

# La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 2, Nro. 1  
Marzo 2008

micro.infectologia@gmail.com

## EDITORIAL: ¿Quién fue Gram?

*Remo Bergoglio*

pag. 1

## ACTUALIZACIONES

### MENINGOENCEFALITIS BACTERIANA EN PEDIATRÍA: NOVEDADES

*Silvia E. González Ayala*

pag. 2

### BRUCELOSIS EN ARGENTINA 2007

*Jorge C. Wallach y Pablo C. Baldi*

pag. 5

### LA INFECCION Y LA MICROBIOLOGIA EN TERAPIA INTENSIVA

*Carlos Lovesio*

pag. 9

### ¿REQUIEM PARA LA VANCOMICINA?

*José María Casellas*

pag. 19

### REVISTA DE REVISTAS

pag. 24

### ATREVASE A PREGUNTAR

pag. 26

### PROXIMOS CONGRESOS

pag. 26

### PARA IR PENSANDO

pag. 28



# La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

**Volumen 2, Nro. 1**

Marzo 2008

micro.infectologia@gmail.com

Nº de Registro de Propiedad Intelectual 604408

Las opiniones vertidas por los autores  
son de su exclusiva responsabilidad y no  
necesariamente reflejan la de los editores.

## **DIRECTORES**

José María Casellas  
Alicia E. Farinati

## **SECRETARIA DE REDACCIÓN**

Gabriella Tomè

## **COMITÉ DE HONOR**

Remo Bergoglio,  
Hebe Bianchini,  
Pedro Cahn,  
Emilio Cecchini,  
Oscar Fay,  
Carlos Lovesio,  
Francisco Maglio,  
Ricardo Negroni,  
Daniel Stambouljan,

## **COMITÉ ASESOR INTERNACIONAL**

Carlos Amábile Cuevas (Mex.),  
Eugenio Báez (Par.),  
Homero Bagnulo (Uru.),  
Fernando Baquero (Esp.),  
Ana Campuzano de Rolón (Par.),  
Humberto Correa (Uru.),  
Kalil Farhat (Bra.),  
Eduardo Gotuzzo (Per.),  
Manuel Guzmán Blanco (Ven.),  
Raúl Istúriz (Ven.),  
Jaime Labarca (Chl.),  
Carla Odio (CRC),  
David Paterson (EUA),  
Valeria Prado (Chl.),  
Walter Pedreira (Urg.),  
John Quinn (EUA),  
Flávia Rossi (Bra.),  
Xavier Sáez-Llorens (Pan.),  
María Virginia Villegas (Col.).

## **COMITÉ ASESOR NACIONAL**

Marta Altschuller (La Plata),  
Eduardo Argüello (BA),  
Guillermo Benchetrit (BA),  
Jorge Benetucci (BA),  
Carlos Barclay (Bariloche),  
Carlos Bergallo (Córdoba),  
Joaquín Bermejo (Rosario),  
Rosa Bologna (BA),  
Pablo Bonvehí (BA),  
Jorge Calabrese (Tres Arroyos),  
Liliana Calanni (Neuquén),

Liliana Clara (BA),  
Jorge Corral (Mar del Plata),  
Jose Luis Corrales (Corrientes),  
Gustavo Costilla Campero (Tucumán),  
Norma Cudmani (Tucumán),  
Ricardo Durlach (BA),  
Amadeo Esposto (La Plata),  
Angela Famiglietti (BA),  
Fabian Fay (Rosario),  
Luis Flynn (Rosario),  
Angela Gentile (BA),  
Jorge Gentile (Tandil),  
Silvia González Ayala (La Plata),  
Carlos Guardiano (BA),  
Gabriel Gutkind (BA),  
Gabriel Levy Hara (BA),  
Ernesto Jakob (Córdoba),  
Héctor Laplumé (BA),  
Gustavo Lopardo (BA),  
Horacio Lopardo (BA),  
Eduardo López (BA),  
Horacio López (BA),  
María José López Furst (BA),  
Guillermo Lossa (Mar del Plata),  
Diego Maurizi (B. Blanca),  
Emilse Méndez (Sta Fe),  
Federico Nicola (BA),  
Rodolfo Notario (Rosario),  
Hugo Paganini (BA),  
Manuel Pizarro (Jujuy),  
Mirta Quinteros (BA),  
Guillermo Rey Kelly (BA),  
Raúl Ruvinsky (BA),  
Jorge San Juan (BA),  
Jorgelina Smayevsky (BA),  
Rolando Soloaga (BA),  
Emma Sutich (Rosario),  
Miguel Tregnaghi (Córdoba),  
Walter Vasen (BA),  
Marta Vergara (Posadas),  
Mario Vilaró (Córdoba).





En este número del segundo volumen de La Gaceta tenemos, tanto los Directores, los miembros del Comité Editorial así como los patrocinadores, el honor de haber recibido un aporte del Profesor Emérito Dr. Remo Bergoglio, un prócer de la Infectología Argentina y además altamente respetuoso de los Bacteriólogos Clínicos.

Vaya en esta pequeña nota que redactó Don Remo (como nos gusta llamarlo) nuestro respeto y afecto.

Gracias Don Remo!

### ¿Quién fue Gram?

Remo M. Bergoglio

El vocabulario profesional de infectología y microbiología incluye la palabra gram positivo o gram negativo repetidamente, aún en un mismo día.

Pero, quién fue Gram, cuyo apellido, repica de modo insistente en el trabajo de cada día? Recordemos: el nombre completo es Hans Cristian Joachim Gram, fue un médico dinamarqués (1853-1938) que estudió con una pasantía en el laboratorio de Fried Lander.

En 1883 en una carta enviada a su maestro en Bacteriología, Carl Julius Salomonsen, anuncia el descubrimiento de su método de coloración y en una de sus cartas dice *"Famoso Método de Coloración que marcará Época"*. Y su pomposo título no lo defraudó por cuanto cada día nosotros repetimos su nombre antes de iniciar un diagnóstico o tratamiento.

Gram nació el 13 de setiembre de 1853, su padre fue un abogado de gran prestigio en Dinamarca, llegando a ocupar el cargo de Presidente de la Corte Suprema, pero falleció prematuramente y Gram a los 19 años se ubicó como jefe de

familia, con un desempeño *"metódico y austero"* según sus biógrafos. Pocos años después, en 1878, se gradúa de médico en la Universidad de Copenhagen.

En 1883 gana la medalla de oro de la Universidad por su trabajo *"Tamaño de los glóbulos rojos en los Cloróticos"*.

En viajes realizados a Alemania y a Suiza estudia Bacteriología, Medicina y Farmacología. Estos antecedentes le permiten alcanzar el título de profesor de Farmacología en 1891. Después, en 1900 es profesor de Medicina en la Universidad de Copenhagen hasta 1924. Ese año se le otorga la medalla de oro al mérito.

Esta breve síntesis de la vida de Gram nos permite rendirle este recuerdo-homenaje porque su nombre forma parte del vocabulario de cada día de infectólogos y microbiólogos.

# Actualizaciones. Meningoencefalitis bacteriana en pediatría: Novedades

González Ayala, Silvia Elena.

Prof. Titular de Infectología, U.N. La Plata (BA). Hospital Sor María Ludovica, La Plata (BA)

La meningoencefalitis bacteriana (MEB) o purulenta o supurada o a líquido cefalorraquídeo (LCR) turbio es una enfermedad endémica que predomina en la edad pediátrica (< 5 años) en nuestro medio. Debe ser reconocida por los miembros de equipo de salud para la formulación del diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno. La comunidad/ familia deben estar informadas debido al impacto. Es necesario promover el cumplimiento del Calendario de Vacunación vigente así como también el uso de las vacunas recomendadas y la quimioprofilaxis cuando esté indicada.

Las dos bacterias causales más frecuentes de MEB son *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. En la Tabla 1 se presentan los casos notificados de meningoencefalitis bacteriana y la frecuencia porcentual según agente causal (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae b*) al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Argentina, período 1993 – 2006<sup>1</sup>.

La MEB por *S. pneumoniae* es endémica y se presenta como caso esporádico y la mayor frecuencia se observa en < 2 años, particularmente en < 12 meses. Los serotipos prevalentes varían según área. En nuestra experiencia, período 1993 – 2003, los más frecuentes fueron 14, 5, 7F, 1, 18C, 23F, 19A, 19F y 6A. La alta resistencia a la penicilina (a nivel meníngeo) se registró en el 6,5% (sólo para los serotipos 14 y 23F) y la resistencia intermedia, con frecuencia variable (1, 10A, 14, 16F, 19A, 19F, 23A, 23F, 5, 6B, 7F)<sup>2,3</sup>. En el período 2003-2005 fue el primer agente causal de MEB en Argentina<sup>4</sup>.

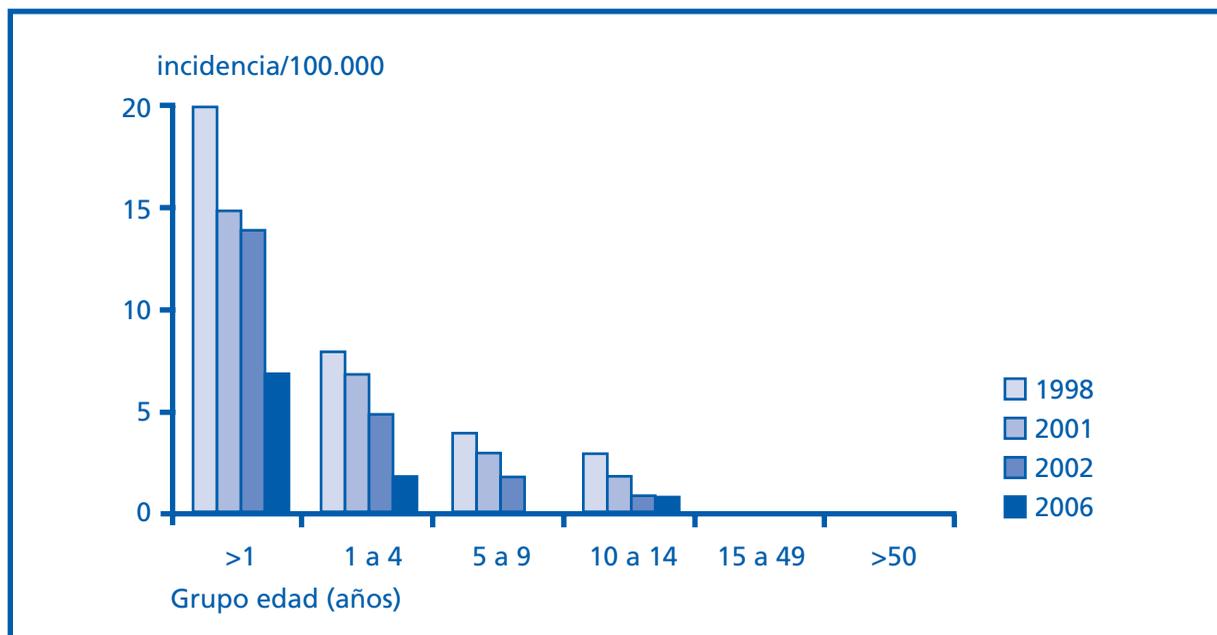
La enfermedad meningocócica se presenta como casos aislados (endemia, <1/100.000), epidemia focalizada (familiar, institucional) o generalizada (3 o más casos no relacionados en un período de 3 meses en un área que resulta en una tasa de incidencia > 10/100.000, serogrupos A, B, C y W135)<sup>5,6</sup>. El > 50% se registra en < 5 años y es infrecuente en < 3 meses, Figura 1<sup>1</sup>.

Año	Total	<i>S. pneumoniae</i> % (n°)	<i>N. meningitidis</i> % (n°)	<i>H. influenzae b</i> % (n°)
1993	2615	13,3 (349)	37,4 (979)	12,2 (322)
1994	2707	21,1 (571)	31,8 (860)	15,1 (409)
1995	2523	16,4 (414)	32,4 (818)	14,4 (364)
1996	2701	13,4 (415)	36,3 (980)	12,4 (534)
1997	2792	14,6 (402)	37,5 (1047)	12,6 (347)
1998	1923	15,7 (388)	38,4 (738)	8,0 (147)
1999	1736	20,7 (357)	37,6 (652)	3,8 (65)
2000	1425	22,7 (321)	34,5 (491)	2,5 (35)
2001	1534	22,6 (347)	30,9 (474)	3,1 (47)
2002	1514	24,6 (372)	26,9 (408)	2,9 (44)
2003	1453	30,5 (443)	25,6 (377)	1,5 (22)
2004	1333	28,4 (378)	24,2 (323)	1,8 (24)
2005	984	31,1 (306)	20,9 (206)	2,0 (20)
2006	1025	27,3 (280)	30,2 (310)	1,6 (16)

**Tabla 1.** Casos notificados de meningoencefalitis bacteriana y la frecuencia porcentual según agente causal (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae b*), Argentina, período 1993 – 2006<sup>1</sup>.

En nuestro país, la mayor frecuencia se registra a fin del invierno y primavera<sup>7-10</sup> y alterna la prevalencia de los serogrupos C y B, éste último con períodos más prolongados; sólo ha sido comunicada una epidemia por serogrupo W135<sup>10</sup>.

Las MEB son de notificación obligatoria según lo establecido por la Ley 15.465. La notificación debe ser inmediata (dentro de las 24 horas) a la autoridad sanitaria, meningitis bacteriana CIE-10 G00; meningitis meningocócica CIE-10 A39.0;



**Figura 1.** Tasa de incidencia de meningitis meningocócica / 100.000 / grupo de edad / años 1998, 2001, 2002 y 2006, Argentina<sup>1</sup>

Hasta 2002 y en 2006 es el primer agente causal de MEB. Ocurrieron epidemias por el serogrupo C (1974-1977), B (1992-1995) y W135 (2001) limitada a la ciudad de las Flores (provincia de Buenos Aires)<sup>10</sup>. En los Municipios de La Plata y Florencio Varela (provincia de Buenos Aires) en el primer semestre 2007 se produjo un aumento en la frecuencia de la enfermedad invasiva meningocócica con predominio del serogrupo B. La tasa de incidencia alcanzó 69/100.000 en < 1 año en La Plata. Los serotipos prevalentes son 15, 4 y 2b para *N. meningitidis* B y 2b y no tipificable para *N. meningitidis* C<sup>11</sup>. Han sido detectadas cepas de *N. meningitidis* con susceptibilidad disminuida a la ciprofloxacina (> 0,06 mg/L)<sup>12</sup>. La MEB por *H. influenzae* b es de presentación esporádica en < 2 meses o < 1 año; se observa en niños con esquema incompleto de vacunación o en mayores. Desde la introducción de la estrategia de vacunación universal la tasa de incidencia / 100.000 en < 1 año disminuyó de 24 a 0,1 – 0,2<sup>13</sup>. En la Provincia de Buenos Aires se ha registrado el 68,8% del total de casos notificados en el 2006. Se han producido casos esporádicos por *H. influenzae* no b<sup>14</sup>.

meningitis neumocócica CIE-10 G00.1; meningitis por *H. influenzae* CIE-10 G00.; meningitis neonatal CIE-10 P37.8, P35-37, G00, G03 y por la vía más rápida. Al egreso del paciente se debe completar la Ficha Epidemiológica de Notificación del Caso y remitirla por la autoridad de línea<sup>15</sup>.

**Caso sospechoso:** recién nacido, lactante, niño, adolescente o adulto con fiebre de comienzo repentino, con signos y síntomas de agresión meníngea, pleocitosis (polimorfonuclear) en el LCR, aumento de proteínas, hipoglucorraquia y presencia de bacterias piógenas o sus parcelas<sup>15</sup>. Son de interés los antecedentes de enfermedad previa con localización respiratoria: otitis media aguda, neumonía, laringitis (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*), traumatismo de cráneo (*S. pneumoniae*, *S. aureus*), lesión de piel y partes blandas (*S. aureus*, bacilos no fermentadores) o enteral (*Salmonella* spp); forma de comienzo (brusco [*N. meningitidis*], insidioso [*S. pneumoniae*, *H. influenzae*]); presentación de exantema / lesiones hemorrágicas (bacterias gramnegativas).

**Caso confirmado:** caso sospechoso con aislamiento de *N. meningitidis* o *S. pneumoniae* o *H. influenzae* b u otro microorganismo en muestra de un sitio estéril con clínica compatible<sup>15</sup>.

**Caso probable:** caso sospechoso con identificación de antígenos en LCR con cultivo negativo y clínica compatible<sup>15</sup>.

La letalidad en MEB neumocócica es > 12% y en la meningocócica 1 – >10%<sup>7-9, 16-19</sup> (rango en Argentina, período 2001-2005, 8 – 15%).

Las medidas utilizadas para la prevención son las de profilaxis activa y quimioprofilaxis para algunos agentes causales.

**Profilaxis activa.** Vacuna conjugada *H. influenzae* (Calendario Nacional de Vacunación); vacunas polisacáridas meningocócicas AC, ACW135Y (>2 años de edad a huéspedes especiales [susceptibilidad aumentada: asplénicos anatómicos o funcionales, personas con déficit de complemento/ properdina]; epidemia por serogrupo incluido en la vacuna según indicación de la autoridad sanitaria y limitada a un grupo de edad de acuerdo a las tasas de incidencia; viajeros con destino en áreas hiperendémicas / epidémicas)<sup>10</sup>; vacuna meningocócica BC (disponible comercialmente); vacuna meningocócica B (específica para un fenotipo, B:4:P1.15 [Cuba] y B:4:P1.7-2,4 [Nueva Zelanda]<sup>20, 21</sup>); vacunas conjugadas meningocócicas C, ACW135Y<sup>22</sup>; vacuna conjugada meningocócica C<sup>23, 24</sup>; vacuna polisacárida neumocócica 23 valente (serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F, de la nomenclatura danesa, >2 años de edad a huéspedes especiales [susceptibilidad aumentada: asplénicos anatómicos o funcionales, personas con déficit de complemento / properdina, enfermedad pulmonar/ cardíaca / hepática crónica, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, diabetes, inmunocompromiso por HIV/SIDA, tumores sólidos o líquidos, quimioterapia o tratamiento prolongado con corticoides, transplantados, drepanocitosis, diabetes, fístula de LCR); vacuna conjugada neumocócica heptavalente (serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, disponible en el comercio)<sup>25, 26</sup>.

**Quimioprofilaxis.** Está indicada de rutina en los convivientes / contactos de pacientes con MEB por *H. influenzae* b y *N. meningitidis*<sup>7-9</sup>. Se utiliza la rifampicina. Son alternativas

para la quimioprofilaxis en los adultos ceftriaxona o ciprofloxacina en monodosis.

**Control de foco.** Lo realiza de rutina la autoridad sanitaria ante el caso índice de MEB por *H. influenzae* b o *N. meningitidis* en los contactos.

**Educación para la salud.** Hábitos higiénicos (lavado de manos), cumplimiento estricto del Calendario Nacional de Vacunaciones, conocimiento / acceso a las vacunas no incluidas en el Calendario Nacional, evitar la concurrencia / permanencia en lugares con inadecuada ventilación o humo de biomasa y el hacinamiento.

## Bibliografía

- 1 Dirección Nacional de Epidemiología. 2007
- 2 González Ayala SE, et al. 4th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Disease –WSPID, Book of Abstracts, p. 89, Poster, Varsovia (Polonia), 01- 04 setiembre 2005
- 3 Agosti MR y cols. Poster G-832, Abstracts 45th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 238, Washington DC (Estados Unidos de América), 16 - 19 diciembre 2005
- 4 Verzeri LN y cols. Program and Abstract Book PO2.09, p. 143. 5th Symposium on Pneumococci and Pneumococcal diseases, Alice Springs (Northern Territory), Australia, 02 -06 abril 2006
- 5 Gardener P. N Engl J Med (2006) 355:1466-1473
- 6 WHO. WHO/V&B/99.19
- 7 Cecchini E y cols. En Cecchini E, et al Temas de Infectología, editorial Celsius, Buenos Aires, 1986:221-257
- 8 González Ayala SE. Conductas en Infectología, EDIMED Ediciones Médicas, Buenos Aires, 1992:98-105
- 9 González Ayala SE. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris - France). Pediatría. E-4098-A-10, 10 p., 1997
- 10 González Ayala SE y cols. En López EL Vacunas en la Práctica Pediátrica de López EL, 3ra. Edición, GO Comunicación, Buenos Aires, 2005:183-217
- 11 Chiavetta L y cols. Rev Argent Microbiol (2007) 39:21-27
- 12 Corso A y cols. J Antimicrob Chemother (2005) 55:596-597
- 13 Verzeri LN y cols. Quirón (2002) 33:35-38
- 14 Gatti MB y cols. Rev Argent Microbiol (2004) 36:20-23
- 15 Eiman Grossi y cols. Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. SINAVE 1999, Revisión Internacional 2000. Ministerio de Salud, Buenos Aires, 2000:69-73
- 16 Oostenbrink R y cols. Acta Paediatr (2002) 91:391-398
- 17 Chang CJ y cols. Brain Dev (2004) 26:168-175
- 18 Kaplan SL y cols. Pediatrics (2006) 118:e979-984
- 19 Sharip A y cols. Pediatr Infect Dis J (2006) 25:191-194
- 20 Martínez Molas I y cols. Rev Cub Med Trop (2007) 58 (2), p.0-0. ISSN 0375-0760
- 21 O' Hallahan J y cols. Program and Abstract Book 15th International Pathogenic Neisseria Conference 2006, S10.1, Cairns (Australia), 2006:42
- 22 Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep (2005) 54(RR-07):1-25
- 23 Miller E y cols. Vaccine (2002) 20:858-67
- 24 Burgess MA. Australian Prescriber (2003) 26: 56-58
- 25- Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep ((2000) 49 (RR-9): 1 – 25
- 26- WHO. Wkly Epidemiol Rec (2007) 42:99-104

# Brucelosis en Argentina 2007

Jorge C. Wallach<sup>1,2</sup> y Pablo C. Baldi.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral ( DEHU), C.A.B.A.; <sup>2</sup> Hospital F.J. Muñiz, C.A.B.A. y Universidad Nacional de San Martín ( BA).

La brucelosis, es decir la infección causada por bacterias Gram negativas del género *Brucella*, es endémica en nuestro país. A pesar de su alta prevalencia en el ganado y de su carácter zoonótico, es notablemente poco notificada como enfermedad humana probablemente a fallas en el diagnóstico vinculadas a su inespecificidad y polimorfismo clínico. Los reservorios animales principales de la infección son bovinos, ovinos, caprinos y porcinos, y menos frecuentemente los caninos, camélidos, bisontes, búfalos, roedores silvestres y mamíferos marinos. La infección en el ganado causa disminución de la capacidad reproductora, abortos, parición de terneros débiles y contaminación de lácteos y carnes generando un importante problema sanitario y económico. El hombre adquiere la enfermedad por contacto con animales infectados o sus tejidos, y/o por consumo de alimentos contaminados crudos principalmente lácteos y carne.

Las bacterias del género *Brucella* pertenecen a la clase  $\alpha$ -proteobacterias, orden Rhizobiales, familia *Brucellaceae*. El orden Rhizobiales incluye también a otros géneros causantes de patología humana (ej., *Bartonella*), patógenos oportunistas (*Ochrobactrum*), fitopatógenos (*Agrobacterium*) y organismos que establecen simbiosis con los vegetales (*Rhizobium*, *Bradyrhizobium*, etc.).

De las especies de *Brucella* identificadas, 5 son patógenas para el hombre: *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus*, *B. canis* y las brucelas aisladas de los mamíferos marinos.

Se estima que la incidencia de la enfermedad humana es elevada en nuestro país, donde hay un importante consumo de lácteos y carnes, constituyendo la producción y elaboración de estos productos una de las principales actividades económicas.

La prevalencia de la brucelosis bovina a nivel nacional según informes del SENASA fue del 2.15% en el año 2005. Sin embargo, una encuesta realizada el mismo año en la provincia

de Río Negro reveló una prevalencia local del 3,7%. La población humana con mayor riesgo de infección está constituida por trabajadores de la industria de la carne, veterinarios, peones de campo, transportistas de ganado, y empleados de laboratorios de bacteriología o de producción de cepas vacunales de *Brucella*.

La bacteria puede penetrar al organismo del huésped susceptible por contacto directo con la piel lesionada, por inhalación de aerosoles, por salpicadura conjuntival, por consumo de alimentos contaminados, o por inoculación percutánea accidental con cepas vacunales. El contagio de persona a persona es excepcional y puede ocurrir por la transmisión vertical de la mujer gestante al embrión, por trasplantes de tejidos, por transfusión de sangre o por contagio sexual.

La OMS, ubicó a la brucelosis en el cuarto lugar entre las enfermedades transmisibles crónicas de la Argentina, después de la enfermedad de Chagas, tuberculosis y sífilis. Si bien la incidencia anual de la infección humana en Argentina ha sido estimada entre 10.000 y 20.000 casos, las notificaciones oficiales son escasas (tabla 1).

En la pampa húmeda y en la mesopotamia prevalecen la infecciones por *B. abortus* y *B. suis* relacionadas con la cría de bovinos y porcinos, mientras que, en Cuyo y en las provincias del noroeste prevalecen las infecciones por *B. melitensis*, relacionadas con la producción caprina.

## Cuadro Clínico

Algunas especies de *Brucella* resisten la lisis por leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, permaneciendo viables y multiplicándose intracelularmente, protegidas de la acción de los anticuerpos y los antibióticos. Las bacterias intracelulares evaden la acción bactericida de los fagocitos por inhibición de la fusión fago lisosomal y del estallido respiratorio oxidativo. La respuesta tisular a la bacteria genera lesiones

## Notificaciones de Brucelosis por provincia (Fuente SINAVE)

Brucelosis-INEI-ANLIS Dr.C.G.Malbrán

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Cdad. de Bs. As.	6	15	24	62	13	5	0	2	2	1	3	5	18
Buenos Aires	97	177	161	134	83	53	55	38	57	39	68	57	15
Catamarca	27	34	57	75	38	4	7	11	45	79	16	8	9
Córdoba	22	15	22	45	81	48	12	1	16	19	19	44	66
Corrientes	9	3	12	18	49	14	11	18	9	4	4	6	6
Chaco	7	8	11	24	33	14	15	1	18	4	14	17	23
Chubut	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0	0	
Entre Ríos	13	4	2	3	4	3	2	7	2	0	3	0	
Formosa	17	19	44	67	33	22	16	27	19	15	13	17	10
Jujuy	15	10	3	8	1	0	0	2	0	0	1	0	0
La Pampa	18	15	16	10	2	0	4	3	2	6	8	1	1
La Rioja	3	0	9	15	11	9	5	9	65	6	9	0	8
Mendoza	59	30	48	51	59	57	37	53	79	95	68	84	26
Misiones	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Neuquén	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
Río Negro	2	2	0	5	4	8	3	2	6	6	1	0	
Salta	52	70	84	106	87	41	41	20	7	33	35	22	45
San Juan	6	1	4	9	1	3	0	1	2	1	4	3	8
San Luis	10	21	14	16	17	11	8	9	8	5	4	0	2
Santa Cruz	0	0	2	5	1	1	0	0	1	0	0	3	
Santa Fé	86	72	66	35	21	54	17	14	10	10	20	16	7
S.del Estero	4	0	8	1	1	6	0	0	0	0	0	1	
T. del Fuego	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Tucumán	0	0	0	0	0	0	0	0	5	5	5	0	
<b>Total</b>	<b>455</b>	<b>497</b>	<b>587</b>	<b>687</b>	<b>539</b>	<b>353</b>	<b>233</b>	<b>225</b>	<b>354</b>	<b>329</b>	<b>295</b>	<b>284</b>	<b>244</b>

granulomatosas que en ocasiones evolucionan a la supuración y en otras a la fibrosis con o sin calcificación residual.

Los síntomas se inician después de una incubación que puede variar entre una semana y 3 meses, con un promedio de 2 a 3 semanas. De acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad se reconocen formas agudas (hasta 8 semanas), subagudas u ondulantes (hasta 52 semanas) y crónicas, cuando superan las 52 semanas de evolución. Cuando la infección es causada por cepas de bajas virulencia, la brucelosis puede ser asintomática.

Un tercio de los pacientes presentan un comienzo brusco con síntomas tóxicos. En los restantes, el cuadro se desarrolla

progresivamente en una o más semanas. En el 90% de los casos se presenta fiebre, sudores, astenia y anorexia. Otros síntomas asociados como cefaleas, mialgias, artralgias, raquialgias, anorexia, pérdida de peso y depresión en un porcentaje menor de los casos. Los signos físicos son poco relevantes. Suelen presentarse adenopatías en el 15%, esplenomegalia en el 20% y hepatomegalia en el 30% de los casos. Después de la infección inicial pueden observarse episodios de recurrencia en el 5 a 10% de los pacientes, los que se deben habitualmente a recaídas y ocasionalmente a reinfecciones.

La evolución a formas crónicas se asocia a tratamientos inadecuados de la primoinfección, a la presencia de compli-

caciones y a la existencia de cuadros de fatiga crónica con síntomas funcionales pero sin evidencias bacteriológicas y /o serológicas de infección activa.

Las complicaciones pueden observarse hasta en un tercio de los pacientes y se asocian a un diagnóstico y tratamiento tardíos. Las osteoarticulares se presentan en el 20 - 60% de los casos e incluyen sacroileítis, artritis periféricas, espondilitis, tenosinovitis y bursitis. La sacroileítis es la más frecuente (33 a 46% de los casos) y puede diagnosticarse precozmente mediante centellografía. Las artritis periféricas se observan el 30% de los casos y la espondilodiscitis en menos del 10%. El compromiso hepático es otra complicación frecuente (30% al 60% de los pacientes), que se manifiesta por la presencia de infiltrados difusos con necrosis y por lesiones granulomatosas que suelen observarse con mayor frecuencia en las infecciones por *B. abortus* y *B. suis*.

Las complicaciones neurológicas se observan en el 5-10% de los casos e incluyen: meningoencefalitis, mielitis, radiculitis y neuritis. Muy esporádicamente pueden observarse polirradiculoneuritis y abscesos epidurales o extradurales hematógenos o secundarios a osteomielitis vertebral.

Las complicaciones cardiovasculares se observan en menos del 2% de los casos y pueden asociarse a mortalidad. La endocarditis es la lesión más frecuente. También se han descrito excepcionalmente miocarditis, pericarditis y aneurismas vasculares.

## Diagnóstico

Por su inespecificidad clínica, la brucelosis puede confundirse con otras patologías infecciosas como influenza, tuberculosis, toxoplasmosis, hepatitis, mononucleosis infecciosa, fiebre tifoidea y con enfermedades no infecciosas como artritis reumáticas, lupus eritematoso y otras colagenosis. Un adecuado interrogatorio epidemiológico permite sospechar la enfermedad en estos casos.

El diagnóstico se certifica por el aislamiento bacteriológico en sangre o médula ósea en el 15 al 85% de los casos en las formas agudas de la enfermedad. La mayor frecuencia de aislamiento se observa en infecciones por *B. melitensis* y *B. suis*, sobre todo si se utilizan métodos automatizados.

Los cultivos suelen resultar positivos entre la primera y la

tercera semana, aunque en ocasiones el desarrollo puede demorarse hasta seis semanas. El método tradicional de cultivo se realiza con el medio bifásico de Ruiz-Castañeda, pero la utilización de métodos automatizados (BactAlert y Bactet) ha permitido acortar los tiempos de aislamiento.

Sin embargo, para confirmar el diagnóstico rápidamente, debe recurrirse a las pruebas serológicas. Las utilizadas más frecuentemente son aglutinación lenta en tubo con o sin 2-mercaptoetanol; test de la anti-globulina humana (Coombs), fijación de complemento y pruebas de aglutinación rápida (Huddleson, BPA, Rosa de Bengala).

Las pruebas de aglutinación rápida se aplican a estudios epidemiológicos de poblaciones con riesgo de infección. Sin embargo, sólo tienen valor orientador, dado que pueden arrojar tanto falsos negativos (especialmente en etapa crónica) como falsos positivos por reactividad cruzada con otras bacterias.

La Aglutinación lenta en tubo (test de Wright) es la prueba más ampliamente utilizada en el serodiagnóstico. Detecta anticuerpos IgM, IgG e IgA que reaccionan con antígenos de la superficie bacteriana, principalmente lipopolisacárido (LPS).

La Aglutinación con 2 mercaptoetanol (STA-2ME): es una prueba de aglutinación lenta en tubo a la que se le adiciona 2-mercaptoetanol (2ME). Este agente reductor rompe los puentes bisulfuro de la IgM, por lo que en el suero tratado se detectan anticuerpos IgG. Si bien se la ha propuesto como un marcador de infección activa, esta prueba puede arrojar títulos bajos o resultados negativos en pacientes con brucelosis confirmada bacteriológicamente.

La prueba de Coombs anti-brucella permite detectar tanto anticuerpos bivalentes como anticuerpos monovalentes, también llamados incompletos o no aglutinantes. Estos anticuerpos incompletos se presentan en el período crónico de la enfermedad y no son detectables por las pruebas de aglutinación rápidas o en tubo.

La prueba de fijación de complemento arroja resultados que correlacionan en el 92% de los casos con los de la aglutinación lenta en tubo. Sin embargo, por ser una prueba compleja, sólo se la realiza en centros de referencia.

Recientemente se han introducido ensayos de ELISA anti-LPS, tanto para el diagnóstico de infecciones humanas como animales. A pesar de ser un método de alta sensibilidad no

evita los resultados falsos positivos generados por infecciones con bacterias que presentan reactividad cruzada con *Brucella* a nivel del LPS. Por este motivo, distintos grupos de investigación han desarrollado pruebas de ELISA que utilizan antígenos proteicos de *Brucella*. Se han realizado estudios usando tanto la fracción citosólica de la bacteria (mezcla de varias proteínas) como proteínas únicas, ya sea purificadas a partir de la bacteria u obtenidas en forma recombinante. En general, los estudios han demostrado que los ensayos basados en proteínas tienen menor sensibilidad pero mayor especificidad que los que utilizan LPS, por lo que algunos autores recomiendan aplicar estos últimos como primera prueba y utilizar los segundos para confirmar el diagnóstico en casos dudosos.

### Tratamiento

Se basa en el empleo de antibacterianos capaces de penetrar dentro de los macrófagos y actuar en el medio ácido intracelular. En las formas agudas de la enfermedad, la administración precoz y prolongada de una apropiada combinación de antibacterianos, provoca remisión del cuadro clínico en, al menos, el 90% de los pacientes. El tratamiento de elección utiliza doxiciclina 200 mg diarios por vía oral, durante 6 semanas asociada a estreptomina 1 g diario, intramuscular, durante 14 a 21 días. Utilizando este esquema se observan recaídas en el 5% de los pacientes tratados. Como alternativa se pueden utilizar otros aminoglucósidos (gentamicina) en reemplazo de la estreptomina, sobre todo en áreas de alta prevalencia de tuberculosis.

La combinación de doxiciclina 200 mg diarios, oral, durante 6 semanas y rifampicina 900 mg diarios, oral, durante 6 semanas fue considerada de elección en 1986 por la OMS. Sin embargo por presentar recaídas hasta en un 10 % de los casos tratados, actualmente se la ha considerado como un esquema de tratamiento alternativo.

**La trimetoprima 480 mg / sulfametoxazol 2400 mg, oral, administrada en combinación con rifampicina o estreptomina por lo menos durante un mes, también resulta ser un esquema apropiado que ha logrado disminuir las elevadas tasas de recaídas que se observaban al ser empleada como monoterapia.**

Autores de Turquía han demostrado que la asociación ofloxacina-rifampicina, administradas durante 6 semanas presenta una eficacia similar a la asociación doxiciclina-rifampicina con la ventaja de ser mejor tolerada.

En los niños se recomiendan como tratamiento de elección para los mayores de 8 años doxiciclina (5 mg/kg/día) u oxitetraciclina (30 mg/kg/día) durante 3 semanas, asociada a gentamicina (5 mg/kg/día) intramuscular durante 5 días. En los niños menores de 8 años se recomienda tratamiento oral con rifampicina (15 mg/kg/día) asociada a trimetoprima-sulfametoxazol (30-60 mg/kg/día) durante 45 días.

Siguiendo recomendaciones de FAO-WHO, en la mujer embarazada debe indicarse solamente rifampicina. Sin embargo algunos autores sugieren que la rifampicina asociada a trimetoprima-sulfametoxazol y ácido fólico, puede emplearse exitosamente en el embarazo, excepto en la última semana. En las formas focalizadas (osteoarticulares, neurológicas, cardiovasculares, etc.) se han propuesto regímenes con tres drogas. En la endocarditis se aconseja, además, el reemplazo quirúrgico precoz de la válvula dañada. También deben extirparse quirúrgicamente los secuestros y abscesos óseos o viscerales.

La prevención de la enfermedad en el hombre se basa en la implementación de:

- 1) Programas de educación sanitaria tendiente a modificar hábitos alimentarios atávicos.
- 2) Medidas de higiene y seguridad en el trabajo

Para el control y la erradicación de la enfermedad en los reservorios deben aplicarse políticas destinadas a supervisar los programas de inmunización en animales y a sanear los rodeos en los que no es posible aplicar un programa de vacunación.

En el Servicio de Brucelosis del Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco J. Muñiz de la Ciudad de Buenos Aires en los últimos 15 años se ha registrado un promedio anual de 900 consultas y exámenes serológicos. Se han diagnosticado aproximadamente 50 a 60 casos nuevos de brucelosis por año.

La mayoría de los pacientes atendidos en nuestro servicio

de Brucelosis del Hospital F.J. Muñiz provienen del conurbano de la Provincia de Buenos Aires, principalmente en el partido La Matanza, donde se concentran la mayor parte de mataderos y frigoríficos. La enfermedad predominó en varones adultos con una edad promedio de 37 años. En casi el 90% de los casos la enfermedad resultó de una infección ocupacional, principalmente operarios de mataderos de bovinos y porcinos, frigoríficos y de establecimientos dedicados a la producción de embutidos. En pocos casos se comprobó contagio a partir de alimentos contaminados, principalmente quesos frescos. Se destaca un paciente que refirió haber trabajado en un matadero de bovinos y adquirió una infección por *Brucella suis* biotipo 1, lo que demuestra la posibilidad de infección cruzada entre los animales de consumo.

## Bibliografía

- Al Dahouk S. et al. Clin Lab. (2003);49(11-12):577-89.
- Alton G.G. et al. Techniques for the brucellosis laboratory. 2nd. ed. Paris, France. Institut National de la Recherche Agronomique (1988).
- Madkour MM. Madkour's Brucellosis. Springer Verlag. (2001).
- Pappas G. et al. Lancet Infect Dis (2006); 6: 91-99.
- Samartino L.E. Vet Microbiol (2002) Dec 20;90(1-4):71-80.
- Young EJ. Clinical manifestations of human brucellosis. En: Young EJ, Corbel MJ, eds. Brucellosis: Clinical and Laboratory Aspects. Boca Raton, FL: CRC Press (1989):114-6.
- Goldbaum F.A. et al. J. Clin. Microbiol (1992); 30 (3): 604-607.
- Goldbaum F.A. et al. J. Clin. Microbiol (1993); 31 (8): 2141-2145.
- Godfroid J. G. et al. Vet Res (2005); 36: 313-326.
- Bernett B. Disease Prevention News. Texas Department of Health (1996); 56: 1-2.

---

## La infección y la microbiología en terapia intensiva

---

Carlos Lovesio.

Jefe de Terapia Intensiva y Director Médico del Sanatorio Parque, Rosario (Santa Fe)

El cuidado de los pacientes críticos en unidades especiales de alta tecnología es un componente esencial de la medicina moderna. Aunque la eficacia de la Medicina Intensiva sólo se ha establecido para algunas condiciones, se encuentran Unidades de Cuidado Intensivo en la mayoría de los institutos médicos de mediana o de alta complejidad. Si bien los procedimientos invasivos son esenciales para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes críticos, aquellos, al igual que la mayoría de los sistemas de soporte vital, alteran los mecanismos de defensa del huésped.

En función de la severidad de la enfermedad que afecta al paciente, no es extraño que la mortalidad en estas unidades sea elevada. En adición, más de un tercio de los pacientes admitidos a UTI experimentan algún tipo de complicación inesperada, dependiente del cuidado médico. La mortalidad en este grupo de pacientes con complicaciones excede el 40%, siendo la infección nosocomial una de las complicaciones médicas que más frecuentemente afecta a los pacientes en UTI.

La dinámica de las infecciones adquiridas en terapia intensiva es compleja, y depende de la interacción entre las condiciones previas del huésped, el agente infeccioso y el microambiente propio de la Unidad.

### Definiciones

La microbiología clínica es una parte integral de la Medicina Intensiva, requiriendo de un grupo estricto de definiciones a los fines de establecer una uniformidad de criterio entre las distintas disciplinas involucradas en el cuidado de los pacientes críticos. Es indispensable la adopción de definiciones específicas, para evitar la confusión al establecer los criterios de prevención y tratamiento.

**Portador o estado de portador.** Cuando se aísla en un paciente la misma cepa de un patógeno potencial, en cualquier concentración, al menos de dos muestras de vigilancia consecutivas dentro de un período al menos de una semana, se considera que dicho paciente en terapia intensiva es un portador. Las muestras incluyen garganta e hisopado rectal. Si una muestra es positiva para un patógeno potencial que difiere de los aislamientos previos, se considera que el paciente ha adquirido un patógeno potencial. Por lo tanto, el estado de portador hace referencia a la presencia persistente de un microorganismo en la orofaringe, en el intestino o en la piel. Un patógeno potencial adquirido solamente podrá permanecer en forma transitoria en un huésped normal.

**Superportador.** El superportador se ha definido como el portador de una bacteria hospitalaria adquirida en la UTI, generalmente después de la erradicación de los microorganismos comunitarios por los antimicrobianos habitualmente utilizados.

**Sobrecrecimiento.** El sobrecrecimiento de un microorganismo en el tracto digestivo se define por la presencia de  $>10^5$  unidades formadoras de colonias (UFC) de un patógeno potencial por mililitro o gramo de saliva, jugo gástrico o heces. El sobrecrecimiento casi siempre ocurre en la garganta y en el intestino de los pacientes críticos en UTI, con movilidad intestinal alterada, y es distinto del estado de portador de bajo grado, que se define por la presencia de  $<10^5$  UFC de un patógeno potencial por mililitro o gramo de secreciones del tracto digestivo.

**Colonización.** La colonización es la presencia de un patógeno potencial en un órgano interno que normalmente es estéril, **sin respuesta inflamatoria por parte del huésped.** Las muestras diagnósticas de secreciones de la vía aérea inferior, fluido de las heridas y orina generalmente muestran menos de  $10^5$  UFC para un patógeno potencial por ml de muestra diagnóstica.

**Infección.** La infección hace referencia a un diagnóstico clínico de inflamación producida por un agente bacteriano, micótico o viral, y demostrado por cultivo. Esto incluye no solamente signos clínicos de inflamación, sino también la presencia de  $>10^4$  UFC por ml en una muestra diagnóstica obtenida de un órgano interno, o el aislamiento del microorganismo de la sangre, líquido cefalorraquídeo o fluido pleural.

**Sepsis.** Sepsis es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica producido por microorganismos o sus productos. Se debe tener en cuenta que no todos los pacientes sépticos presentan cultivos positivos. En tal sentido, se destaca que la incidencia total de infección primaria de la sangre es de 19,8 episodios por 1.000 catéteres días; la incidencia disminuye a 5,8% cuando sólo se consideran los episodios microbiológicamente documentados (Hugonnet y col.).

**Muestras diagnósticas.** Las muestras diagnósticas se obtienen cuando existe un cuadro clínico sospechoso, a partir de sitios que son normalmente estériles tales como las vías aéreas inferiores, vejiga, espacio subaracnoideo o sangre, a fin de determinar la causa microbiológica de la inflamación.

**Muestras de vigilancia.** Se definen como muestras obtenidas de sitios orgánicos donde pueden existir patógenos potenciales, tales como el tracto digestivo y lesiones de la piel (traqueostomía, heridas y úlceras de decúbito). Un conjunto de muestras de vigilancia consisten en exudado faríngeo y rectal tomados en la admisión a la UTI y luego dos veces por semana. El objetivo de las muestras de vigilancia es determinar el nivel de portador de un patógeno potencial. Debe limitarse a las posibilidades del laboratorio de microbiología.

**Muestras de superficie.** Las muestras de superficie se definen como cepillado de la piel de la axila, uñas y ombligo, de la nariz, ojo y orejas, y generalmente no son útiles como muestras de vigilancia y por consiguiente no deben remitirse al laboratorio hisopados para cultivos; lo preferente es la punción a través de la piel sana.

### Mecanismos de defensa

**Contra el estado de portador.** Los mecanismos de defensa de la orofaringe y del tracto gastrointestinal están destinados a eliminar enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores (BGN) a los efectos de evitar el estado de portador anormal. Las muestras de vigilancia conviene tomarlas dos veces por semana de la garganta, estómago y recto a fin de evaluar el estado de defensa de portación, pero cuidando de no sobrecargar el trabajo de microbiología que debe dedicar el mayor esfuerzo al diagnóstico de las infecciones.

**Contra la colonización.** El sistema de defensa de los órganos internos que son normalmente estériles, tales como las vías aéreas inferiores y la vejiga, está destinado a eliminar a los microorganismos colonizantes a fin de mantener la esterilidad.

**Contra la infección.** La tercera y última barrera de defensa de los órganos internos está destinada a eliminar a los micro-

organismos infectantes, a fin de controlar la invasión y mantener el medio interno estéril. Las muestras diagnósticas son obtenidas en función de la sospecha clínica, sólo para diferenciar la infección de la colonización y para evaluar la esterilidad luego de una terapéutica antimicrobiana sistémica.

### Microbiota (“flora”) normal y microbiota anormal

La orofaringe, intestino, vagina y piel portan habitualmente microorganismos. Las secreciones de las vías aéreas inferiores, senos paranasales, oído medio, glándulas lagrimales y tracto urinario normalmente son estériles. Los microorganismos que son transportados por los individuos normales constituyen la microbiota indígena, la que incluye bacterias anaerobias y aerobias. La saliva contiene  $10^8$  UFC/ml de microorganismos anaerobios: *Veillonella* spp y peptoestreptococos; así como  $10^6$  UFC de *Streptococcus viridans* aerobios por ml. En el

intestino grueso existen altas concentraciones de microorganismos. Más del 95% de la microbiota intestinal es anaeróbica: *Bacteroides* spp ( $10^{12}$  UFC/g de materia fecal), *Clostridium* spp ( $10^6$  UFC/g de heces). Enterococos y *Escherichia coli* son aerobios facultativos presentes en concentraciones de  $10^3$  a  $10^6$  UFC/g respectivamente, de heces. La microbiota vaginal incluye  $10^8$  UFC de anaerobios y  $10^3$  UFC de microorganismos aerobios por ml de fluido vaginal. Las bacterias más frecuentes de la piel son *Staphylococcus epidermidis* ( $10^5$  UFC/cm<sup>2</sup>) y como anaerobios *Propionibacterium acnes* ( $10^3$  UFC/cm<sup>2</sup>).

Los microorganismos que son portados por porcentajes variables de individuos sanos incluyen los llamados microorganismos comunitarios. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* son portados en la orofaringe casi por la mitad de los sujetos sanos. *Staphylococcus aureus* y

	Patogenicidad intrínseca	Biota
<b>Microbiota indígena</b> Orofaringe: <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Veillonella</i> spp., <i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i> Intestino: <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> sp, enterococos, <i>E. coli</i> Vagina: <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Bacteroides</i> spp., <i>Lactobacillus</i> spp Piel: <i>Propionibacterium acnes</i> , estafilococos coagulasa negativos	Baja patogenicidad	Normal
<b>Microorganismos comunitarios</b> Orofaringe: <i>S.pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> Intestino: <i>E.coli</i> Orofaringe e intestino: <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> spp. Piel : <i>S.aureus</i> adquirido en la comunidad (CA-MRSA)	Potencialmente patógenos	Normal
<b>Microorganismos hospitalarios</b> <i>SAMR</i> , <i>EVR</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp, <i>Serratia</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp, <i>Acinetobacter</i> spp., <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Potencialmente patógenos	Anormal
<b>Microorganismos epidémicos</b> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Salmonella</i> spp.	Altamente patógenos	Anormal

**Tabla 1.** Clasificación de los microorganismos basada en su patogenicidad intrínseca.

*Candida albicans* son portados en la orofaringe y en el intestino por el 20 al 40% de los sujetos sanos.

El transporte en la orofaringe y en el tracto gastrointestinal de un microorganismo hospitalario es infrecuente en las personas sanas. Las bacterias hospitalarias clínicamente más importantes incluyen *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas* spp. Es muy raro el estado de portador de microorganismos epidémicos tales como *Salmonella* spp. y *Neisseria meningitidis*.

El transporte de la microbiota normal debe ser distinguido del de la anormal. Se considera que la microbiota indígena y la de la comunidad son normales. El paciente grave comúnmente porta microbiota anormal hospitalaria, referida como oportunista o nosocomial (Tabla 1).

### **Mecanismos de estado de portador en salud y en enfermedad**

El estado de portador, ya sea de patógenos potenciales comunitarios u hospitalarios, está determinado por la severidad del proceso que requiere la admisión en la UTI. En la medida en que el individuo presente un estado de salud razonablemente bueno, las muestras de vigilancia de garganta e intestino van a demostrar la portación de patógenos potenciales comunitarios y microbiota indígena. La presencia de una condición crónica de base tal como la diabetes, alcoholismo, EPOC, se asocia con la detección de bacterias hospitalarias en la orofaringe y en las secreciones gastrointestinales. La microbiota indígena también estará presente en altas concentraciones en la orofaringe y en las secreciones intestinales. La severidad de la enfermedad crónica de base determina el tipo del transporte anormal en los individuos de este grupo particular. No es sorprendente que el deterioro agudo de la enfermedad crónica así como el trauma agudo desplacen el estado de portador hacia patógenos potencialmente anormales.

El mecanismo de base de este cambio del transporte de patógenos potenciales comunitarios a hospitalarios no es claro. En la década del '20 se comprobó que la inflamación de la mucosa oral determinaba un cambio del estado de portador oral

hacia aislados de *Klebsiella* spp. Cincuenta años después, fue propuesto el concepto de "células mucosas enfermas" debido a la enfermedad de base. Como mecanismos fisiopatológicos causales de este estado anormal de portador se sugirieron el pH intramucoso bajo y la pérdida de la fibronectina.

Las enfermedades, tanto crónicas como agudas, se asocian con la liberación por los macrófagos de mediadores inflamatorios y elastasa. La elastasa también es excretada en la saliva, bilis y mucus, y por lo tanto en la boca e intestino, y desnuda a las células mucosas de su capa protectora de fibronectina, exponiendo sitios receptores para la microbiota hospitalaria. El aumento de la adherencia de los patógenos potenciales anormales *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* se ha asociado con la pérdida de fibronectina desde la superficie de la mucosa del tracto digestivo debida a la respuesta inflamatoria lesionante. El deterioro de la perfusión en los pacientes críticos se ha asociado con un cambio en el pH de la mucosa del tracto digestivo, que determina acidosis mucosa y la promoción de un transporte anormal y sepsis. A la inversa, en los pacientes con buena recuperación, la portación de bacterias hospitalarias disminuye rápidamente y se acerca al nivel de los controles en cuatro semanas.

### **Mecanismos de colonización e infección**

La colonización del huésped es un prerequisite para el desarrollo de infección. Este proceso involucra la adherencia del microorganismo a células epiteliales o mucosas, proliferación y persistencia en el sitio de fijación. Aunque los factores que promueven la progresión de la colonización a la infección no son bien conocidos, más del 50% de las infecciones adquiridas en UTI son precedidas por la colonización del huésped con el mismo microorganismo. Los factores asociados con la colonización microbiana son similares a los asociados con el desarrollo de infección. Estos factores de riesgo incluyen la duración de la hospitalización y el tiempo de estadía en UTI, el empleo de dispositivos invasivos y terapia antimicrobiana prolongada, y la eliminación de la biota normal faríngea e intestinal mediante el empleo de agentes antimicrobianos de amplio espectro. Otros factores que promueven la colonización de los pacientes en UTI incluyen la disrupción de los

mecanismos normales de defensa mecánica por drogas o intubación traqueal, los cambios en las secreciones antibacterianas protectoras en respuesta al estrés y a agentes farmacológicos, y la disrupción de la "resistencia de colonización".

La colonización y la infección de los órganos internos tales como las vías aéreas inferiores, la vejiga o la sangre en los pacientes que son admitidos en UTI por más de tres días, se produce en general por los patógenos potenciales que los pacientes portan en la garganta y en el intestino. Existen tres mecanismos básicos para el pasaje de un estado de colonización a una infección: migración hacia un sitio, migración transmural de patógenos potenciales y absorción de endotoxinas.

La migración es definida como el movimiento de patógenos potenciales vivos de un lugar, por ejemplo la garganta o el intestino, donde los mismos están presentes en sobrecrecimiento, a otros sitios, en particular órganos internos normalmente estériles. La orofaringe se comunica con la vía aérea inferior a través de la aspiración, los senos paranasales a través de sus ostios, el oído medio a través de la trompa de Eustaquio y el intestino con la vejiga a través del periné. La migración es el principal mecanismo por el cual los microorganismos producen colonización/infección en los pacientes con  $>100 \times 10^6$  neutrófilos/l, o sea la mayoría de los pacientes en UTI. El ejemplo clásico es el de los patógenos potenciales de la orofaringe que migran desde la garganta hacia la tráquea, y luego hacia el pulmón en pocos días. La presencia de un tubo endotraqueal como cuerpo extraño se asocia invariablemente con lesiones mucosas y ulterior aumento de la colonización. El progreso hacia la infección, sea ésta traqueítis, traqueobronquitis, bronconeumonía o neumonía, depende del estado inmunológico y de la capacidad de defensa del paciente.

La migración transmural o **traslocación** se define como el pasaje de patógenos potenciales orofaríngeos y/o gastrointestinales a través de la mucosa ya sea del tracto digestivo normal o lesionado hacia los tejidos linfoides asociados con el intestino (GALT), macrófagos, nódulos linfáticos mesentéricos, hígado, bazo y sangre. Los macrófagos del GALT son efectivos para destruir microorganismos que entran a partir del intestino, aunque en este proceso se liberan endotoxinas

en la sangre, siendo responsables posiblemente de la respuesta inflamatoria sistémica. Los microorganismos vivos pueden alcanzar el torrente sanguíneo en pacientes neutropénicos con menos de  $100 \times 10^6$  neutrófilos/l, y en los prematuros con bajo peso. *P. aeruginosa*, hongos y estafilococos coagulasa negativos también pueden provocar septicemia y fungemia en pacientes leucémicos y recién nacidos en UTIs neonatales, respectivamente.

Además de las endotoxinas liberadas en el torrente sanguíneo luego de la muerte por la acción de los macrófagos de las bacterias traslocadas, también se pueden absorber endotoxinas intestinales preformadas producidas por las bacterias hospitalarias que presentan sobrecrecimiento en el intestino de los pacientes en UTI. La absorción de endotoxinas puede ser un evento terminal en un paciente con isquemia intestinal. La isquemia esplácnica no es infrecuente en los pacientes críticos. En la forma moderada y más frecuente, la isquemia es transitoria y reversible, en particular en pacientes sometidos a cirugía cardíaca o sobre la aorta abdominal. En el 3% de los pacientes que mueren en el hospital, se encuentra en la autopsia una forma severa de infarto transmural intestinal.

### **Evaluación de los estados de portador, colonización e infección**

Las muestras de vigilancia de la garganta y del recto deben ser procesadas cualitativa y semicuantitativamente para establecer el nivel de portador. Luego de realizar cultivos en medios adecuados, se puede realizar una estimación semicuantitativa mediante una gradación de la densidad de crecimiento en una escala de 1+ a 4+: crecimiento en el primer cuadrante de una placa sólida = 1+ ( $>10^3$  UFC/ml), en el segundo cuadrante = 2+ ( $>10^5$ ); en el tercer cuadrante = 3+ ( $>10^7$ ), y en toda la placa = 4+ ( $>10^9$ ). Las muestras de superficie y diagnósticas se procesan según métodos microbiológicos estándar. Todos los resultados deben introducirse en una base de datos para su observación inmediata.

En presencia de sintomatología clínica, se deben realizar cultivos orientados a fin de establecer un diagnóstico bacteriológico. El ejemplo clásico en UTI es el de una infección precoz

seguida por una superinfección tardía, lo cual no sólo refleja un fenómeno bacteriano sino también la respuesta del huésped. La primera infección se asocia con un episodio de inflamación caracterizado por un nivel elevado de citoquinas. En la segunda agresión se puede producir el síndrome de “inflamación excesiva o inflamación maligna”. La respuesta inflamatoria excesiva se caracteriza por la presencia de lesión tisular, fallo orgánico, shock y un aumento de la mortalidad.

### Concepto temporal de la infección en UTI

Alberti y col. realizaron un gran estudio de cohorte sobre 14.364 pacientes no seleccionados admitidos a 28 UTI en Europa, Canadá e Israel entre mayo 1997 y mayo 1998, destinado a evaluar la incidencia y la epidemiología de las infecciones en los pacientes internados en estas unidades. El total de pacientes fue subdividido en aquellos de corta estadía (menos de 24 horas: 6.011) y aquellos de larga estadía (más de 24 horas: 8.353).

El estudio permitió diferenciar tres grupos de infecciones en UTI: a) infecciones adquiridas en la comunidad, b) infecciones adquiridas en el hospital (o institucionalizados) antes del ingreso a UTI, y c) infecciones adquiridas en UTI. Se comprobó que alrededor de un quinto (21,1%) de todos los pacientes presentaban una infección al ser admitidos a UTI, alcanzando a un tercio (32,3%) de los pacientes de larga estadía. En este grupo de larga estadía la incidencia cruda de infecciones adquiridas en UTI fue del 18,9%, pero varió con el status de infección a la admisión a UTI. Fue 1,5 veces más alta (26,4%) en pacientes infectados a la admisión que en aquellos no infectados (15,3%). En otras palabras, alrededor de la mitad de las infecciones adquiridas en UTI se producen en pacientes previamente infectados al ser admitidos a la unidad. Esta elevada incidencia demuestra **que la infección continúa siendo un problema mayor en las unidades críticas**, aunque la incidencia varía entre las unidades de acuerdo a su tipo y a las características de pacientes que admite.

La jerarquía de la fuente primaria de infección difiere con el origen de la infección (comunitaria u hospitalaria) y el momento de la infección (a la admisión o durante la es-

tadía en UTI), pero las infecciones pulmonares, abdominales, del tracto urinario y las bacteriemias constituyen el 85% del total. De los pacientes infectados, el 30% no presentaron documentación microbiológica, incidencia que aumenta al 46,2% en los pacientes de corta estadía. Mientras que el 85,8% de las infecciones adquiridas en UTI fueron documentadas microbiológicamente, sólo el 54,8% de las infecciones adquiridas en la comunidad tuvieron tal documentación. Los hallazgos microbiológicos fueron similares a los presentados en otros estudios. En total, los bacilos gram negativos constituyeron el 45% de los aislamientos, seguidos por los cocos gram positivos (37%), mientras que los hongos, incluida *Candida* spp., representaron el 10% de los aislamientos. Los microorganismos causales difirieron con el origen y la fuente de infección.

### Interacción entre estado de portador y colonización/infección

A través de los datos obtenidos a partir de las muestras de vigilancia y diagnósticas, Van Saene y colaboradores han categorizado a los microorganismos y a las infecciones en tres grupos diferentes.

**Clasificación de los microorganismos.** La relación entre el número de pacientes en UTI infectados por un microorganismo particular y el número de pacientes que portan este organismo en la garganta y o el intestino, se define como el **Índice intrínseco de patogenicidad (IPI)** para un microorganismo en particular. La microbiota indígena que incluye anaerobios y estreptococos del grupo *viridans*, rara vez causa infecciones a pesar de ser portada en alta concentración con un IPI entre 0,01 y 0,03. Los enterococos y estafilococos coagulasa negativos también son portados en la orofaringe en altas concentraciones por un importante grupo de pacientes en UTI, pero no producen infecciones de las vías aéreas inferiores. Estas son bacterias de bajo nivel de patogenicidad, mientras que los patógenos de nivel alto, tales como *Salmonella* spp., tienen un IPI cercano a

uno. Existen alrededor de 14 microorganismos potencialmente patógenos con un IPI entre 0,1 y 0,3. Estos incluyen los seis microorganismos comunitarios que se presentan en sujetos previamente sanos, y las ocho bacterias hospitalarias, portadas por pacientes con una condición aguda o crónica (Tabla 1). De cada 10 pacientes en UTI que son portadores de **microorganismos potencialmente patógenos (MPP)**, uno, dos o tres podrán desarrollar una o más infecciones con estos gérmenes durante su estadía en la unidad.

La severidad de la enfermedad de base y el grado asociado de inflamación determinan qué tipo de MPP portará el paciente. Cuando un paciente es admitido a la Unidad con un estado de salud previo satisfactorio, caso de los traumatizados, quemados, operados de cirugía electiva, será portador de un MPP de la comunidad. Sin embargo, cuando un paciente es admitido a la UTI de otro hospital o sala de internación con una condición previa crónica, tal como una pancreatitis, invariablemente será portador de un MPP hospitalario en la admisión a la UTI. Además, el motivo de admisión determinará que tipo de MPP hospitalario se encontrará asociado. El IPI de un particular mi-

croorganismo puede diferir en distintos subgrupos de una población homogénea, dependiendo de las circunstancias clínicas. *S. epidermidis* es una bacteria de bajo nivel patógeno en los pacientes traumatizados, pero se convierte en un patógeno potencial en recién nacidos de bajo peso que requieren ingreso a una UTI neonatal. Los estafilococos coagulasa negativos son considerados un MPP verdadero en las unidades neonatales.

**Clasificación de las infecciones.** La infecciones en UTI producidas por los 14 MPP habitualmente siguen un curso predecible, observándose que estos microorganismos primero son portados en la garganta y/o el intestino antes de que se desarrolle la infección en los órganos internos. Tanto los cultivos de vigilancia como de diagnóstico permiten cultivar el mismo germen en las infecciones de desarrollo endógeno. La infección más frecuente en UTI es la infección endógena primaria causada tanto por MPP comunitarios como hospitalarios, portados en la boca y/o el intestino en la admisión (Tabla 2). Estos episodios de infección generalmente se producen precozmente durante la estadía en UTI.

Tipo de infección	Definición	MPP causal	Tiempo de inicio	Frecuencia
<b>1. Endógena primaria</b>	Infección causada por un MPP transportado en la garganta y/o intestino en la admisión a UTI	Comunitario Hospitalario	Precoz	Cerca 50%
<b>2. Endógena secundaria</b>	Infección causada por un MPP no portado en la admisión pero adquirido en la UTI, y portado en forma secundaria	Hospitalario	Tardío	Cerca 35%
<b>3. Exógena</b>	Infección producida por un MPP no portado en ningún momento de la estadía	Hospitalario	Cualquier momento	Cerca 15%

**Tabla 2.** Clasificación de las infecciones que se producen en las UTI utilizando como criterio el estado de portador.

Un ejemplo de infección endógena primaria en un sujeto joven previamente sano es el desarrollo de una infección por *Streptococcus pneumoniae* de la vía aérea inferior en el tercer día luego de un trauma. En pacientes portadores de EPOC que requieren ARM durante la exacerbación aguda de su enfermedad, se pueden desarrollar infecciones de la vía aérea inferior por un MPP hospitalario tal como *Klebsiella* spp., a los pocos días del ingreso, constituyendo también una infección de patogénesis endógena primaria. En cierta población de pacientes que no recibe antibióticos a la admisión, como los traumatizados, alrededor de la mitad sufren de una infección endógena primaria. Por el contrario, en las UTI médico-quirúrgicas, la mayoría de los pacientes reciben antibióticos parenterales, lo que reduce sustancialmente la incidencia de estas infecciones.

Las infecciones endógenas secundarias invariablemente son producidas por MPP hospitalarios no portados en la admisión a UTI, y generalmente se producen tardíamente durante la estadía en la Unidad. Los MPP hospitalarios usuales se adquieren primero en la orofaringe, seguido por el estómago y el intestino. Estos MPP se multiplican activamente y producen un estado de sobrecrecimiento y de superportador a nivel del aparato digestivo. Un tercio de las infecciones en UTI son secundarias endógenas. Significativamente, en los pacientes que no reciben antibióticos a la admisión, prácticamente todas estas infecciones se desarrollan solamente en aquellos que presentan inicialmente una infección endógena primaria, o sea que un grupo de pacientes graves desarrollan más de una infección durante su estadía en la Unidad. En pacientes en UTI médico-quirúrgicas, se pueden producir episodios de infecciones endógenas secundarias sin una infección endógena primaria previa.

Las infecciones exógenas son menos frecuentes (< 20%), pueden ocurrir en cualquier momento de la estadía en la unidad y son causadas por MPP hospitalarios sin estado de portador previo. Ejemplos típicos son las infecciones por *Acinetobacter baumannii* de las vías aéreas inferiores siguiendo al empleo de equipos de ventilación contaminados, las cistitis causadas por *Serratia* spp. o *Providencia* spp. asociadas con sonda vesical, y las infecciones del torrente sanguíneo

producidas por bacilos gram negativos a partir del empleo de soluciones contaminadas.

La distinción entre infección endógena primaria, endógena secundaria y exógena utilizando el estado de portador es un criterio que permite establecer que las verdaderas infecciones nosocomiales son las exógenas y las endógenas secundarias. Se considera que el personal de salud es el vehículo principal para la transmisión de microorganismos de un paciente a otro en la Unidad. Las sustancias orgánicas tales como la saliva y la materia fecal de los pacientes críticos contienen grandes concentraciones de microorganismos (>10<sup>8</sup> UFC/ml o gramo). Luego de manipular a un paciente crítico que presenta sobrecrecimiento en garganta e intestino, el nivel de contaminación de las manos del personal presenta una concentración mayor de 10<sup>5</sup> UFC/cm<sup>2</sup> de superficie. El lavado adecuado de las manos con clorhexidina produce una limpieza satisfactoria sólo si el nivel de contaminación es <10<sup>4</sup> UFC. Esta importante observación permite establecer que **se puede mantener una cadena de infección en caso de existir un alto nivel de contaminación, aun con un buen control de higiene.**

### Factores de riesgo para la adquisición de infección en UTI

Los factores predisponentes para la adquisición de infecciones en UTI son la estadía prolongada en la Unidad, el empleo de antibacterianos, el empleo de ventilación mecánica, la presencia de catéteres de arteria pulmonar o de catéteres venosos centrales, la administración de profilaxis contra la úlcera por estrés, la cateterización urinaria, el uso de esteroides y el estado nutricional.

El tiempo de estadía en la UTI es un factor de riesgo mayor para la adquisición de infecciones nosocomiales. En el estudio EPIIC europeo, los pacientes que estuvieron en UTI por tres o cuatro días tuvieron tres veces más probabilidad de adquirir una infección que aquellos que fueron admitidos por uno o dos días. El riesgo se incrementa por dos para los pacientes que están en UTI por cinco a seis días y aquellos que permanecen al menos 21 días tienen 33 veces más probabilidades de infectarse que aquellos que están uno o dos días.

La duración de la estadía en UTI también influye los patógenos involucrados. En general, es más probable que las infecciones adquiridas en la comunidad y tempranamente en el hospital (menos de cuatro días a partir de la admisión) sean producidas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* o *Proteus* spp), *Staphylococcus aureus* meticilino sensibles, estreptococos y anaerobios. En contraste, las infecciones adquiridas después de los cuatro días de la admisión es más probable que sean producidas por bacterias altamente resistentes tales como *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, enterococos y hongos. En un estudio francés, el riesgo de adquirir estos últimos patógenos aumentó de 4,2% en la primera semana a 24% en la cuarta.

La exposición previa a los antibióticos favorece no solamente la adquisición de infecciones sino también el desarrollo de resistencia bacteriana. La exposición previa a los antibacterianos puede favorecer la emergencia de patógenos multirresistentes por dos mecanismos. Primero, los antibacterianos pueden modificar la microbiota intestinal, permitiendo la colonización con microorganismos resistentes; y segundo, pueden favorecer la selección de  $\beta$  lactamasas inducibles en microorganismos tales como *P.aeruginosa*, *E.cloacae*, *Serratia* spp y *Citrobacter freundii*, o de espectro extendido (BLEE) en *Klebsiella* spp., *E. coli*, *P.mirabilis*, etc. y actualmente de carbapenemasas. El empleo de antibióticos y las políticas de administración desempeñan un rol importante en la epidemiología de las infecciones nosocomiales en UTI.

Un factor importante responsable de infecciones en UTI es el uso liberal de múltiples dispositivos invasivos, particularmente en los pacientes más graves. Un estudio reciente demostró que el 25% de los episodios de bacteriemia son debidos a infecciones asociadas con catéter y la bacteriemia primaria es responsable del 18% de los episodios de sepsis severa. Las bacteriemias asociadas con catéter han aumentado en incidencia, siendo los aislados más frecuentes los estafilococos coagulasa negativos.

## Empleo de antimicrobianos

El microorganismo, su nivel de patogenicidad y el sitio de aislamiento determinan la elección del agente antimicrobiano a utilizar. Además de ello, se deben tener en cuenta otros elementos, como la toxicidad, efectos colaterales, interacciones de drogas, método de administración y necesidad de control de niveles hemáticos.

El empleo de un número limitado de agentes antimicrobianos permite el control prácticamente de todos los microorganismos implicados en las infecciones en UTI. Los grupos principales incluyen:

- Los  $\beta$  lactámicos, tales como las penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes
- Los aminoglucósidos: gentamicina y amikacina
- Las nuevas fluoroquinolonas: levofloxacin, moxifloxacin
- Los glucopéptidos: vancomicina, teicoplanina
- Los polipéptidos: colistina
- Tigeciclina
- Antifúngicos

Los objetivos del tratamiento de los pacientes con infecciones graves son: tratar al paciente en forma eficiente, rápida y segura, por una parte; y evitar el empleo inapropiado y prolongado de la terapéutica antimicrobiana para evitar el desarrollo de resistencia, por otra. Si bien el primer objetivo se cumple en general adecuadamente, son muchas las dificultades que existen para conciliar la acción y cumplir con el segundo. En este sentido, Wisplinghoff y cols., han estudiado las bacteriemias nosocomiales en los hospitales de EE.UU., comprobado que entre los años 1995 y 2002, se detectaron 24.179 casos de bacteriemias nosocomiales en 49 hospitales, un promedio de 60 casos por cada 10.000 admisiones. Uno de los hallazgos más interesantes fue la elevada proporción de microorganismos resistentes. En efecto, el 41% de los *S. aureus* y el 75% de los *S. coagulasa* negativos fueron resistentes a la meticilina. La proporción de *S.aureus* resistentes a meticilina aumentó del 22% en 1995 al 57% en 2001. Entre los aislamientos de enterococos, la resistencia a vancomicina

se reconoció en el 60% de *E. faecium* y en el 2% de *E. faecalis*. Del mismo modo, se reconoció una variada resistencia a los antibacterianos en bacterias gram negativas. Como ejemplo, se puede citar que los aislamientos de *Klebsiella* spp. fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación, aminogluco-sidos, fluoroquinolonas e imipenem en el 20% de las cepas evaluadas (BLEE). La proporción de *Paeruginosa* resistente a ceftazidima aumentó del 12% en 1995 al 29% en el 2001. Hoy día la multiresistencia en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* es alarmante.

### Microorganismos potencialmente patógenos

**Profilaxis y tratamiento de la colonización e infección de los órganos internos.** Sólo la administración parenteral de agentes antimicrobianos puede prevenir y tratar la colonización e infección por MPP. Los modernos  $\beta$ lactámicos son los más populares en terapia intensiva debido a que estos agentes cubren tanto los microorganismos comunitarios como hospitalarios. Existe en este sentido una extensa experiencia con las cefalosporinas de tercera generación. La experiencia establece que la colonización o infección con MPP comunitarios puede generalmente ser prevenida o tratada con el empleo de un solo agente antimicrobiano. En caso de colonización o infección por MPP hospitalarios, algunos autores prefieren la combinación de un  $\beta$ lactámico con un aminogluco-sido. La colonización con hongos, en particular *Candida albicans*, se puede prevenir con anfotericina o los modernos azoles.

**Prevención y erradicación del estado de portador de MPP.** Se ha comprobado que la aplicación tópica de agentes antimicrobianos puede ser efectiva para la abolición del estado de portador orofaríngeo y gastrointestinal de MPP. La mezcla de colistina, tobramicina y anfotericina B ha sido extensamente estudiada en el concepto de descontaminación selectiva. La técnica de descontaminación selectiva es una estrategia profiláctica destinada a prevenir o minimizar el impacto de las infecciones endógenas y exógenas debidas a los 14 microorganismos patógenos potenciales. Se ha discutido ampliamente el empleo sistemático de esta técnica,

y en el concepto actual, si bien se ha comprobado que se produce una reducción en la incidencia de neumonía nosocomial, no se ha comprobado una disminución similar de la mortalidad. La estrategia precedente podría ser recomendable en algunos casos particulares, tales como los pacientes traumatizados, sometidos a trasplantes de órganos sólidos e inmunosuprimidos previos. Krueger y col., recientemente, han comprobado que el empleo de esta técnica tendría efectos favorables sobre la sobrevida en pacientes traumatizados y quirúrgicos en el rango medio de gravedad (APACHE entre 20 y 29 a la admisión).

### Microorganismos altamente patógenos

**Tratamiento de la infección.** Los microorganismos altamente patógenos, como *Neisseria meningitidis* y *Salmonella* spp. rara vez producen infecciones en las UTI de adultos. Estos tipos de microorganismos producen infecciones endógenas primarias en niños y neonatos. La cefotaxima es muy efectiva para tratar las infecciones por *N. meningitidis*, aunque la penicilina logra igual incidencia de cura. Las fluoroquinolonas, en particular la ciprofloxacina, son los agentes de primera elección para la terapéutica de las infecciones por *Salmonella* spp.

**Erradicación del estado de portador.** Un curso de cefotaxima o penicilina parenteral generalmente se asocia con la erradicación del estado de portador orofaríngeo de *N. meningitidis*. En ocasiones es necesario incluir un curso de rifampicina para lograr la descontaminación efectiva de las fauces. El empleo de descontaminación selectiva con la adición de fluoroquinolonas permite eliminar la portación de *Salmonella* del intestino, ejerciendo a la vez un poderoso efecto neutralizador de endotoxinas.

### Microorganismos de baja patogenicidad

**Terapéutica de la colonización.** La colonización de los órganos internos con *Streptococcus* grupo *viridans*, enterococos, estafilococos coagulasa negativos y anaerobios puede ocurrir en cualquier momento de la estadía en UTI. Sin embargo, la infección por estos patógenos es infrecuente aún en estos pacientes.

**Erradicación del estado de portador.** La erradicación tanto de microorganismos potencialmente patógenos como patógenos de bajo nivel requiere la descontaminación total o esterilización del tracto digestivo. Aparte del hecho de que este esfuerzo no parece tener sentido, la esterilización total es prácticamente imposible. Esto justifica el empleo, en casos seleccionados, de la técnica de descontaminación selectiva, que se orienta exclusivamente a los 14 MPP.

## Bibliografía

- Alberti C. y cols. *Intensive Care Med* (2002); 28:108.  
Bergen G. y cols. *Crit Care Clin* (1998); 14:71.  
Bergogne-Berezin E. *Drugs* (1999); 58:51  
Bonten M. *Curr Opin Infect Dis* (2002); 15:401  
Brooks A. y cols. *Infect Dis Clin Practice* (1999); 8:97  
Hugonnet S. y cols. *Emerg Infect Dis* (2004); 10:76  
Krueger W. y cols. *Am J Respir Crit Care Med* (2002); 166:1029  
Legros A. y cols. *Intensive Care Med* (1998); 24:1040  
Martin M. *New Horiz* (1993); 1:162  
Natheus A. y cols. *Infect Dis Clin North Amer* (1992); 6:657  
Pittet D. y cols. *JAMA*(1994); 271:1598  
Pittet D., Harbarth S.: *The Intensive Care Unit*. En Bennett J., Brachman P. (Edit.): *Hospital Infections*. Fourth Edition. Lippincott Raven Pub, Philadelphia 1998  
Tweeten S. y cols. *Infect Dis in Clin Practice* (1999); 8:274  
van Saene H., Silvestri L., de la Cal M. (Eds.): *Infection control in the Intensive Care Unit*. Springer-Verlag Italia, Milán 1998  
Vincent J. y cols. *JAMA* (1995); 274:639  
Wisplinghoff H. y cols. *Clin Infect Dis* (2004); 39:309  
Wolff M. y cols. *Clin Microb and Infection* : 3. Suppl 1 (1997); S38

---

## ¿Requiem para la vancomicina?

---

José María Casellas

Recientemente Muhr y Bárbara Murray, ésta última directora de un grupo que ha producido excelentes investigaciones y publicado numerosos trabajos en relación a estafilococos, han presentado una puesta al día planteando el tema de la supuesta obsolescencia de la vancomicina (VAN).

En el curso de la publicación muestran la necesidad de aclarar términos, enfatizar el desconocimiento de muchos problemas microbiológicos y considerar los parámetros farmacodinámicos y farmacocinéticos (FD/FC).

Aclaremos en principio, los términos:

Los estafilococos meticilino resistentes (SAMR) pueden ser considerados en relación a vancomicina:

**VAN-S:** (vancomicina sensibles). Son totalmente sensibles a VAN (CIM media 0.12-0.25mg/l). El concepto de sensibilidad cambió, ya que CLSI (ex NCCLS) 2007 considera sensible  $\leq 2$ mg/l cuando el punto de corte (PC) anterior era  $\leq 4$ mg/l. (Lamentablemente la mayoría de los laboratorios argentinos NO determinan CIM). Hoy día la Sociedad Europea que reco-

mienda los PC (EUCAST) estima que el PC debería ser  $S: \leq 1$ mg/l, con lo que coincidimos. En definitiva, en Argentina tendemos a sobreestimar la sensibilidad a VAN.

El problema se complica porque en EUA no sólo CLSI determina PC, sino que cuando son antibacterianos producidos anteriormente a los años 60 (como es VAN) rigen los PC, en este caso obsoletos propuesto por FDA. Para FDA se consideran sensibles los aislados con CIM  $\leq 4$  mg/l.

**VISA:** significa *S.aureus* con sensibilidad intermedia a vancomicina. En los países en los que como Argentina y Europa se emplea la teicoplanina el término se refiere a todos los glucopéptidos (GP) y se denominan GISA. Fueron descriptos inicialmente en Japón por el grupo de Hiramatsu en 1996. Son aislados que presentan en la pared celular el dipéptido terminal Dala- Dala muy engrosado lo que determina una "captura" de VAN o de teicoplanina, impidiendo que el GP pueda unirse a la última Dala del pentapéptido de la pared celular, que es su mecanismo de acción. Como consecuencia

se elevan sus CIMs. Los aislados VISA/GISA son infrecuentes y su incidencia no está claramente estudiada. Las cepas VISA/GISA presentan CIM de alrededor de 4 a 8 mg/l y no son generalmente detectables, según Tenover, por el método de difusión. Tres son los criterios adoptados por el CDC (Center for Disease Control and Prevention) para detectarlos: 1) CIM por microdilución a VAN de 4 a 8mg/l; 2) CIM por E test  $\geq 6$ mg/l ó 3) desarrollo en agar infusión de cerebro y corazón (BHI) que contenga 6mg/l de VAN. Este último creemos que es el más confiable. La importancia en detectar VISA/GISA radica en que se ha comprobado que los pacientes que presentan VISA/GISA evolucionan peor que aquellos de los que se aísla VAN-S.

**h-VISA:** son aislados con población heterogénea compuesta en su mayoría de células VAN-S pero con una muy reducida población (1 cada  $10^5$  a  $10^6$  bacterias) con CIM para VAN  $\geq 2$ mg/l. Los aislados h-VISA son mucho más frecuentes que los VISA. Se ha estimado que entre 0.5% a 20% de los aislados SAMR son héteroresistentes a VAN. Las CIM que revelan los aparatos automatizados brindan con frecuencia resultados falsamente sensibles y lo propio ocurre con el método de difusión. Los h-VISA se pueden detectar con E test o por el método de pre difusión con tabletas pero el “gold standard” es el engorroso método poblacional (PAP). Se estima que hasta 85% de h-VISA que presentan inicialmente una CIM de 2mg/l se relacionan con mala evolución clínica, lo cual si bien es un motivo de discusión, creemos necesario recomendar detectarlas.

**VRSA:** *S.aureus* vancomicina altamente resistentes. Son aislados que presentan CIM a VAN, TEI y el nuevo GP oritavancina muy elevados ( $\geq 16$ mg/l). Han adquirido un plásmido que codifica el gen *Van A* de *Enterococcus faecium*. Solamente se han informado 6 aislados en EUA, si bien hay recientes publicaciones de aislados en países de Asia como Taiwán. Se asume que surgen de la “convivencia” de SAMR con *E. faecium* Van A en un mismo nicho (ej: úlcera diabética).

**Nuevos PC:** Como mencionamos, CLSI ha adoptado nuevos PC para VAN y *S.aureus*. Hasta 2006 los PC eran  $S \leq 4$ ; I 8-16 y  $R \geq 32$ mg/l. A partir de 2007 los PC se fijaron en  $S \leq 2$ , I 4-8 y  $R \geq 16$ mg/l. Sin embargo, está en discusión en CLSI la pro-

puesta para 2008 de tomar solamente dos puntos de corte:  $S \leq 2$  y  $R \geq 4$ . Para la Sociedad Europea de Sensibilidad a Antibacterianos (EUCAST) los aislados son considerados sensibles  $\leq 1$  mg/l y  $R \geq 2$  mg/l. Este criterio es el que comparto y tiene la ventaja de que pasan directamente como resistentes la mayor parte de los h-VISA.

**FD/FC:** Los criterios farmacodinámicos/farmacocinéticos (FD/FC) son lo que condicionan hoy día los criterios de dosificación de ATB. Los GP clásicos dependen tanto de  $AUC_{24}/CIM$  como de % T/CIM. Este último parámetro puede justificar el criterio de varios intensivistas de utilizar VAN en infusión continua (H. Correa, Montevideo, Comunicación personal). El valor que implica una relación óptima  $AUC_{24}/CIM$  que es alrededor de 400 es semejante para aislados VAN S – VISA y h-VISA aunque existe mayor correlación clínica en h-VISA con  $AUC_{24}/CIM$  de 500, ello basado en los estudios en el ratón neutropénico de Craig y cols. Lamentablemente, ocurre que este valor de  $AUC_{24}/CIM$  no es alcanzable a las dosis utilizadas en humanos ni en sangre ni en el foco infeccioso. Para lograr este valor se requiere un valle mayor de 20mg/l en suero. En consecuencia, esto explica el fracaso de los GP en aislados h-VISA y aún en algunos aislados en el límite de la sensibilidad, sin estricto control de la vancocinemia.

**Dosis de carga:** es conveniente, para poder lograr una  $C_{max}$  adecuada, efectuar una dosis de carga de 15mg/kg. Ello es importante para “cubrir” a los h-VISA que no son siempre diagnosticables en los laboratorios clínicos convencionales argentinos.

**Concentración de VAN en el valle:** debe ser  $\geq 15$  mg/l. A mayor concentración de VAN en el valle, mejor respuesta clínica de acuerdo a las evidencias y ello se estima que se debe a que se evitan las sub poblaciones presentes : los h-VISA. Lamentablemente en nuestro medio, probablemente por razones de costo, raramente se determina la vancocinemia

**Fallas en general en el tratamiento con VAN:** VAN ha adquirido la fama de ser un excelente antiestafilocócico, lo cual es falso. Los estudios realizados por curvas de letalidad (“Time Killing Curves”) han mostrado que con frecuencia a las

4 h no se alcanza, como se requiere, un descenso de  $3 \log_{10}$  y que con frecuencia ocurre un recrecimiento luego de las 12 h. Ello explica la permanencia de bacterias tratadas con VAN en focos donde la división es lenta (ej. vegetaciones cardíacas, secuestros óseos, biopelículas).

**Fallas en neumonías por *S. aureus* tratadas con VAN:** es muy importante que la concentración focal de VAN sea suficiente y se mantenga. VAN tiene menor actividad en condiciones anaeróbicas y tiene pobre penetración intracelular. Solo actúa en bacterias en división. Todo ello dificulta su actividad en macrófagos alveolares. Por otra parte, solo 15 a 18 % del VAN sérico aparece en el fluido lineal epitelial pulmonar (ELF). Se ha demostrado que VAN nunca alcanza  $AUC_{24}/CIM > 125$  en el ELF frente a *S. aureus* mientras que linezolid, por ej, alcanza 215 a 230.

**Otros problemas con vancomicina:** en base a 18 estudios efectuados en diversos países, Taconelli y cols concluyen que el mayor riesgo para la selección de SAMR radica en el uso empírico de ciprofloxacina y en segundo término de GP. La SHEA (Society for Health Care Epidemiology of America) advierte sobre la conveniencia de limitar el uso de GP, ciprofloxacina y cefalosporinas de 3ª y 4ª generación. Dancer postula que los GP son capaces de seleccionar las bacterias SAMR de una población heterogénea en la que predominan los aislados de SAMS. Según Schentag esto puede ocurrir tan pronto como en el primer día de internación.

Otro problema en relación a VAN es la falsa creencia de que los GP tienen buena actividad clínica frente a *S. aureus*. Sin embargo, debe considerarse que los GP no interfieren los mecanismos de virulencia de esta especie ( $\alpha$  toxina, exfoliatina, leucocidina de Pantón Valentine, toxina del síndrome del shock tóxico, etc.). En este sentido los ATB del grupo de los macrólidos (claritromicina, clindamicina, y rifampicina) proceden a esta interferencia. Este aspecto cobra mucho mayor trascendencia en este momento ante la proliferación de los SAMR adquiridos en la comunidad (CA-MRSA). Por tal motivo no recomendamos utilizar GP como única medicación en pacientes con CA-MRSA ( el tema CA-MRSA incluyendo experiencias argentinas aparecerá en el Vol 2 N°2 ).

**Otros antibacterianos para el tratamiento de infecciones por SAMR: Teicoplanina (TEI) :** Es un GP de origen natural desarrollado en Italia por el "Gruppo Lepetit" y que no se comercializa en EUA. Por lo tanto, las experiencias provienen de algunos países europeos y pocos de Latinoamérica entre los que se incluye Argentina. La opinión de los investigadores de EUA es que TEI no ofrece definitivas ventajas sobre VAN. En nuestro medio, Stamboulían y cols han demostrado su utilidad en profilaxis quirúrgica traumatológica y la posibilidad de su uso en tres dosis semanales en el tratamiento extra hospitalario de pacientes intervenidos por infecciones osteoarticulares por SAMR. Esta ventaja probablemente deba ceder lugar a los nuevos gluco y lipopéptidos de larga vida media. Por otra parte, se ha demostrado que desde 2005 a la fecha, los valores de CIM de *S. aureus* a TEI se van incrementando constantemente. En nuestro medio han surgido copias de TEI cuya efectividad está cuestionada.

**Linezolid (LI) :** Es el primer compuesto comercializado de la nueva familia de las oxazolidinonas, de empleo oral y parenteral y que ha demostrado ser más efectiva que VAN en neumonías y bacteremias por SAMR. En un estudio comparativo y azarizado se ha demostrado 59% de curas clínicas (36/61) empleando LI vs 35% usando VAN (22/62). Recientemente se han aportado pruebas de que el mecanismo que se creía exclusivo de la acción antibacteriana de LI, la inhibición de la iniciación de la síntesis proteica, no es el único que realmente opera, sino que comparte el mecanismo de acción de macrólidos y azálidos cual es el de las mutaciones en los receptores ribosomales. Esto ocurriría con menor frecuencia con LI (John Quinn, Russ University, Chicago, comunicación personal). Y esto explica que en tratamientos prolongados (> 25 días) aparezcan periódicamente mutantes resistentes. Por otra parte LI, también en tratamientos largos, da lugar a plaquetopenia y neutropenia que puede ser severa, si bien reversible.

**Tigeciclina (TIG):** el 100% de aislados de *S. aureus* y *S. coagulasa* negativos estudiados en investigaciones internacionales, así como en un estudio multicéntrico en Argentina, resultaron sensibles a TIG, un derivado de minociclina de

uso parenteral. Este ATB está aprobado por FDA para infecciones de piel y partes blandas y sepsis intrabdominal. TIG presenta un amplio espectro de actividad frente a cocos gram positivos, anaerobios, y bacterias gram negativas (BGN), salvo *P.aeruginosa*. En nuestro medio, se utiliza ocasionalmente para enfrentar infecciones estafilocócicas y se ha orientado su uso al tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* spp. Creo sin embargo, que es una buena alternativa para el tratamiento inicial de infecciones graves debidas a CA-MRSA, pero también considero que dado el amplio espectro de TIG, su uso empírico en infecciones presuntamente estafilocócicas, no es conveniente para evitar la selección de cepas de BGN resistentes, como ya ha ocurrido.

**Daptomicina (DAP):** Es un ATB recientemente lanzado a nuestro mercado; se trata de un lipopéptido cíclico de origen natural cuya actividad *in vitro* ya habíamos estudiado para Lilly en los años 80. Hoy en día ha sido retomado por Cubist y Novartis. A la dosis habitual de 4mg/k/d alcanza una C<sub>max</sub> en suero de 58 mg/l siendo la CIM<sub>90</sub> para todos los estafilococos de 0,25 mg/l. El mecanismo de acción es único, produce la disrupción calcio-dependiente de la membrana citoplasmática, resultante en un importante eflujo de K<sup>+</sup> lo que deriva en la inhibición de la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Es pues, plenamente bactericida. No actúa sobre gramnegativos. Presenta varios problemas cuya trascendencia surgirá con el uso clínico: 1) alto efecto inóculo, o sea menor actividad y selección de mutantes resistentes en focos de alta densidad bacteriana (abscesos), como ocurre con cepas CA-MRSA. La resistencia parece deberse a fallas en la acetilación de la glucosamina de la pared celular. 2) Se ha demostrado correlación de resistencia *in vitro* y de fallas clínicas de DAP en infecciones por aislados GISA, probablemente debido al engrosamiento de la pared celular en estas cepas, lo que no permitiría que DAP alcance su "diana", la membrana citoplasmática. 3) alta unión a proteínas (95%) que compromete la actividad en focos de alta concentración proteica 4) en los estudios clínicos de los años 80-90 se comprobó un importante aumento en los niveles de creatin-fosfoquinasa sérica dando origen a mialgias y debilidad muscular importantes. 5) **no se puede emplear en neumonías** porque el surfactante

pulmonar inhibe la DAP 6) DAP no puede ensayarse *in vitro* en medios sin ajuste de la concentración de calcio, luego **no se puede determinar sensibilidad por difusión en medios sin dicho ajuste**. Se puede determinar por microdilución en un medio Mueller Hinton ajustado a 50 mg/l de Ca<sup>++</sup>. El PC para sensibilidad ≤ 1 mg/l (CLSI). No hay datos para valores intermedios o resistentes. FDA lo ha aprobado para infección de piel y partes blandas (4mg/k/d) y para bacteremias y endocarditis (6 mg/k/d). Puede usarse en pediatría.

### Antibacterianos en estudio

**a) Glucopéptidos y Lipopéptidos:** se encuentran en estudio en fase III. Su ventaja es su larga vida media y su actividad limitada a cocos gram positivos (ej. Talavancina, Dalbavancina y Oritavancina)

**b) Ceftobiprole y Cefarolina:** estos ATB semisintéticos, que insólitamente han sido denominados por alguna propaganda farmacéutica como "cefalosporinas de 5ª generación" tienen la propiedad de presentar una alta afinidad a la PBP2a de estafilococos por lo cual son efectivos frente a las cepas meticilino resistentes. No actúan sobre *Enterococcus faecium* y su actividad sobre BGN es semejante a cefotaxima/ceftriaxona. Se ha advertido acerca del peligro de que los médicos se tiente de emplear este ATB como "ATB multipropósito" con el riesgo de selección de enterobacterias productoras de BLEE o carbapenemasas, así como *P.aeruginosa* y *Acinetobacter*.

**c) Iclaprim:** Es una nueva diaminopirimidina sintética (Bassel Pharm) relacionada a trimetoprima que inhibe la dehidrofolatoreductasa bacteriana. Es muy potente frente a SAMR y presenta las demás características conocidas de TMP. Creo que dado el éxito de TMS frente a SAMR en nuestra región, este ATB tiene futuro con la ventaja de poder usarse por vía oral e inyectable y poder asociarse con claritromicina o clindamicina. Cabe esperar que finalicen los estudios fase III para conocer su eficacia y seguridad.

**Problema adicional:** todos los días nos surgen dudas respecto a fallas de VAN y quizás TEI coincidentes con el uso de copias. Dos de nosotros (JMC y G. Tomè) hemos podido comprobar en la Maternidad Santa Rosa de Vte. López fallas terapéuticas en

neonatos con el empleo de copias de VAN. En un caso en la muestra de sangre obtenida en el valle se comprobó un nivel de apenas 3.3mg/l (cuando debería ser de 15mg/l). Al cambiar la VAN por otra marca comercial el paciente evolucionó favorablemente. Esto es problema diario en nuestro medio. Lamentablemente sólo se ofrecen recursos en pocos hospitales para el dosaje de VAN que es de rigor.

Un estudio del Profesor Osmar Vesga Prof. de Infectología de la Universidad de Medellín, Presidente de La Sociedad Colombiana de Infectología, discípulo de Walter Craig comprobó la baja disponibilidad de algunas VAN sudamericanas.

La actividad de fluorquinolonas sobre SAMR es pobre (> 20% de resistencia en nuestro país) pero si se trata de un aislado con sensibilidad documentada sea SAMS o SAMR, levofloxacina o moxifloxacina son buenas opciones y superiores a vancomicina. De todos modos preferimos que se evite el uso de estos ATB en UCI y debería prestarse mayor atención a la actividad inmunomoduladora e inhibición de síntesis de exotoxinas a concentraciones sub CIM de claritromicina y otros macrólidos.

### Conclusiones:

- VAN no es el mejor antiestafilocócico. Anteriormente era el único recurso para las infecciones por SAMR, hoy día se presentan otras alternativas.
- VAN no es buen bactericida. Presenta el fenómeno de tolerancia.
- No limita la actividad de exotoxinas.
- VAN tiene baja biodisponibilidad en el ELF pulmonar, hueso y baja concentración intracelular.
- Los microbiólogos e infectólogos deben estar advertidos sobre aislados GISA y h-VISA, aunque no se conoce bien su implicancia clínica, sin duda existen fallas terapéuticas atribuibles.
- Deben implementarse métodos para el control de niveles séricos y tisulares de VAN y TEI.
- Recordar que VAN no es el ATB de elección en los casos de aislados de *Staphylococcus* meticilino sensibles sino las cefalosporinas de 1ª generación.
- Considerar el empleo de claritromicina, otros macrólidos, clindamicina, rifampicina que por su acción inhibitoria de síntesis proteica a concentraciones sub CIM pueden ser im-

portantes en el empleo de terapia ATB combinada.

### Bibliografía

- Muhr M. y Murray B. Clin Infect Dis (2007) 44:1536  
Fridkin SK y cols Clin Infect Dis (2001) 32:108-115  
Nathwani D y cols Inter J Antimicrob Agents (2003) 21:521-524  
Tenover FC y cols J Clin Microbiol (1998) 36:1020-1027  
Wooton M y cols Antimicrob Agents Chemother (2005) 49:3982  
Hiramatsu K y cols Lancet (1997) 350:1670-1673  
Charles PG y cols Clin Infect Dis (2004) 38:448-451  
Rello J An J Resp Crit Care Med (1994) 150:1545-1549  
Body M Clin Microbiol Inf (2001) 7:32-33  
Wu J y cols Clin Therap (2006) 28:1451-1561  
Clinical Laboratory Standards Documento M-14 S-100(2007)  
Walsh TR y How R.A. Ann.Rev. Microbiol (2002) 56:657-675  
Ariza J y cols Lancet (1999) 353:1587-1588  
Tenover FC y cols Emerg Infect Dis.(2001) 7:327-332  
Taconelli E. y cols. JAC ( 6-nov.2007)  
Dancer S.J. JAC (4 dic. 2007)  
Schentag J.J. y cols. CID (1998); 26:1204  
Lentino J.R. y cols. Eur J Clin Microb Inf Dis ( Diciembre 2007)  
Rubinstein J. y cols. CID (2001); 32:402  
Ardura M. y cols. Ped Inf Dis J (2007); 26:1128  
Quinn B. y cols. JAC (2007); 60:1380  
Laue H. y cols. JAC 22007); 60: 1391  
SADEBAC SC de Antimicrobianos. Consenso 2007, Córdoba 2007  
Casellas J.M. y cols. J Chemother (octubre 2007)  
Stamboulia D. Teicoplanina Ed. Aventis (2002)  
Soriano A y cols. CID (2008) 46:196  
Lalari T y cols JAC (2008) 61:177  
Giamarellos-Boubolis Int J Antim Ag (2008) 31:12  
Cui L. AAC (2006) 50:1979

### • Drusano G y cols AAC (2000) 44:2046

El grupo de Georges Drusano del grupo de farmacología de la Universidad de Albano (EUA) estudió la penetración de levofloxacina (LEV) en próstata humana no inflamada. La penetración media fue 4.14 (IC 95%: 0.20-49.6) en relación al nivel sérico luego de dosis de 500mg IV, por lo que recomiendan su evaluación en la terapia de prostatitis crónica (PC).

*Comentarios de J.M.Casellas y A.E.Farinati: recordar que E. coli, C. trachomatis y U. urealyticum son las causas principales de PC y el nivel prostático de LEV supera ampliamente las CBM y se esperan niveles superiores con dosis de 750mg IV.*

### • Drusano G. y cols AAC (2002) 4:586

El mismo grupo investigó la concentración en voluntarios (>18 a) de la concentración de LEV en el fluido laminar pulmonar (ELF) luego de dosis de 500 y 750mg IV. A la dosis de 750mg la penetración en relación al suero fue de 1.16 a 3.18 con una mediana de 1.43. La AUC determinada en base a este valor es de aproximadamente 125, por lo que implica cobertura de la casi totalidad de agentes etiológicos bacterianos de neumonía nosocomial salvo para *P.aeruginosa* con CIM > 1mg/l y de *S.aureus* meticilino resistente para cuyo caso recomiendan linezolida.

*Comentarios de J.M.Casellas: hemos demostrado que no hay antagonismo levofloxacina-linezolida.*

### • García Suárez M y cols J Clin Microbiol (2007) 45:3549

Investigadores del Baylor College de Houston (EUA) demostraron que la neumolisina neumocócica daña las células pulmonares e inhibe la función fagocítica de los leucocitos PMN. Suponen que los Ac IgG anti neumolisina bloquean en la etapa temprana de la infección estos efectos en los alvéolos protegiendo al huésped de la infección bacteriémica. Demuestran que muchos neumococos no producen neumolisina y que hay personas que no producen Ac frente a

los polisacáridos capsulares neumocócicos que estimulan la producción de IgG.

*Comentario de J.M.Casellas y A.E. Farinati: en estos casos la participación de antibacterianos efectivos y tempranos sería crucial. Hoy día se dispone de una prueba de detección de antígeno rápido de neumolisina eliminado por orina por PLY-ELISA (Binax) disponible en nuestro medio. Las fallas en pediatría podrían deberse a fallas de producción de neumolisina.*

### • Anderson R y cols JAC (2007) 59:234.

En relación al último tópico relacionado con la neumolisina el grupo de la Universidad de Joanesburgo, Sud África demostraron que los macrólidos y azálidos a concentración sub-CIM inhiben la producción de neumolisina por neumococos sensibles o resistentes pero que claritromicina posee (aún en cepas resistentes) la propiedad de estimular la producción de neumolisina en forma atenuada. Los autores concluyen que claritromicina atenúa la producción brusca perjudicial de neumolisina y es útil para asociarla a otros ATB aún en caso de aislados resistentes in vitro a claritromicina.

### •Antibiotics for Bacteremic Pneumonia Improved Outcomes With Macrolides but Not Fluoroquinolones

*Mark L. Metersky y cols. Chest, Feb 2007 vol.131 n.2 p.466-473*

La neumonía es una de las causas más frecuentes de interacciones, aunque el tratamiento antibacteriano empírico inicial permanece poco claro y es motivo de disenso. Estudios observacionales de pacientes con NAC han mostrado ventajas en la combinación de betalactámicos con antibacterianos que dan cobertura para bacterias responsables de neumonías denominadas "atípicas". Pero un metaanálisis y una revisión sistemática de estudios controlados no han confirmado este beneficio.

Los estudios también han demostrado mejoría en la evolución entre pacientes con NAC bacteriémicas que recibieron tratamiento antibacteriano combinado. Recientemente las fluoroquinolonas han sido favorecidas debido a la cobertura de estos microorganismos relacionados a neumonías atípicas. Para comprender mejor el efecto de la cobertura de estos microorganismos, los investigadores analizaron la relación entre el régimen antibacteriano inicial y la mejoría clínica en 2209 pac. internados con NAC bacteriémica entre 1998 - 2001.

Los patógenos más frecuentemente aislados en hemocultivos fueron:

- *Streptococcus pneumoniae* (38%)
- otros estreptococos (14%)
- *Staphylococcus aureus* (14%)
- *Escherichia coli* (14%)
- Otros BGN (9%)

**Comentario de Jorge Calabrese:** *El tratamiento antibacteriano empírico inicial activo contra los microorganismos de neumonías atípicas estaba independientemente asociado con la disminución de la mortalidad y la disminución de la reinternación. Otros análisis revelaron que los beneficios de la cobertura para las bacterias intra y paracelulares sucedía sólo con los macrólidos, con una reducción de mortalidad y menor número de reinternación. Pero no había un efecto significativo de estas evoluciones cuando se utilizaban fluoroquinolonas ó tetraciclinas. Los efectos beneficiosos de los macrólidos parecía mejorar con la duración del mismo.*

*Estos hallazgos sugieren que las propiedades inmunomoduladoras de los macrólidos tal vez juntamente con sus efectos antibacterianos pueden ser la causa beneficiosa en esta situación. Debido a la resistencia habitual a los macrólidos, estos agentes deberían usarse siempre juntamente con betalactámicos, y nunca como monoterapia.*

#### • Resistencia a ertapenem en *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp.

Woodford N. y cols. Int J. Antimicrob Ag (2007); 29:456

El grupo de David Livermore en U.K. recientemente advierte sobre la recuperación desde 2004 de aislados de *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. resistentes a ertapenem (CIM > 16mg/l)

pero sensibles a meropenem e imipenem (CIM <2 mg/l). Esta resistencia es raramente debida a carbapenemasas y generalmente debida a una combinación de BLEE tipo CTX-M en *Klebsiella pneumoniae* o hiperproducción de Amp C en *Enterobacter* spp. con impermeabilidad o incremento de eflujo.

**Comentario J.M.Casellas:** *Dada la elevada incidencia de BLEE CTX-M2 en nuestro medio, éste es un motivo más para evitar el uso de ertapenem en el medio hospitalario. Por otra parte, estas cepas ya han sido aisladas en Argentina ( Fernando Pasterán, ANLIS y en nuestro grupo de CIBIC, Rosario)*

#### • Cefepima. Informe del FDA. Website FDA.

El 14 de noviembre 2007 FDA advirtió que este antimicrobiano puede estar relacionado con un incrementado riesgo de muerte, particularmente en pacientes neutropénicos febriles. La FDA está trabajando con Bristol Myers para evaluar esta circunstancia pero, por ahora, no se ha sugerido modificación en las indicaciones.

## LIBROS

### Infectología y enfermedades infecciosas.

Cecchini E. y González Ayala S. Ed. Journal, 1ª Ed. Buenos Aires, 2008

Ha sido un soplo de aire fresco en nuestro quehacer de infectólogos y microbiólogos, la aparición del libro "Infectología y enfermedades infecciosas" de los amigos Emilio Cecchini y Silvia González Ayala. Más allá de la generosidad con que distribuyeron la temática, cabe destacar el empeño puesto por los colaboradores. ¡Tenemos un excelente libro argentino de Infectología!

En el colegio me atormentaban las matemáticas. Después aprendí.

Albert Einstein.

---

## Atrévase a preguntar

---

**Pregunta (P) : Noemí Borda ( Rosario) :** ¿Los pacientes que el Dr. Seijo relata que sufrieron infecciones pulmonares por *Leptospira* spp. no presentaron ictericia ni activación de las enzimas hepáticas? ¿ Qué especie de *Leptospira* fue responsable de estas infecciones?

**Respuesta (R) del Dr. Seijo:** Respecto a la primera pregunta: la hemorragia pulmonar debida a leptospirosis rara vez cursa con ictericia. Puede haber en forma inconstante elevación de las enzimas hepáticas, sin que por ello se observe ictericia. Segunda pregunta: si se refiere al serovar, no disponemos de información provenientes de aislamientos. En nuestra experiencia en el hospital F.J. Muñiz, no hemos encontrado cambios en los serovares habituales (*icterohaemorrhagiae* y *canicola*). Creemos que se debe a atributos de cepas con una patogenicidad distinta.

**P: Gerardo Deacon (Rosario):** ¿Cuál es el inconveniente en tratar a una embarazada a la cual se le detecta una portación o infección por *Streptococcus agalactiae* antes de las 35-37 semanas?

**R: de la Dra. Alicia E. Farinati**

La detección de SGB se efectúa a las 35-37 semanas debido a que los trabajos han demostrado que un cultivo negativo en esas semanas se corresponde con uno negativo en el momento del parto. Es muy poco probable que un cultivo negativo sea positivo dentro de las cuatro semanas posteriores a su realización ; por eso es que se optó realizar el estudio en ese período de la gestación. Siempre es preferible efectuar el estudio más cerca de las 37 semanas; de todas maneras nada es 100% en medicina. Hay que tener en cuenta la forma de realizar el estudio. Las técnicas más sensibles actualmente, sobre todo para la detección de SGB en la zona anal,dejando de lado las técnicas moleculares poco accesibles a la mayoría, son las que combinan el caldo selectivo con los medios cromogénicos. La sensibilidad demostrada por estos es excelente y aun en presencia de bajas concentraciones se recuperan fácilmente.

---

## Próximos Congresos

---

5-7 de Marzo de 2008

**V International Symposium on Antimicrobial Resistance**

Hotel Hilton. Cartagena de Indias, Colombia

[congresoresistencia@cideim.org.co](mailto:congresoresistencia@cideim.org.co)

27-30 de Marzo de 2008

**2nd International Congress of Central Asia Infectious Diseases (ICAAID)**

Almaty, Kazakhstan

28 de Marzo de 2008

**Primera Conferencia Internacional sobre avances en EPOC**

Organizado por la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR)

Hotel Sheraton Libertador, Buenos Aires, Argentina.

10 - 11 de Abril de 2008

**I Congreso Latinoamericano de Medicina del Viajero**

SLAMVI (Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero)

Hotel Panamericano, Buenos Aires, Argentina

[www.slamvi.org/congreso/](http://www.slamvi.org/congreso/)

16 - 19 de Abril de 2008

**6° Congreso de Infectología Pediátrica**

Sociedad Argentina de Pediatría

Hotel Panamericano, Buenos Aires, Argentina

19 - 22 de Abril de 2008

**18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)**

Barcelona, España

[www.esccmid.org/eccmid2008](http://www.esccmid.org/eccmid2008)

23 - 28 de Abril de 2008

**VIII Congreso Argentino y III Congreso Internacional de Epidemiología y Control de Infecciones de ADECI**

Hotel Panamericano, Buenos Aires, Argentina

[www.adeci.org.ar](http://www.adeci.org.ar)

30 de Abril al 2 de Mayo de 2008

**AAOFP Asociación Argentina de Otorrinolaringología y Fonoaudiología Pediátrica**

Hotel Sheraton, Buenos Aires, Argentina

22 - 24 de Mayo de 2008

**VIII Congreso Arg. de Infectología organizado por SADI**

Hotel Sheraton. Mar del Plata, Argentina

[www.sadi.org.ar](http://www.sadi.org.ar)

22 - 25 de Mayo de 2008

**XVIII Mitin Internacional de Asma, Alergia e Inmunología**

Sheraton Libertador, Salón Grand Bourg

28 - 31 de Mayo de 2008

**13° Simposio Internacional de Actualización Pediátrica**

Centro de Docencia e Investigación Pediátrica "Dr. Carlos Giannantonio", Buenos Aires, Argentina.

18 - 20 de Junio de 2008

**III Congreso Latinoamericano de Zoonosis y VI Congreso Argentino de Zoonosis. Organizado por OIE, FAO y OPS**

Sede: Universidad Pontificia Católica Argentina-UCA, Buenos Aires, Argentina

[veliz@expopase.com](mailto:veliz@expopase.com) / [www.aazonosis.org.ar](http://www.aazonosis.org.ar)

19 - 22 de Junio de 2008

**13th International Congress on Infectious Diseases**

Kuala Lumpur, Malasia

[info@isid.org](mailto:info@isid.org); [www.isid.org](http://www.isid.org)

23 - 25 de Junio de 2008

**2008 Annual Conference on Antimicrobial Resistance**

Hyatt Regency Bethesda. Bethesda, MD. USA

13 - 15 de Julio de 2008

**SOGIBA- Congreso de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires.**

Buenos Aires, Argentina.

Informes: [farinati@fibertel.com.ar](mailto:farinati@fibertel.com.ar)

5 - 9 de Agosto de 2008

**IUMS- International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology and International Congress of Mycology**

Estambul, Turquía.

[www.iums2008.org](http://www.iums2008.org)

15 - 16 de Agosto de 2008

**ASAIGO: Asociación Argentina para el estudio de las Infecciones Ginecoobstétricas. Jornadas de actualización.**

Mendoza, Argentina.

[asaigo@intramed.net](mailto:asaigo@intramed.net)

20 - 22 de Agosto de 2008

**1er Congreso Internacional de La Soc. de Infectología y Microbiología del Noroeste Argentino ( NOA)**

San Miguel de Tucumán con la Presidencia del Prof. Dr. Gustavo Costilla Campero.

Informes preliminares: [ncudmani@ciudad.com.ar](mailto:ncudmani@ciudad.com.ar)

31 de Agosto - 2 de Septiembre de 2008

**XXX Congreso Argentino de ORL (y Esp. Conexas)**

Hotel Sheraton, Córdoba, Argentina

1 - 2 de Septiembre de 2008

**XI Simposio Internacional sobre Control Epidemiológico de Enfermedades transmitidas por Vectores**

Fundación Mundo Sano / [www.mundosano.org.ar](http://www.mundosano.org.ar)

Hotel Sheraton, Salón Libertador - Buenos Aires, Argentina

10 - 13 de Septiembre de 2008

**VII Simposio Intenacional Sida - Fundación Huésped**

Palais Rouge, Buenos Aires, Argentina.

16 - 20 de Septiembre de 2008

**29° Congreso Mundial de Medicina Interna**

Hotel Sheraton, Buenos Aires, Argentina

22 - 25 de Septiembre 2008

### **IX Congreso Argentino de Virología**

Paseo La Plaza, Buenos Aires, Argentina

savcongreso2008@aam.org.ar

9 - 11 de Octubre 2008

### **XIII Jornadas Argentinas de Microbiología**

Hotel Ariston. Rosario, Santa Fe, Argentina

www.aam.org.ar

25 - 28 de Octubre 2008

### **48th ICAAC/46th IDSA**

Washington DC, USA

icaacpc@asmusa.org www.icaacidsa2008.org

27 - 31 de Octubre 2008

### **FASGO con FLASOG- Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia y Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología**

Mendoza, Argentina.

15 - 18 de Noviembre de 2008

### **36° Congreso Argentino de Medicina Respiratoria**

Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

20 - 22 de Noviembre de 2008

### **9° Jornadas Rioplatenses de Otorrinolaringología - 61° Aniv. de FASO**

Hotel Costa Galana, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina a confirmar

---

## Para ir pensando

---

El próximo número ( Vol 2 N°2) contendrá consideraciones y experiencias sobre infecciones producidas por estafilococos adquiridos en la comunidad (CA-MRSA), tema de gran relevancia actual. Incluimos algunos interrogantes sobre los temas que serán tratados y bibliografía actual básica para ir pensando sobre el tema y aprovechar mejor la información:

- Cuáles son los ATB por vía oral que resuelven con mayor rapidez los síntomas, llevan a la cura bacteriológica y contribuyen a menor mortalidad? En la elección de los ATB debe considerarse necesariamente el foco de la infección?
- La rápida erradicación de bacteremia por CA-MRSA es un

buen indicador de baja mortalidad?

- Vancomicina es útil como monodroga en estas infecciones?
- Los nuevos ATB en desarrollo (daptomicina, ceftobioprole, oritavancina), serán superiores? Clindamicina, claritromicina, rifampicina + TMS ó TMS sola son aptas para el tratamiento empírico inicial para infecciones leves o moderadas por CA-MRSA?

Bibliografía recomendada:

Fergio y cols. Ped Inf Dis (2008); 27:67.

Evillard M y cols. Inf Control Hosp. Epid (2006); 27:181

Cui L. y cols. AAC (2006); 50:1079.

## Fe de erratas

En el Vol 1 N° 1 los géneros y especies de los microorganismos no aparecieron en *itálica* como lo indica la nomenclatura internacional. Ello se debió a un error de la imprenta que ya fue subsanado en el Vol 1 N°2. De todos modos, pedimos disculpas a nuestros lectores por tal error.



# La línea de antibióticos más completa

CLARITROMICINA  
**Aeroxina**

Comprimidos: Claritromicina 500 mg • Presentación x 16 comprimidos

Suspensiones: Claritromicina 125 mg / 5 ml • Claritromicina 250 mg / 5 ml • Presentación x 60 ml

CLARITROMICINA  
**Aeroxina U.D.**

Comprimidos de liberación programada: Claritromicina 500 mg • Presentación x 4,5,8 y 10 comprimidos

 **Bi Moxal**  
Amoxicilina + Ac. Clavulánico

Comprimidos: Amoxicilina 500 mg + Ac. Clavulánico 125 mg • Presentación x 8 y 16 comprimidos

 **Bi Moxal duo**  
Amoxicilina + Ac. Clavulánico

Comprimidos: Amoxicilina 875 mg + Ac. Clavulánico 125 mg • Presentación x 14 comprimidos

Suspensión: Amoxicilina 400 mg + Ac. Clavulánico 57 mg/ml • Presentación x 70 ml

AZITROMICINA  
**CRONOPEN**

Comprimidos: Azitromicina 500 mg • Presentación x 3,5, y 6 comprimidos

Suspensión: Azitromicina 200 mg / 5 ml • Presentación x 15 y 30 ml

**Leflumas** 750 mg  
Levofloxacina 

Comprimidos recubiertos: Levofloxacina 750 mg • Presentación x 5 comprimidos recubiertos

**Leflumas**  
LEVOFLOXACINA 500mg 

Comprimidos recubiertos: Levofloxacina 500 mg • Presentación x 7 comprimidos recubiertos