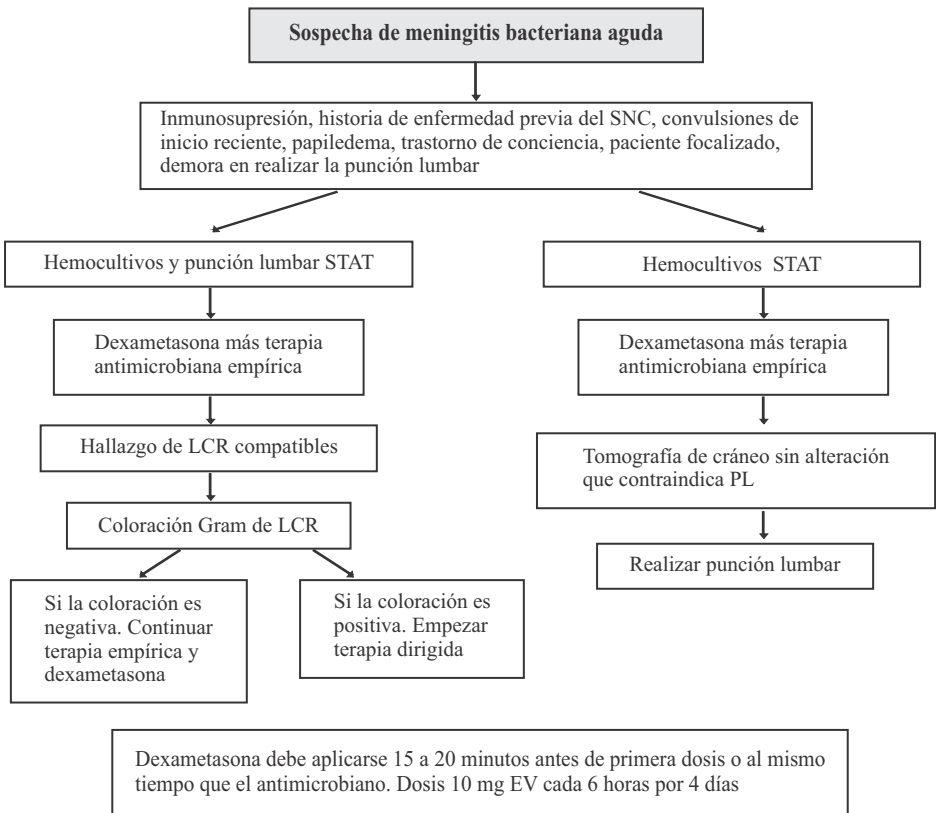
Luego de la evaluación inicial se debe determinar la presencia de algún estado de inmunosupresión y/o factor de riesgo (signos de hipertensión endocraneana, déficit neurológico focal, convulsiones, enfermedad previa del sistema nervioso central, inmunosupresión y evidencia de otitis o sinusitis, etc.) que contraindique la realización de la punción lumbar inmediata, siendo necesaria en estos casos la realización de una Tomografía de cráneo previa a la realización de este procedimiento, para descartar la existencia de una lesión ocupante de espacio o una infección parameningea. Idealmente,

de no existir contraindicación se debe realizar la punción lumbar previa al inicio de la terapia antibiótica empírica. Pero en caso de retraso de la realización de la punción lumbar, incluso de la tomografía de cráneo, la antibioticoterapia debe ser iniciada prontamente.

Así mismo, dos hemocultivos deben ser tomados previos al inicio de terapia antibiótica empírica. Ésta debe iniciarse dentro de la primera hora de la sospecha clínica de meningitis bacteriana aguda conjuntamente con corticosteroides (inmediatamente antes o al mismo tiempo del antibiótico). (Ver figura 1).

Otro punto importante en el manejo inicial de los pacientes con meningitis bacteriana aguda, es determinar la presencia de factores de riesgo como edad, estado de inmunosupresión y antecedente de procedimiento neuroquirúrgico que nos permitan sospechar de agentes infecciosos probables y decidir la terapia antibiótica empírica apropiada a iniciar. Luego de aislar el agente infeccioso, la terapia antibiótica debe ser dirigida según el resultado de la prueba de susceptibilidad. (Ver tabla 2 y 3).

FIGURA 1. Algoritmos de manejo de meningitis bacteriana aguda en el adulto.



*STAT: Inmediatamente

TABLA 2. Recomendaciones de terapia antimicrobiana empírica para meningitis bacteriana de acuerdo a condiciones predisponentes (según la guía IDSA 2004)

Edad	Agente bacteriano	Terapia antibiótica *
< 1 mes	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella sp.</i>	Ampicilina (2gr c/4h) + Cefotaxima(2g c/6h) Ampicilina (2gr c/4h) + Aminoglucósido
1-23 meses	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E coli</i> .	Vancomicina (15-22.5mg C/12h) + Ceftriaxona (2gr c/12h) Vancomicina (15-22.5mg C/12h) + Cefotaxima (2gr c/8h)
2 a 50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxona (2gr c/12h)** o Cefotaxima (2gr c/ 6h)
Mayor de 50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> <i>L. monocytogenes</i> , <i>B. aerobios Gram negativos</i>	Ceftriaxona (2gr c/12h) o Cefotaxima (2gr c/ 6h) + Ampicilina 12g (2gr c/4h)
Fractura de base de cráneo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Streptococcus b hemolítico</i>	Ceftriaxona (2gr c/12h) o Cefotaxima (2gr c/ 6h)
Trauma penetrante	<i>S. aureus</i> , <i>S. coagulasa negativo</i> , Bacilos aerobios Gram negativos (<i>Pseudomona aeruginosa</i>)	Vancomicina (15-22,5mg C/12h) + Cefepime (2gr c/8h) Vancomicina (15-22,5mg C/12h) + Ceftazidima (2gr c/8h) Vancomicina (15-22,5mg C/12h) + Meropenem (2gr c/8h)
Post neurocirugía	Bacilos aerobios Gram negativos (<i>Pseudomona aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> , <i>S. coagulasa</i>)	Vancomicina (15-22,5mg C/12h) + Cefepime (2gr c/8h) Vancomicina (15-22,5mg C/12h) + Ceftazidima (2gr c/8h) Vancomicina (15-22,5mg C/12h) + Meropenem (2gr c/8h)
Derivación de LCR	<i>S. coagulasa negativa</i> <i>S. aureus</i> Bacilos aerobios Gram negativo (<i>Pseudomona aeruginosa</i>)	Vancomicina + Cefepime (2gr c/8h)*** Vancomicina + Ceftazidima (2gr c/8h) Vancomicina + Meropenem (2gr c/8h)

* Dosis diaria (intervalo de dosis en horas)

** En lugares de alta prevalencia de Neumococo resistente a penicilina podría considerarse añadir vancomicina a dosis 30-45 mg/kg/día dividido en 2 a 8 horas.

*** Podría añadirse rifampicina 600 mg c/24 h si se usa dexametasona, sobre todo cuando se usa vancomicina

TABLA 3. Recomendaciones para terapia antimicrobiana dirigida (con aislamiento del patógeno y prueba de susceptibilidad)

Microorganismo	Terapia recomendada	Dosis	Días de Terapia	Terapia alternativa
<i>S. pneumoniae</i> MIC de Penicilina <0,1 ug/mL 0,1-1,0 ug/mL > 2 ug/mL MIC Ceftriaxona MIC ≥ 1,0 ug/mL	Penicilina G o ampicilina Ceftriaxona* Vancomicina+ Ceftriaxona* Vancomicina+ ** Ceftriaxona*	4 millones cada 4 h 2gr c/ 12 h 15-22,5 mg/Kg c/12h 15-22,5 mg/kg c/12h	10 a 14	Meropenem, Moxifloxacino o Cloranfenicol
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina con o sin Gentamicina***	2gr c/ 4 h	5 a 7	Cotrimoxazol
<i>Enterobacteriaceae</i>	Ceftriaxona*, ceftazidima, o Cefepime con o sin gentamicina	Varía	21 a 28	Ciprofloxacina, Meropenem, Cotrimoxazol
<i>H. influenzae</i>	Ceftriaxona*	2gr c/12 h	7 a 10	Cloranfenicol y Moxifloxacino
<i>S. aureus</i> MSSA MRSA	Oxacilina Vancomicina	2gr c/4 h 15-22,5mg/Kg c/12h	7 a 10 Luego de retiro del shunt o esterilización de LCR	Daptomicina o Linezolid, considerar adicionar rifampicina
<i>N. meningitidis</i>	Ceftriaxona*	2gr c/12h	5 a 7	Cloranfenicol, Meropenem
<i>S. agalactiae</i>	Ampicilina + Gentamicina	Usualmente en niños	14 a 21	Moxifloxacino Vancomicina o Cefotaxima

* Cefotaxima puede ser usado en lugar de ceftriaxona

**Considerar adicionar rifampicina. La penetración de vancomicina en el LCR puede disminuir con el uso concomitante de dexametasona, pero niveles adecuados pueden ser alcanzados con infusión continua hasta 60 mg/Kg.

***Para los primeros 7 días

Corticoides en meningitis bacteriana aguda

En población inmunocompetente, esta estrategia terapéutica ha demostrado disminuir la incidencia de sordera en niños con meningitis por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Su rol en la población adulta es controversial, pero se recomienda su uso en meningitis aguda por *S. pneumoniae* sensible para reducir sordera y secuela neurológica a corto plazo. Se desconoce el beneficio de los corticoides en meningitis aguda por *S. pneumoniae* resistente. No se ha demostrado su beneficio en pacientes con infección por VIH, pero las recomendaciones internacionales sugieren su uso.

Terapia empírica según la tinción de Gram

Si la tinción de Gram muestra:

- Diplococos Gram positivos, se debe sospechar de *S. pneumoniae* y tratar con ceftriaxona o cefotaxima. En aquellos lugares donde se reporte una tasa de resistencia a penicilinas mayor de 30% se debe considerar adicionar vancomicina. Si el paciente fuera alérgico a penicilina se puede utilizar vancomicina.
- Diplococo Gram negativos, se debe sospechar de *N. meningitidis* y tratar con penicilina G. Si el paciente fuera alérgico a la penicilina se puede utilizar cloranfenicol.
- Cocobacilo Gram positivos, se debe sospechar de *L. monocytogenes* y tratar con ampicilina más gentamicina. Si el paciente fuera alérgico a la penicilina se puede utilizar trimethopim-sulfametoxazol.
- Bacilos Gram negativos, se debe sospechar de *Haemophilus influenzae* o Enterobacterias y tratar con ceftazidima más gentamicina o también se puede considerar meropenem, ciprofloxacina, aztreonam, etc.

Si se sospecha de *N. meningitis* y *H. influenzae*, estos casos deben ser notificados a la Oficina de Epidemiología de su centro de atención y se debe iniciar profilaxis a los contactos cercanos (personas que atendieron al paciente y/o tuvieron contacto con secreciones nasofaríngeas). Se recomienda iniciar rifampicina (600 mg cada 12 horas por 2 días para *N. meningitidis* y 600 mg cada día por 4 días para *H. influenzae*), ciprofloxacino (500 mg dosis única) o ceftriaxona (500 mg dosis única)

ABSCESO CEREBRAL

Generalidades

El absceso cerebral es una infección focal del parénquima cerebral caracterizado por una colección encapsulada de pus. Ésta se origina de la expansión de una lesión contigua (sinusitis, otitis media, mastoiditis, abscesos dentarios, entre otros), de diseminación hematológica o secundaria a un traumatismo que comprometa el cráneo. Esta lesión focal progresa de zona inflamatoria sin cápsula denominada cerebritis a una colección de pus con una cápsula vascularizada. Entre un 20 a 30% de los casos no tiene diagnóstico etiológico.

La tríada clínica clásica compuesta por fiebre, cefalea y déficit focal se presenta sólo en el 50% de los casos, así mismo en los pacientes inmunocomprometidos la presentación clínica puede ser no característica, por lo cual la sospecha clínica es importante para diagnosticar y manejar oportunamente esta condición.

Los agentes infecciosos están asociados a focos infecciosos, por ejemplo, las infecciones de los senos paranasales se asocian a *Streptococcus sp.*, *Haemophilus sp.*, *Bacteroides sp.* y

Fusobacterium sp., etc.; la Otitis media o mastoiditis se asocia a *Bacteroides sp.*, *Streptococcus sp.*, *Pseudomona sp.*, *Enterobacteriaceae*, etc.; las infecciones odontogénicas se asocian a *Fusobacterium sp.*, *Prevotella sp.*, *Bacteroides sp.*, *Streptococcus sp.*, etc. ; procedimientos neuroquirúrgico o trauma penetrante de cráneo se asocia a *Staphylococcus sp.*, *Enterobacteriaceae*, *Clostridium sp.* y *Pseudomona sp.*

En los pacientes inmunosuprimidos debe considerarse otros agentes infecciosos como las micobacterias, hongos y parásitos en el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, los abscesos por *Toxoplasma gondii* son frecuentes en pacientes con infección por VIH en estado SIDA; en pacientes diabéticos con acidosis metabólica, la Zigomicosis es relativamente frecuente; Nocardiosis es frecuente en pacientes con alteración de la inmunidad celular; los abscesos por hongos se asocia a pacientes inmunosuprimidos, con corticoterapia crónica o que han recibido terapia antibiótica de amplio espectro y los abscesos tuberculosos son comunes en pacientes con Tuberculosis diseminada o procedentes de zonas endémicas de Tuberculosis.

DIAGNÓSTICO

Las neuroimágenes han mejorado el diagnóstico y esto a su vez disminuyó la mortalidad.

La tomografía cerebral muestra una lesión hipodensa con una cápsula captadora de contraste. La resonancia magnética es útil para determinar si nos enfrentamos ante una cerebritis o un absceso cerebral.

Aunque los hemocultivos previos al inicio de terapia antibiótica empírica no tienen adecuada sensibilidad para aislar el agente infeccioso, éste puede ayudarnos como método no invasivo de aislamiento microbiológico. La punción lumbar no es recomendada dado el riesgo de herniación luego del procedimiento.

De enfrentarse ante una lesión cerebral grande y accesible, la biopsia cerebral (idealmente estereotáxica) puede ser realizada. Debe hacerse un adecuado estudio de las muestras obtenidas en este procedimiento (microbiológicos: coloraciones y cultivos para bacterias, hongos, parásitos, micobacterias, etc.; inmunológicos: detección de antígenos y anatomo-patológicos).

MANEJO INICIAL

Al igual que en la meningitis bacteriana aguda, de existir una sospecha alta de absceso cerebral, el primer paso es determinar la estabilidad hemodinámica y neurológica del paciente para luego decidir su admisión a una Unidad de Cuidados intensivos.

Luego se debe determinar si nos enfrentamos a un absceso cerebral único o múltiple, así como el foco infeccioso relacionado al absceso cerebral.

- Absceso cerebral único: generalmente están relacionados a focos infecciosos contiguos como sinusitis, otitis media, mastoiditis, abscesos odontogénicos, infección pots-

procedimiento neuroquirúrgico recientes. Así como antecedentes de traumatismo de cráneo penetrante.

- Abscesos cerebrales múltiples: generalmente están relacionados a diseminación hematógena de focos infecciosos distantes como pulmonar (absceso pulmonar, bronquiectasias, empiema, etc.), endocarditis (generalmente condiciona microabscesos cerebrales) y bacteriemias con o sin foco. Otros factores de riesgo para el desarrollo de abscesos cerebrales por diseminación hematógena son los estados de inmunosupresión (diabetes, cáncer, quimioterapia, VIH, etc.) y la exposición a áreas tropicales (*Equinococcus sp*, *B mandrilaris*, *Paragonimus sp*, *T. solium*).

Ante un paciente con absceso cerebral único, la terapia antibiótica empírica recomendada es la combinación de una cefalosporina de tercera generación - como ceftriaxona o cefotaxima más - metronidazol.

Ante un paciente con abscesos cerebrales múltiples, idealmente se debe considerar la flora probable según el foco infeccioso distante. Empíricamente se puede iniciar terapia antibiótica similar al del absceso cerebral único hasta obtener los resultados de los cultivos.

Tanto en los abscesos únicos y múltiples, se debe considerar lo siguiente:

- En pacientes hospitalizados, *Pseudomona aeruginosa* es uno de los agentes infecciosos probable, por lo tanto la terapia antibiótica empírica a iniciar sería la combinación de ceftazidime o cefepime más metronidazol.

- En pacientes con sospecha de abscesos cerebral criptogénico, es decir no se determina ningún factor asociado ni se aísla germen, se debe valorar la adición de terapia empírica para *S. aureus* (metecilino sensible o metecilino resistente) al régimen antibiótico iniciado.

- En los pacientes con inmunosupresión no VIH como diabetes, cáncer, quimioterapia, uso crónico de corticoides entre otros, se debe considerar terapia antibiótica empírica contra *L. monocytogenes*.

- En los pacientes con VIH en estadio SIDA, se debe iniciar terapia antimicrobiana empírica contra *Toxoplasma gondii* con la combinación de pirimetamina más sulfadiazina en conjunto con ácido fólico. Alternativamente se puede utilizar cotrimoxazol.

La terapia antimicrobiana debe administrarse al menos 4 semanas. El drenaje quirúrgico debe plantearse en aquellos abscesos mayores de 3 cm, evidencia de gas, lesiones situadas en fosa posterior, lesiones periventriculares, no mejoría clínica y/o imagenológica o presencia de hipertensión endocraneana.

Para controlar complicaciones como la hipertensión endocraneana se emplea los corticoides y manitol. Así mismo, se recomienda el uso de fenitoína con la finalidad de prevenir convulsiones. El seguimiento clínico y las neuroimágenes son útiles para el

control de la evolución.

De otro lado, si durante el tratamiento se presenta un nuevo episodio de cefalea o signos meníngeos debe considerarse una ventriculitis por la posible ruptura del absceso en los ventrículos cerebrales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leis JA, Gold WL. Five things to know about...Acute bacterial meningitis in adults. CMAJ. 2012;184: 1060.
2. Bamberger DM. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis. Am Fam Physician. 2010; 82:1491-8.
3. Olaf Hoffman and Joerg R. Weber. Pathophysiology and treatment of bacterial meningitis. Ther Adv Neurol Disord. 2009; 2: 401-412.
4. Beckham JD, Tyler KL; IDSA. Initial management of acute bacterial meningitis in adults: summary of IDSA guidelines. Rev Neurol Dis. 2006; 3:57-60.
5. Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, Prasad K, van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 8:CD004405.
6. Muzumdar D, Jhawar S, Goel A. Brain abscess: an overview. Int J Sur. 2011,9. 136-144.
7. Moorthy RK, Rajshekhar V. Management of brain abscess: an overview. Neurosurg Focus. 2008;24:E3.

NUEVOS ANTIBIÓTICOS

José Castro Danos, Martín Rodríguez del Castillo

USO APROPIADO DE ANTIBIÓTICOS

Los criterios para la selección óptima de antibióticos en un paciente específico incluyen los siguientes: eficacia, riesgo de efectos adversos, contraindicaciones, costo, acceso a éstos, y condición clínica del paciente. Una de las consecuencias del uso inapropiado de antibióticos es el desarrollo de resistencias. Este fenómeno de resistencia a los antibióticos ha llegado a ser tan generalizado que es un problema que compromete el tratamiento de todas las enfermedades infecciosas y está presente a nivel mundial. Aún más, la resistencia múltiple (que se origina en la acumulación de varios genes individuales portadores de resistencia en un patógeno individual) está resultando ser lo común, más que la excepción en infecciones causadas por gérmenes, tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, algunas cepas de *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiela sp.* Un fenómeno similar ha ocurrido también en hongos, parásitos y virus.

La resistencia a antibióticos empieza localmente y su futura propagación, a otros hospitales, ciudades o países, ha estado determinada tradicionalmente por varios factores. Por ello existe la necesidad urgente de desarrollar un sistema de monitoreo de resistencia a antibióticos a una escala global. El costo del tratamiento de pacientes infectados con bacterias resistentes hace que los gastos del cuidado médico general se incrementen en forma importante. Entre las principales medidas necesarias para luchar contra la propagación de la resistencia están las siguientes: campañas de educación pública y profesional para evitar el uso inapropiado de antibióticos (por ejemplo en individuos con infecciones virales respiratorias), instrucción al personal de salud acerca de la duración óptima de la terapia antibiótica, educación en medidas de control sanitario estrictas e incremento de la investigación básica y epidemiológica contra la lucha a la resistencia antimicrobiana.

El progreso de la Medicina ha incrementado el número de pacientes susceptibles a infecciones, tales como pacientes que reciben transplantes, quimioterapia o enfermos crónicos que reciben tratamiento inmunosupresor o que están expuestos a hospitales y clínicas repetidamente, donde son colonizados por organismos difíciles de tratar. Todos ellos tienen mayor riesgo de sufrir infecciones serias o producidas por gérmenes que antiguamente eran considerados no virulentos y que pueden no responder a tratamientos convencionales.

NUEVOS ANTIBIÓTICOS

I. Carbapenos

Los carbapenos son una clase de antibióticos β - lactámicos que se diferencian de las penicilinas por la sustitución de un átomo de carbono por uno de sulfuro y la adición de un doble enlace en el anillo de 5 carbonos del núcleo de penicilina. Los antibióticos en esta clase se derivan de la thienamicina, que un producto natural del organismo *Streptomyces cattleya*. Los carbapenos disponibles en Estados Unidos de Norteamérica son: imipenem (1985), meropenem (1996), ertapenem (2001) y doripenem (2007).

- Imipenem (Primaxin®)

Es inactivado por una enzima del borde del túbulo renal (deshidropetidasa I). Eso disminuye considerablemente los niveles urinarios del Imipenem y conlleva la producción de un metabolito potencialmente nefrotóxico. Esta deshidropetidasa I se inhibe con la coadministración del medicamento llamado cilastatin, que tiene propiedades farmacológicas similares al imipenem, pero carece de actividad antimicrobiana. El nombre comercial de la combinación (imipenem + cilastatin) es Primaxin (Merck), y se entiende que la dosis prescrita se refiere solo a la cantidad de imipenem administrada. En el producto, las cantidades de imipenem y cilastatin son iguales en peso. Un efecto adverso serio es el desarrollo de convulsiones.

Imipenem es activo contra la mayoría de los patógenos Gram positivos aeróbicos (*Staphylococcus* susceptible a meticilina, Neumococo y *Streptococo*).

A diferencia de las cefalosporinas, tiene actividad contra *Listeria*, *Rhodococcus equi* y los Enterococos que son susceptibles a ampicilina. *Staphylococcus* resistentes a meticilina, Enterococo resistente a vancomicina (que generalmente es resistente a ampicilina también) y el grupo de *Corynebacterium* grupo JK son resistentes a imipenem y otros carbapenos.

Muchos gérmenes aeróbicos Gram negativos son susceptibles a imipenem; incluyendo: especies de *Neisseria*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Enterobacteriaceae* y la mayoría de cepas de *Pseudomonas*. Imipenem es activo también contra casi todos los gérmenes anaerobios Gram positivos y Gram negativos.

- Doripenem (Doribax®)

Fue aprobado en Estados Unidos en el 2007. Es un carbapeno con espectro de actividad similar a imipenem y meropenem, que *in vitro* tiene una actividad mayor contra Gram negativos pero clínicamente ofrece resultados similares. A diferencia de imipenem, meropenem parece menos probable que cualquier otro agente β - lactámico para inducir convulsiones.

- Ertapenem (Invanz®)

Es un carbapeno con un espectro de actividad más restringido que doripenem, imipenem o meropenem, pero tiene una vida media más larga, lo que facilita la administración una vez

al día. No tiene actividad contra *Enterococo*, *Pseudomonas* o *Acinetobacter*; haciéndolo más apropiado para infecciones severas adquiridas en la comunidad y no en centros nosocomiales. Es utilizado en infecciones intraabdominales o Pie diabético infectado si los organismos involucrados son susceptibles.

- Meropenem (Merem®)

Fue aprobado en Estados Unidos en 1996. Este antibiótico no es hidrolizado por la deshidropeptidasa I y por lo tanto no necesita la coadministración de cilastatin. En general, en comparación con imipenem, meropenem es ligeramente menos activo contra gérmenes aeróbios Gram positivos *in vitro* pero la actividad clínica es similar.

II. Cefalosporinas

- Ceftarolina (Teflaro®)

Ceftarolina es un nuevo antibiótico en la clase de las cefalosporinas que fue aprobado en el año 2010. Ceftarolina es una cefalosporina de quinta generación, con actividad contra una variedad de gérmenes Gram positivos y Gram negativos. De los mecanismos de resistencia a β -lactámicos, es el desarrollo de mutaciones en el receptor de penicilina en la pared celular bacteriana (*penicillin binding proteins* o PBP, visto con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) el que impide la unión del β -lactámico a su sitio de acción. Ceftarolina se diferencia de otros β -lactámicos por la capacidad que tiene de unirse al PBP incluso en organismos que tienen mutaciones que causan este mecanismo de resistencia. Tiene actividad contra *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* y también contra *Staphylococcus aureus* incluyendo el resistente a meticilina y a vancomicina, siendo el único agente β -lactámico aprobado con actividad contra este patógeno. La actividad contra Gram negativos es similar a la vista con ceftriaxona, no posee actividad significativa contra *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* y muchos anaerobios. Ceftarolina ha sido aprobada para uso endovenoso por la FDA, para uso en infecciones complicadas de piel y tejidos blandos y en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. La tasa de efectos adversos ha sido similar a los agentes con los que se le comparó en los estudios de fase III (vancomicina, aztreonam o ceftriaxona), siendo los más comunes diarrea, náusea y cefalea. Debido a la aprobación reciente, no se cuenta con una gran experiencia clínica con este agente, por lo que su rol en infecciones severas todavía no se ha determinado, pero es una opción más en el manejo de pacientes con infecciones por gérmenes susceptibles a este agente.

III. Fluoroquinolonas

Las quinolonas son una clase de antibióticos sintéticos cuyo desarrollo permitió el tratamiento de algunas infecciones difíciles de manejar y también ofreció una opción terapéutica interesante para infecciones por Gram negativos, infecciones urinarias y respiratorias. Así mismo, en años recientes se han utilizado en el tratamiento de la Tuberculosis multidrogo resistente. Las quinolonas son los únicos antibióticos que inactivan a las topoisomerasas bacterianas. Hay 4 topoisomerasas descritas (I a IV), pero las quinolonas inactivan sólo la II (esta topoisomerasa es llamada girasa) y IV.

La complejidad de la interacción entre las quinolonas y las topoisomerasas es la base de diferente espectro antibacteriano entre las diversas quinolonas y también es la base de la selección de los diferentes perfiles de resistencia. Por ejemplo, la actividad de las quinolonas contra bacterias Gram positivas, como *Staphylococcus aureus*, ocurre principalmente por el bloqueo de la topoisomerasa IV. Contrariamente, la actividad de las quinolonas contra bacterias Gram negativas resulta principalmente como consecuencia de la inhibición de la girasa. Asimismo, debido a que las mutaciones en los genes que codifican las subunidades de topoisomerasa IV (ParC, ParE) y la girasa (*gyrA/gyrB*) varían entre especies, los patrones de resistencia a las quinolonas varían similarmente.

Por simplicidad, las quinolonas han sido agrupadas en generaciones y basado en ello se pueden hacer ciertas generalizaciones: La primera generación (ácido nalidíxico) presenta básicamente un espectro limitado contra bacteria aeróbicas Gram negativas. La segunda generación (ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina) consta de medicamentos que tienen actividad contra un mayor espectro de bacterias. Las fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación muestran progresivamente más actividad contra bacterias Gram positivas, anaerobios y bacterias "atípicas". Algunas fluoroquinolonas tienen actividad contra micobacterias atípicas y Tuberculosis.

- Gemifloxacina

Es una nueva fluoroquinolona de cuarta generación que tiene alta afinidad por la topoisomerasa IV. Por lo que tiene potente actividad contra la mayoría de las bacterias Gram positivas, particularmente *Streptococcus pneumoniae*; gemifloxacina es mucho más activo que ciprofloxacina y 4 a 8 veces más activo *in vitro* que moxifloxacina contra ese patógeno. Adicionalmente, gemifloxacina tiene excelente actividad contra *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* y no lo afecta la producción de β -lactamasas. Es también dos veces más activo que ciprofloxacina contra la mayoría de Enterobacterias. Finalmente, los patógenos respiratorios "atípicos" (*Legionella*, *Mycoplasma* y *Chlamydomphila*) son altamente susceptibles a gemifloxacina. Como con otras fluoroquinolonas pueden causar prolongación del segmento QT, tendinopatía, rash (en el caso de gemifloxacina más frecuente en mujeres), entre otros efectos adversos.

4. Estreptograminas

- Dalfopristin y quinupristin (Sinercid®)

Las estreptograminas son una familia de compuestos aislados de *Streptomyces pristinaespiralis*, dalfopristin y quinupristin son compuestos semisintéticos de estreptogramina B y A respectivamente, y se combinan en una proporción de 30:70 en el antibiótico Sinercid. Aunque los componentes individuales son primariamente bacteriostáticos, la combinación es frecuentemente bactericida, es más potente y puede ser activo aún cuando haya resistencia a uno de los componentes. Se piensa que el sinergismo entre estos dos compuestos se debe al cambio conformacional del ribosoma bacteriano después de su unión a dalfopristin. *Staphylococcus aureus* (incluyendo cepas resistentes a meticilina) y *Staphylococcus coagulasa* negativo son usualmente susceptibles a este antibiótico. También, casi todas las cepas de *Enterococcus faecium* (incluyendo los resistentes a vancomicina) son susceptibles, a diferencia de las cepas de

Enterococcus faecalis, que son resistentes. Se ha determinado que la resistencia intrínseca de *Enterococcus faecalis* a este antibiótico se debe a la presencia de una bomba que expulsa el antibiótico fuera de la bacteria. Hay resistencia cruzada entre la estreptogramina B y macrólidos, como la eritromicina.

En Estados Unidos se aprobó el uso de este antibiótico para el tratamiento de infecciones severas causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina con bacteremia y para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos causadas por Estreptococo o *Staphylococcus aureus*. Este antibiótico interfiere significativamente con el metabolismo del citocromo P450 (3A4), lo que significa que hay varias interacciones potenciales posibles con otros medicamentos. Se recomienda su infusión por una vena central ya que produce inflamación significativa en las venas periféricas. Un número variable de pacientes reportan mialgias y/o artralgiyas que pueden llegar a ser severas. Debido a la dificultad de administración, efectos adversos e interacciones medicamentosas, este antibiótico es generalmente usado sólo en situaciones complicadas en pacientes infectados con organismos resistentes a otros agentes.

5. Oxazolidinonas

- Linezolid (Zyvox®)

Linezolid es el primer agente de una nueva clase de antibióticos, llamada oxazolidinonas. Este antibiótico inhibe la síntesis proteica bacteriana mediante la prevención de la formación del complejo ribosomal 70S, que es el primer paso del proceso de traslación proteica bacteriana. Al ser un inhibidor de la síntesis proteica, linezolid también inhibe la producción de factores de virulencia y toxinas. Este antibiótico es activo contra la mayoría de los patógenos Gram positivos. Tiene actividad contra: *Enterococcus faecium* resistentes a vancomicina, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis* (cepas susceptibles a penicilina), *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pyogenes*. No tiene resistencia cruzada con los antibióticos debido a su novedoso mecanismo de acción. Sin embargo, probablemente su característica principal es la alta biodisponibilidad incluso después de la administración oral, lo cual permite el uso endovenoso u oral según sea apropiado. Además parece penetrar bien en el líquido cefalorraquídeo.

Los principales efectos colaterales de linezolid son anemia y trombocitopenia, que pueden aparecer tan temprano como 2 semanas después de la iniciación de la terapia, por lo que se recomienda monitorear las plaquetas cada semana. Otros efectos colaterales menos frecuentes son neuropatía y acidosis láctica y raramente neuritis óptica. El síndrome serotoninérgico es un problema de toxicidad muy serio que puede aparecer con la coadministración de otras sustancias con actividad serotoninérgica como antidepresivos. Al iniciar linezolid el médico debe evaluar el riesgo de desarrollar este síndrome si el paciente está recibiendo otras sustancias serotoninérgicas. En el 2007, la FDA emitió una alerta de seguridad reportando que el uso de linezolid parece estar asociado a una mortalidad mayor en pacientes seriamente enfermos con infecciones de catéteres endovenosos por organismos Gram negativos.

6. Lipopéptidos

- Daptomicina (Cubicin®)

Daptomicina es un lipopéptido cíclico con actividad bactericida rápida que depende de su concentración y actúa mediante la despolarización de la membrana de las bacterias. Este medicamento es activo contra una gran cantidad de organismos Gram positivos, incluyendo aquellos resistentes a meticilina, linezolid y vancomicina; pero no es activo contra anaerobios. *In vitro* muestra una baja tasa de desarrollo espontáneo de resistencia. El 90% se une a las proteínas y se administra en una dosis de 4 a 6 mg/kg, IV, una vez al día. No está indicado para infecciones pulmonares porque este medicamento es inactivado por el surfactante pulmonar y en estudios de pacientes con infecciones respiratorias mostró inferioridad comparado a otros agentes. Se ha reportado el desarrollo de resistencia en estudios clínicos, particularmente en Estafilococo y Enterococo. Un efecto colateral a tener en cuenta es la miopatía esquelética, aunque ocurre infrecuentemente. Todos los pacientes que reciben daptomicina deben ser monitoreados para ver si desarrollan miopatías (sintomática y con niveles semanales de Creatin fosfokinasa, CPK); pero si el incremento de CPK es de más de 10 veces sobre el valor normal, el tratamiento con daptomicina debería ser detenido aún sin la presencia de síntomas.

7. Glicilciclinas

- Tigeciclina (Tygacil®)

Tigeciclina es el primer antibiótico de una nueva clase las glicilciclinas. Es una modificación de la minociclina al que se le ha agregado una cadena lateral, lo que le confiere un mayor espectro de actividad contra gérmenes productores de β -lactamasas de espectro extendido así como también actividad contra *Staphylococcus* resistentes a meticilina. Además, tigeciclina tiene actividad contra patógenos Gram positivos, Gram negativos, anaerobios y patógenos atípicos, como por ejemplo: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, la mayoría de *Enterobacteriaceae* y *Bacteroides fragilis*. Todo lo anterior significa que es uno de los antibióticos de mayor espectro de los actualmente disponibles. Sin embargo, no tiene actividad contra *Pseudomona aeruginosa* y tiene poca actividad contra *Proteus mirabilis*. Es interesante resaltar, que tigeciclina no es inactivada por la mayoría de los mecanismos conocidos que confieren resistencia a otras clases de antibióticos, como a los β -lactámicos y fluoroquinolonas. La aprobación inicial en el 2005 en los Estados Unidos de este antibiótico fue para su uso en infecciones complicadas de tejidos blandos, infecciones intraabdominales y neumonía adquirida en la comunidad. En Septiembre del 2010 la FDA emitió una alerta de seguridad anunciando que el uso de tigeciclina parece estar asociado a una mortalidad mayor en comparación a otros agentes, en particular en pacientes con infecciones intrahospitalarias. Desde los estudios iniciales ha sido claro que los efectos colaterales más comunes son náusea y vómitos relacionados a la dosis administrada.

RESUMEN

El tratamiento con antibióticos ha evolucionado durante los últimos decenios y se ha aprendido mucho sobre la aplicación óptima de la terapia antimicrobiana en las enfermedades infecciosas. Nuestra comprensión y la experiencia nos ha llevado de la

noción simple de que el antibiótico de elección es aquel al cual el microbio es sensible a conceptos más modernos en los que la selección de agentes antimicrobianos se basa en otros conceptos adicionales como las interacciones medicamentosas, características farmaco cinéticas y dinámicas, efectos colaterales, duración óptima, farmacogenética, etc.

Los antibióticos descritos en este artículo representan medicamentos nuevos, poderosos y eficaces usados para el tratamiento de infecciones serias. Sus beneficios deben ser equilibrados en contra de sus efectos secundarios, interacciones y el potencial desarrollo de resistencia. Que su efectividad sea prolongada a través del tiempo va a depender en gran parte del uso prudente y juicioso de los clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polk R. Optimal use of modern antibiotics: emerging trends. *Clin Infect Dis* 1999; 29:264-74.
2. Levy S, O'Brien T. Global antimicrobial resistance alerts and implications. *Clin Infec Dis* 2005; 41 (Suppl 4) S219-S220.
3. Virk A, Steckleberg J. Clinical aspects of antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:200-214.
4. Thompson R, Wright. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:995-1006.
5. Deaney N B, Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *J. Antimic Chemotherapy*. 1996; 37 (5): 975-986.
6. Fabian TC, File TM Jr, Embil JM, et al. Meropenem versus imipenem-cilastatin fo the treatment o hospitalized patients with complicated skind and skin structure infections: results of a multicenter, randomized, double-blind comparative study. *Surg Infec* 2005;6(2;3):269-282.
7. Shah O, and Isaacs R. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J. Antimic Chemotherapy* 2003;52:538-542.
8. Walker R. The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:1030-1037.
9. Wilson R. Langan C, Ball P, et al. The Gemifloxacin 207 Clinical Study Group. Oral gemifloxacin once daily for 5 days compared with sequential therapy with i.v. ceftriaxone/oral cefuroxime (maximum of 10 days) in the treatment of hospitalized patients with acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2003; 97: 242-9.
10. Bartlett Jg, Breiman RF, Mandell LA, File T, et al. Community acquired pneumonia in adults; guidelines for management. *Clin Infec Dis* 2000; 31:347-82.
11. File T, Shelemmer B, Garau J, Cupo M, Young C and the 049 Clinical Study Group. Efficacy and safety of gemifloxacin in the treatment of community acquired pneumonia: a randomized, double-blind comparison with trovafloxacin. *J. Antimic Chemother* 2001; 48, 67-74.
12. Goodman JJ, Martin SIM. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8:149-156.

NOVEDADES TERAPÉUTICAS EN TUBERCULOSIS

Carlos Seas Ramos

Tuberculosis (TBC) es muy probablemente la enfermedad infecciosa más importante en la historia de la humanidad y en la que varios importantes hitos en la historia de la Medicina han ocurrido. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que para el 2010, un tercio de la población mundial estaba infectada, cerca de 10 millones de casos nuevos ocurrían en ese mismo año y aproximadamente 2 millones de casos fallecían. Pese a que la terapia antibiótica efectiva está disponible desde hace más de 40 años, es capaz de curar cerca de 92% de los pacientes no previamente tratados que terminan la terapia bajo la modalidad de observación directa (DOT) y que son infectados por cepas sensibles a los fármacos de primera línea, muchos pacientes fallecen. Factores sociales, políticos y de administración de salud pública son responsables de este fenómeno. Más recientemente, la epidemia de infección VIH ha sido el catalizador de una explosión de TBC en todo el mundo, especialmente en los países más pobres del sub Sahara africano.

¿Por qué es necesario cambiar la terapia actual?

La terapia anti TBC que usamos actualmente para pacientes nunca antes tratados tiene más de 40 años de antigüedad y no se ha modificado pese a que se han desarrollado recientemente significativos avances en el entendimiento de la enfermedad y nuevas modalidades diagnósticas. Varios problemas han sido identificados con el régimen de 6 meses de duración que incluye 2 meses de terapia intensiva con isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E), seguidos de 4 meses de H y R al menos tres veces por semana (2HREZ/4HR), de preferencia en forma diaria. La duración del tratamiento es un obstáculo para el cumplimiento, aún en países que usan DOT, por ejemplo datos recientes del distrito de San Juan de Lurigancho (SJL) indican que cerca de 11% de pacientes abandonan este régimen. Las reacciones adversas a los medicamentos no son infrecuentes, éstas incluyen entre otras hepatitis por HZR y reacciones de hipersensibilidad a HR que son de difícil manejo y están asociadas a peor pronóstico especialmente en pacientes con enfermedad avanzada. Interacciones medicamentosas, sobre todo de R con numerosos fármacos, especialmente con inhibidores de la proteasa del VIH, limitan su uso en ciertas poblaciones de pacientes.

Estudios en modelos animales indican que la actividad esterilizadora (medida por la capacidad de negativizar los cultivos al segundo mes de tratamiento) no sería la esperada con las dosis actuales de R; adicionalmente, el antagonismo entre E y HRZ y entre H y RZ ha sido documentado. Cifras crecientes de resistencia a H, multi-drogo resistencia (MDR) y resistencia extrema (XDR) complican el uso de este régimen. La dificultad en detectar a estos pacientes infectados con cepas resistentes investigando por factores de riesgo,

complica más el tema de selección apropiada de tratamiento. Por todas estas razones, mejores fármacos que permitan tener nuevos regímenes son urgentemente necesarios. Estos nuevos fármacos y regímenes deberían cumplir los siguientes requisitos ideales: selección basada en propiedades farmacocinéticas óptimas, insuperable actividad bactericida temprana y esterilizadora, no antagonismo, buen perfil de seguridad, no metabolismo por citocromos, uso de menor número de fármacos posible por el menor tiempo posible (de preferencia 2 meses) y finalmente actividad contra cepas MDR. Tal régimen no existe al momento pero importantes avances se han hecho en este campo.

Nueva terapias para TBC

	Fase 1	Fase 2	Fase 3
Fármacos existentes, desarrollados o recuperados		Rifapentina Linezolid	Gatifloxacina Moxifloxacina
Nuevos fármacos desarrollados anti-TBC	SQ-109 PNU-100480 AZD-5847	TMC-207 OPC-67683 PA-824	

Dos cambios en los regímenes existentes merecen un corto comentario. La eliminación en el Perú del régimen II (8 meses de tratamiento), recomendado por OMS para re-tratamientos en el 2010, ha sido muy acertada. Una evaluación reciente de 124 pacientes tratados con este régimen en SJL comparados contra 1147 tratados con el régimen I mostró que el régimen II era menos efectivo (cura de 67% vs 77%) en un área con prevalencia de MDR de 5% y de resistencia a estreptomycin de 21%. Datos de un estudio recientemente publicado muestran que extender la primera fase del régimen I de 2 a 3 meses en pacientes que persisten con el esputo positivo al final del segundo mes tuvo un beneficio marginal en reducir las recaídas (3.3% vs. 1.4%) pero no tuvo efecto sobre los fracasos (10.2% vs. 9.7%). La OMS no recomienda extender la primera fase del régimen I.

NUEVOS FÁRMACOS ANTI-TBC

Los nuevos fármacos anti-TBC se dividen en dos grupos: los de modificaciones de fármacos existentes o incorporación de medicamentos ya existentes en uso para otras infecciones y los verdaderos nuevos fármacos. Los nuevos fármacos anti-TBC.

- Rifamicinas

R es la única rifamicina usada actualmente para el tratamiento de TBC, tiene propiedades esterilizadoras y es considerada esencial. La dosis actual sin embargo no sería la ideal, existe evidencia que indica que debido a su actividad esterilizadora dosis dependiente, dosis mayores a 900 mg/día, serían más beneficiosas sin producir mayor toxicidad que la observada actualmente; ya hay estudios que están siendo conducidos para evaluar esta posibilidad. Rifapentina (P) es una rifamicina con vida media más larga que R lo que permitiría acortar la duración del tratamiento. Estudios previos han mostrado resultados contradictorios, con cifras mayores de recaídas comparadas contra R. El estudio 29 del

TBC *Trial Consortium* (TBTC) evaluó comparativamente la negativización del cultivo al segundo mes de R vs. P, ambos a la dosis de 10 mg/kg/d. Los resultados presentados en resúmenes de congresos no mostraron diferencia, la misma que podría ser atribuida a dosis insuficiente de P (el estudio 29x en curso actualmente evalúa dosis mayores, 15 y 20 mg/kg) y a su suministro sin alimentos (la biodisponibilidad de P aumenta con alimentos). Más estudios son necesarios para evaluar el rol de rifamicinas.

- Fluoroquinolonas

Dos fluoroquinolonas están siendo evaluadas recientemente, moxifloxacina (M) y gatifloxacina (G) por su potencial de acortar la duración del tratamiento. Estudios en fase IIb han mostrado resultados contradictorios, pero han permitido avanzar a fase III. Tres estudios están siendo conducidos: REMox TB es un estudio de 2 brazos con M comparativos contra el régimen I, los brazos con M son de 4 meses (2MRHZ/2MR Y 2MRZE/2MR) en los que M reemplaza a E en un brazo y a H en el otro; RIFAQUIN es un estudio con 2MERZ (M reemplaza a H) seguido de 2MP₂ (P bisemanal a 900mg) ó 4 MP₁ (P una vez a la semana a 1200 mg) vs. el régimen I; y OFLOTUB que evalúa un régimen de 4 meses con G (2GHRZ/2GHR) vs. el régimen I.

Las fluoroquinolonas tienen la ventaja potencial de combinarse con otros fármacos nuevos y de acortar la duración de tratamiento, pero resistencia y efectos adversos (disglucemia con G y prolongación del intervalo QT con M) son sus principales desventajas.

- Diarilquinolina (TMC 207-Bedaquilina)

Este es un fármaco completamente nuevo, es bactericida especialmente sobre bacterias persistentes y actúa inhibiendo la síntesis de ATP, es metabolizado por citocromos (lo que representa una desventaja especialmente si se combina con R o P y con algunos medicamentos contra VIH, especialmente inhibidores de la proteasa) y tiene vida media larga.

Un estudio en fase II evaluó la negativización de cultivos a las 8 semanas de tratamiento comparado contra placebo de un régimen con TMC-207 añadido a la terapia estándar en pacientes con MDR, los resultados mostraron superioridad (48% vs. 9%). Este fármaco podría acortar la duración del tratamiento y es especialmente útil en MDR y potencialmente en XDR.

- Nitroimidazoles

Son bactericidas, concentración dependiente, actúan a través de la inhibición de la síntesis de ácido micólico, son pro-drogas pero no son metabolizados por citocromos, tienen la mayor actividad *in-vitro* (CIM de 0,015-0,53 µg/ml), no muestran resistencia cruzada con otros fármacos y son igualmente esterilizadores que R en modelos animales. Dos compuestos han avanzado en estudios en fase I y II; PA 824 y OPC-67683 (Delamanid), este último es incluso más potente que PA 824. Un estudio conducido en pacientes con TB-

MDR, siguiendo el mismo diseño que el estudio con TMC-20, mostró mayor negativización de los cultivos con Delamanid.

Más recientemente, se está conduciendo un estudio de investigación con el primer régimen nuevo para TBC diseñado en más de 40 años, este nuevo régimen de tres fármacos usa PA-824 y ZM por solo 2 meses, los resultados son esperados con mucho optimismo, pues por primera vez en décadas se podría tener un régimen de corta duración activo contra TBC drogo sensible y MDR.

TERAPIA PARA INFECCIÓN LATENTE

No se han producido avances en este campo desde hace décadas. Las opciones existentes para pacientes en quienes no se sospecha MDR ó XDR son H por 9 meses y R por 4 meses. Un estudio reciente en áreas de baja a intermedia prevalencia de TBC evaluó la eficacia en prevenir TBC de un régimen de 12 dosis, una vez a la semana de 900mg de H y P comparados contra 9 meses de H, los resultados revelaron superioridad del régimen con HP. El reto consiste en evaluar la eficacia de este régimen en países con alta prevalencia y determinar la seguridad con un mayor número de pacientes.

¿Cuál es el futuro de la terapia para TBC?

Para vencer los obstáculos regulatorios e intereses de la industria farmacéutica, se han creado alianzas estratégicas entre la Academia y organizaciones supra-nacionales sin fines de lucro con la finalidad de participar activamente en todo el proceso de desarrollo de fármacos-regímenes, ejemplos de esto son *TB Alliance*, OFLOTUB, y TBTC (TBC *Trial Consortium* del CDC-USA) entre otros.

El futuro es promisorio, es muy posible que a corto plazo, quizá en menos de una década, se tenga a la mano un régimen nuevo (o varios) que se acerque al régimen más idóneo para la realidad actual. Ese régimen u otros, solo podrán salir a la luz si se rompe el paradigma de evaluar un fármaco a la vez y se prioriza la búsqueda de regímenes más efectivos. Con este nuevo modelo de evaluar regímenes se podría acortar significativamente el tiempo para contar con mejores alternativas a las existentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aung JKM, Declercq E, Ali MA, y col. Extension of the intensive phase reduces relapse but not failure in regimen with rifampin throughout. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;18:455.
2. Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis; past, present and future. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:724.
3. Me Z, Lienhardt C, McIleron H, Nunn AN, Wang X. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet* 2010;376:2100-2019.
4. Steingart KR, Jotblad S, Robsky K, y col. Higher-dose rifampin for the treatment of pulmonary tuberculosis: A systematic review. *Int J tuberc Lung Dis* 2011;15.305.

5. Lauzardo M, Peloquin CA. Antituberculosis therapy for 2012 and beyond. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:511.
6. Diacon AH, Pym A, Grobisch M, y col. The diarylquinoline TMC-207 for multidrug-resistant tuberculosis. *New Eng J Med* 2009;360:2397-2405.
7. Gler MM, Scripconoka V, Sanchez-Garavito E, y col. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *New Eng J Med* 2012;366:2151.
8. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, y col. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *New Eng J Med* 2011;365:11.
9. Sterling TR, Villarino ME, Borisov A, y col. Three months of rifapentine and isoniazide for latent tuberculosis infection. *New Eng J Med* 2011;365:2155.
10. Ginsberg A. The TB Alliance: overcoming challenges to chart the future course of TB drug development. *Future Med Chem* 2011;3:1247-1252.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

Coralith García Apac

La resistencia antimicrobiana genera mayor morbimortalidad así como una elevación en los costos de salud, por lo cual es considerada un problema serio en todo el mundo. Los países en vías de desarrollo en general muestran niveles de resistencia mayores que en países industrializados y a su vez, cuentan con menos recursos para el desarrollo de estrategias para su contención. Por tanto, a pesar de que es un problema global, tiene mayores consecuencias en los países con menos recursos. A continuación, se describirán diferentes aspectos de la resistencia antimicrobiana de algunas bacterias seleccionadas.

Staphylococcus aureus.

Las infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR) ocurren clásicamente en individuos con factores relacionados a los servicios de salud (cirugía previa, hospitalización, cateterismo endovenoso, usuario de diálisis, etc.)¹. La resistencia de *S. aureus* a meticilina ocurre por la adquisición del gen *mecA* el cual codifica una proteína ligadora de penicilinas "alterada" (PBP2a) que no permite la unión con los β -lactámicos. Este gen *mecA* es transportado en un segmento de ADN llamado el cassette cromosomal (SCC*mec*)². El 50% de los *S. aureus* aislados de hemocultivos de varios hospitales de Lima en el periodo 2008-2009 fueron resistentes a meticilina (García *et al.*, datos no publicados). La diseminación de las cepas de SAMR suele ser clonal, lo que también se pudo determinar en este estudio ya que más del 70% de las cepas de SAMR pertenecen al grupo clonal ST-5 y fueron portadoras del SCC*mec* I, que característicamente están presentes en las cepas de SAMR adquiridas en el hospital (AH); estos aislamientos comparten las características moleculares del llamado clon brasileño/cordobés que es el predominante en casi todos los países de Sudamérica³⁻⁶. Por otro lado, desde los 90's se empezaron a describir infecciones por SAMR en grupos de personas sin los factores clásicos antes mencionados empezándose a reconocer como infecciones de SAMR adquiridos en la comunidad (AC) para diferenciarlo de aquellos adquiridos en el hospital. Estas infecciones típicamente comprometen la piel y partes blandas, pero eventualmente pueden producir neumonía y bacteriemia. Posteriormente, la presentación de esta infección se volvió más frecuente en varios países desarrollados de América del Norte y Europa^{7,8}. La mayoría de aislamientos de SAMR-AC en E.E.U.U. pertenecen al tipo de PFGE USA300⁸. En Sudamérica, el primer brote epidémico fue descrito en dos prisiones en Uruguay en el 2003⁹ y posteriormente se han descrito casos en Argentina, Paraguay, Chile, Ecuador, Colombia, Venezuela y Brasil⁹⁻¹⁴. El estudio de Reyes *et al.* determinó que una variante del clon USA300 es la que circula predominantemente por Ecuador, Colombia y Venezuela¹⁴. En el Perú, sólo se han

reportado en la literatura tres casos, los cuales fueron importados de países donde SAMR-AC es emergente¹⁵.

En relación al tratamiento, las infecciones por SAMR-AH son también resistentes a quinolonas, macrólidos y clindamicina, siendo vancomicina el tratamiento de elección. Otros antibióticos como linezolid y daptomicina son considerados como alternativas en algunos escenarios clínicos. Aislamientos de *S. aureus* con susceptibilidad disminuida a vancomicina también han sido descritos, sin embargo, aparentemente esta es una condición todavía infrecuente en países de Latinoamérica¹⁴. En las infecciones purulentas por SAMR-AC, además del drenaje respectivo, se pueden utilizar como terapia por vía oral: clindamicina, cotrimoxazol, tetraciclina (doxiciclina o minociclina) y linezolid. En caso de celulitis no purulenta, en la que se sospeche también de una infección por *Streptococo* β -hemolítico y se intente cubrir ambas opciones, clindamicina sola o cotrimoxazol/tetraciclina asociada a un β -lactámico sería lo indicado. En caso de que el paciente requiera ser hospitalizado, los antimicrobianos que pueden usarse por vía endovenosa son vancomicina, linezolid, clindamicina, daptomicina o telavancina (estos dos últimos no disponibles aún en el Perú)¹⁶.

***Klebsiella* y *Escherichia coli*.**

La resistencia de estas bacterias a cefalosporinas se ha ido incrementando en los últimos años. El principal mecanismo involucrado es la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) que confiere resistencia a las cefalosporinas de primera, segunda y tercera generación así como al aztreonam (monobactámico). La tasa de producción de BLEE por las Enterobacterias en países de Latinoamérica es más alto que en otras regiones del mundo¹⁷⁻¹⁹. Una publicación que evaluó 2841 aislamientos de *K. pneumoniae* de infecciones intraabdominales (2008 - 2009) encontró una resistencia global a ceftriaxona del 26% y determinó que el 22% de aislamientos eran productores de BLEE. La tasa más alta de producción de BLEE fue encontrada en aislamientos provenientes de América Latina (35%), comparado con Europa (20%) y Norte América (10%)¹⁷. Asimismo, otra publicación que incluyó 504 aislamientos de *E. coli* del 2008 sólo de instituciones de América Latina, encontró una tasa de producción de BLEE²⁰. En una publicación reciente, hemos mostrado que la producción de BLEE en *Klebsiella* y *E. coli* aisladas de hemocultivos de nueve hospitales de Lima durante el 2008-2009 fue de 75% y 77%, respectivamente. Ningún aislamiento fue resistente a carbapenem²¹. El tratamiento de elección para infecciones serias por Enterobacterias productoras de BLEE son los carbapenems. A pesar de que ya se han descrito diferentes mecanismos de resistencia contra los carbapenems, en nuestro medio no se han reportado aislamientos de Enterobacterias resistentes a éstos. En infecciones no severas, el uso de quinolonas o aminoglucósidos podrían ser indicados si el aislamiento es sensible a alguno de estos antimicrobianos. Sin embargo, las alternativas terapéuticas son limitadas ya que las Enterobacterias productoras de BLEE tienen generalmente mayores niveles de resistencia a las quinolonas y aminoglucósidos²¹. Si bien las BLEEs son inhibidas *in vitro* por los inhibidores de las β -lactamasas como el ácido clavulánico, la combinación de un β -lactámico con un inhibidor de β -lactamasas no serian de elección para enfermedades serias, ya que la hiperproducción de β -lactamasas y la pérdida de las porinas pueden

provocar una reducción en la actividad de los inhibidores de las β -lactamasas y como consecuencia la falla terapéutica²². Ya que las infecciones del tracto urinario son una de las condiciones más comunes en la consulta ambulatoria, y considerando que *E. coli* es el agente causal más frecuente, es imperativo el desarrollo de investigaciones locales para determinar la tasa de producción de BLEE en las infecciones de tracto urinario.

Pseudomona aeruginosa

Las bacterias no fermentadoras entre las que se encuentran *Pseudomona aeruginosa* y *Acinetobacter sp.* son causa frecuente de infecciones severas adquiridas en el hospital como neumonía asociada al ventilador y bacteremia. *Pseudomona aeruginosa* es intrínsecamente resistente a varios antimicrobianos pero además ha adquirido resistencia a penicilinas anti-pseudomonas, ceftazidime, carbapenems, aminoglucósidos y ciprofloxacina²³. Presenta múltiples mecanismos de resistencia como son: adquisición de β -lactamasas transferibles (con o sin espectro extendido), impermeabilidad de la membrana externa (alteración de la porina OprD) y sobreproducción de las bombas de eflujo MexAB-OprM y MexXY-OprM²⁴. Nosotros analizamos 113 aislamientos de *P. aeruginosa* obtenidos de hemocultivos de varios hospitales de Lima; se encontró que 59% de las cepas eran multidrogorresistentes (MDR), definido como resistente al menos a tres de los siguientes antimicrobianos: ciprofloxacina, imipenem, amikacina y ceftazidime. La resistencia a piperacilina-tazobactam fue de 34,5%²¹. En la práctica clínica hemos observado que cada vez es más frecuente el hallazgo de aislamientos de *P. aeruginosa* resistentes a todos los antimicrobianos anti-pseudomonas disponibles, particularmente en las unidades de cuidados intensivos. Para estas infecciones, actualmente se cuenta solamente con colistina. Este es un fármaco que dejó de usarse por décadas y que ha vuelto a utilizarse en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa* panresistentes²⁵.

***Salmonella* entérica variedad *typhi* y *no-typhi*.**

Salmonella typhi es el agente causal de la fiebre tifoidea mientras que la *Salmonella no-typhi* (SNT) causa diarrea autolimitada en pacientes inmunocompetentes pero puede causar enfermedad invasiva en infantes, malnutridos, ancianos y adultos inmunocomprometidos²⁵. Se define *Salmonella* MDR cuando es resistente a amoxicilina, cotrimoxazol y cloranfenicol. Los mecanismos de resistencia de la *Salmonella* MDR se han adquirido a través de la transferencia de plásmidos, los cuales fácilmente son transferidos entre especies y se diseminan por la continua presión antibiótica ya sea por el consumo de antimicrobianos en humanos así como también por el uso veterinario²⁷. La ciprofloxacina se ha convertido en el tratamiento de elección de la Fiebre tifoidea así como de las infecciones causadas por SNT. Las fluorquinolonas son alternativas eficientes en el tratamiento de estas infecciones en virtud de su actividad intrínseca en la familia *Enterobacteriaceae*, excelente disponibilidad vía oral y buena penetración intracelular. Sin embargo, varios estudios inicialmente en Asia mostraron que las infecciones por *Salmonella typhi* no respondían al tratamiento con ciprofloxacina cuando aparentemente eran susceptibles *in vitro*, a este fenómeno se le llamó "susceptibilidad disminuida a la ciprofloxacina" y se definía cuando el nivel de MIC a ciprofloxacina era mayor a 0,125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ²⁸⁻³⁰. La mayoría de aislamientos con susceptibilidad disminuida a ciprofloxacina

son resistentes al ácido nalidíxico, por lo cual la resistencia a este último puede usarse como predictor de susceptibilidad disminuida a ciprofloxacina (sin embargo también es posible que algunos de estos aislamientos sean sensibles a ácido nalidíxico)³¹. La resistencia a ácido nalidíxico ha sido reportada cada vez con frecuencia más alta en Bangladesh, China, India, Indonesia, Laos, Nepal y Pakistán y varía en rangos de 5-55%. Este mismo fenómeno se ha descrito en la SNT³². Los mecanismos de resistencia a las quinolonas están determinados por la presencia de mutaciones a nivel del sitio blanco de las quinolonas, la DNA girasa (en la región determinante de la resistencia a quinolonas de la subunidad A) y/o de la topoisomerasa IV³². Nosotros analizamos 115 aislamientos de *Salmonella* aisladas de hemocultivos de varios hospitales de Lima entre el 2008-2011. Entre las *S. typhi* (n=46) y *S. no-typhi* (n=69), 33% y 14% fueron resistentes a ácido nalidíxico, respectivamente. Asimismo, la susceptibilidad disminuida a ciprofloxacina fue encontrada en 24% y 13% de las *S. typhi* y *S. no-typhi*, respectivamente³³. Es necesaria la realización de estudios locales que correlacionen los hallazgos de laboratorio con el curso clínico, para determinar la eficacia de la ciprofloxacina en el tratamiento de Fiebre tifoidea e infecciones por SNT.

CONCLUSIONES

La resistencia antimicrobiana es un problema alarmante en hospitales de Lima, particularmente para las infecciones nosocomiales causadas por bacterias Gram-negativas. Es importante el desarrollo de estrategias para contener la resistencia antimicrobiana que deberá incluir programas educativos para el correcto uso de los antimicrobianos así como la implementación de medidas que impidan la transmisión horizontal de bacterias multidrogorresistentes. En relación a las infecciones por SAMR, éstas ocurren principalmente en el ambiente intrahospitalario. Si bien el reporte de SAMR de la comunidad sólo ha ocurrido de forma esporádica, se debe mantener una actitud vigilante a través de los cultivos apropiados de las infecciones purulentas de piel y partes blandas ya que esta entidad ha tenido un comportamiento epidémico en las otras regiones. Finalmente, en el caso de infecciones por *Salmonella typhi* y *no-typhi*, ya que ciprofloxacina sigue siendo el fármaco de primera elección y nuestros resultados preliminares revelan una significativa proporción de aislamientos con disminución de la susceptibilidad a ciprofloxacina, debe mantenerse un continuo monitoreo de la resistencia a éste antimicrobiano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thompson RL, Cabezu I, Wenzel RP. Epidemiology of nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Ann Intern Med*. 1982;97:309-17.
2. Moroney SM, Heller LC, Arbuckle J, Talavera M, Widen RH. Staphylococcal cassette chromosome mec and Panton-Valentine leukocidin characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones. *J Clin Microbiol*. 2007;45:1019-21.
3. Sola C, Gribaudo G, Vindel A, Patrino L, Bocco JL; Córdoba MRSA Collaborative Study Group. Identification of a novel methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemic clone in Córdoba, Argentina, involved in nosocomial infections. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1427-35.

4. Cruz C, Moreno J, Renzoni A, Hidalgo M, Reyes J, Schrenzel J, et al. Tracking methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones in Colombian hospitals over 7 years (1996-2003): Emergence of a new dominant clone. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:457-62.
5. Mejia C, Zurita J, Guzman-Blanco M. Epidemiology and surveillance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. *Brazilian J Infect Dis*. 2010;14(Suppl 2):S79-86.
6. Mayor L, Ortellado J, Menacho C, Lird G, Courtier C, Gardon C, et al. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates collected in Asuncion, Paraguay. *J Clin Microbiol*. 2007;45:2298-300.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Public health dispatch: outbreaks of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections -Los Angeles County, California, 2002-2003. *JAMA*. 2003;289:1377.
8. Moran GJ, Krishnadasan A, Gorwitz RJ, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Talan DA; EMERGENCY ID Net Study Group. Methicillin-resistant *S. aureus* infections among patients in the emergency department. *N Engl J Med*. 2006;355:666-74.
9. Ma XX, Galiana A, Pedreira W, Mowszowicz M, Christophersen I, Machiavello S, Lope L, Benaderet S, Buella F, Vincentino W, Albini M, Bertaux O, Constenla I, Bagnulo H, Llosa L, Ito T, Hiramatsu K. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Uruguay. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:973-6.
10. Gardella N, von Specht M, Cuirolo A, Rosato A, Gutkind G, Mollerach M. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, eastern Argentina. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62(3):343-7.
11. Noriega LM, González P, Hormazábal JC, Pinto C, Canals M, Munita JM, Thompson L, Marcotti A, Pérez J, Ibáñez D, Araya P, Canals C, Vial P. Community acquired infections with methicillin resistant strains of *Staphylococcus aureus*: report of five cases. *Rev Med Chil*. 2008;136(7):885-91.
12. Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, Ezcurra G, Uranga M, Aguirre C, Ensínck G, Kamiya de Macarrein M, Miranda MR, Ciriacci C, Hernández C, Casimir L, Rial MJ, Schenonne N, Ronchi E, Rodríguez Mdel C, Aprile F, De Ricco C, García Saito V, Vrátnica C, Pons L, Ernst A, Morinigo S, Toffoli M, Bosque C, Monzani V, Mónaco A, Pinheiro JL, López Mdel P, Maninno L, Sarkis C. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children: multicenter trial. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106:397-403.
13. Rozenbaum R, Sampaio MG, Batista GS, Garibaldi AM, Terra GM, Souza MJ, Vieira EN, Silva-Carvalho MC, Teixeira LA, Figueiredo AM. The first report in Brazil of severe infection caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Braz J Med Biol Res*. 2009;42:756-60.
14. Reyes J, Rincon S, Diaz L, Panesso D, Contreras GA, Zurita J, et al. Dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 sequence type 8 lineage in Latin America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1861-7.
15. García C, Deplano A, Denis O, León M, Siu H, Chinchá O, et al. Spread of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to Peru. *J Infect*. 2011; 63:482-3.
16. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF; Infectious Diseases Society of America.

Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e18-55.

17. Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, Hackel M, Hoban DJ, Badal RE, Woodford N, Livermore DM. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:3917-21.

18. Sader HS, Jones RN, Andrade-Baiocchi S, Biedenbach DJ; SENTRY Participants Group (Latin America). Four-year evaluation of frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns of bacteria from bloodstream infections in Latin American medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44:273-80.

19. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TA, Satishchandran V, McCarroll K, DiNubile MJ, Chow JW. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:205-10.

20. Villegas MV, Blanco MG, Sifuentes-Osornio J, Rossi F. Increasing prevalence of extended-spectrum-beta-lactamase among Gram-negative bacilli in Latin America--2008 update from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Braz J Infect Dis*. 2011;15:34-9.

21. García C, Horna G, Linares E, Ramírez R, Tapia R, Velásquez J, Medina V, Guevara JM, Urbina M, Espinoza E, Zevallos S, Samalvides F, Jacobs J. High antimicrobial resistance rates in bacteria causing bloodstream infections in Perú. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:520-1.

22. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18:657-86.

23. Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH (1999) Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Intern Med*. 159:1127-32.

24. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002;34:634-640.

25. Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):30.

26. Morpeth SC, Ramadhani HO, Crump JA. Invasive non-Typhi *Salmonella* disease in Africa. *Clin Infect Dis*. 2009;49:606-11.

27. Okeke IN, Aboderin OA, Byarugaba DK, Ojo KK, Opintan JA. Growing problem of multidrug-resistant enteric pathogens in Africa. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1640-6.

28. Threlfall EJ, Skinner JA, Ward LR. Detection of decreased in vitro susceptibility to ciprofloxacin in *Salmonella enterica* serotypes Typhi and Paratyphi A. *J Antimicrob Chemother*. 2001;48:740-1.

29. Wain J, Hoa NT, Chinh NT, Vinh H, Everett MJ, Diep TS, Day NP, Solomon T, White NJ, Piddock LJ, Parry CM. Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Viet Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1404-10.

30. Chau TT, Campbell JI, Galindo CM, Van Minh Hoang N, Diep TS, Nga TT, Van Vinh Chau N, Tuan

PQ, Page AL, Ochiai RL, Schultsz C, Wain J, Bhutta ZA, Parry CM, Bhattacharya SK, Dutta S, Agtini M, Dong B, Honghui Y, Anh DD, Canh do G, Naheed A, Albert MJ, Phetsouvanh R, Newton PN, Basnyat B, Arjyal A, La TT, Rang NN, Phuong le T, Van Be Bay P, von Seidlein L, Dougan G, Clemens JD, Vinh H, Hien TT, Chinh NT, Acosta CJ, Farrar J, Dolecek C. Antimicrobial drug resistance of *Salmonella enterica* serovar Typhi in Asia and molecular mechanism of reduced susceptibility to the fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51:4315-23.

31. Crump JA, Kretsinger K, Gay K, Hoekstra RM, Vugia DJ, Hurd S, Segler SD, Megginson M, Luedeman LJ, Shiferaw B, Hanna SS, Joyce KW, Mintz ED, Angulo FJ; Emerging Infections Program FoodNet and NARMS Working Groups. Clinical response and outcome of infection with *Salmonella enterica* serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States foodnet multicenter retrospective cohort study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:1278-84.

32. Parry CM, Threlfall EJ. Antimicrobial resistance in typhoidal and nontyphoidal *salmonellae*. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:531-8.

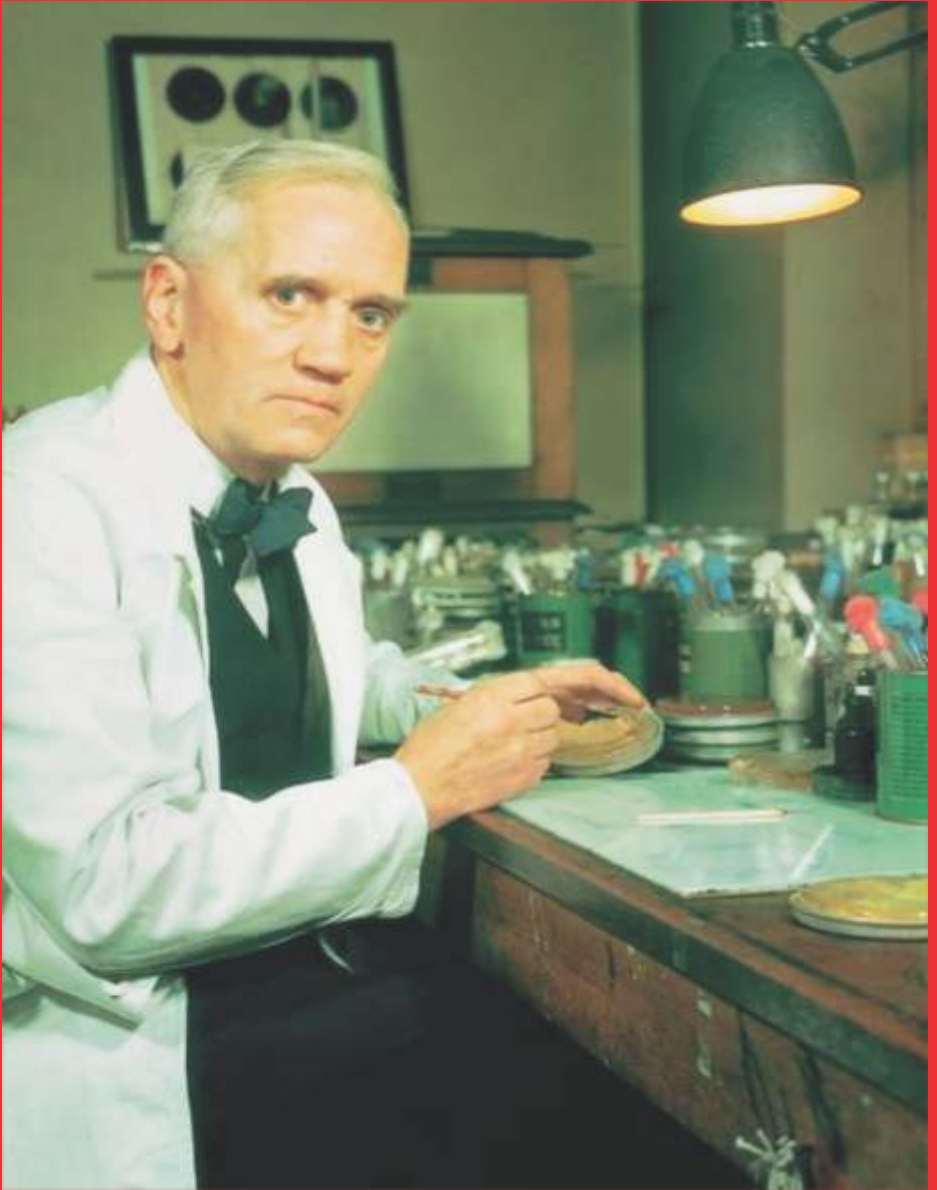
33. García C, Goyoneche G, Astocondor L, Horna G, Linares E, Ramirez R, Palacios A, Velasquez J, Medina V, Urbina M, Guevara J, Zevallos S, Sierra E, Samalvides F, Jacobs J. Decreased fluoroquinolone susceptibility in *Salmonella* Typhi and non-typhoid *Salmonella* isolates from bloodstream infections in Peru. 47th Infectious Diseases Society of America Meeting. Boston, USA. Oct 20-23, 2011 (Poster 203).

Un agradecimiento especial al Dr. Franklin Aldecoa , Director Médico de Merck Peruana S.A. y a la compañía por apoyar la publicación de este libro.

Lima, marzo 2013.

Dr. Ciro Maguiña Vargas

Médico Infectólogo Tropicalista Dermatólogo
Catedrático Principal UP Cayetano Heredia
Ex Decano Nacional del CMP.



Alexander Fleming

