

La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 2, Nro. 4
Diciembre 2008

micro.infectologiajmcasellas@gmail.com

EDITORIAL: Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos: historia e impacto en la América Latina

Aníbal Sosa pag. 01

ACTUALIZACIONES

Prostatitis bacteriana crónica (PBC). Etiología y Tratamiento

José María Casellas pag. 05

Nuevos Antibacterianos (Parte 1): Tigeciclina y Doripenem

*José María Casellas, Carlos Lovesio,
Osvaldo Teglia, Antonio Ludvik, Luis Flynn
y Rodolfo Notario* pag. 08

Revista de Revistas pag. 18

Atrévase a preguntar pag. 19

Próximos congresos pag. 20



La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 2, Nro. 4

Diciembre 2008

micro.infectologiajmcasellas@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 Stamboulain,

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).





Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA) : historia e impacto en la América Latina

Dr. Aníbal Sosa. Director, Red Global de Capítulos

anibal.sosa@tufts.edu

Misión

La misión de APUA es la de mejorar el acceso y el uso de antibióticos y contener la resistencia a los antibióticos (ABR) en todo el mundo a través de la investigación y la educación. Las metas del programa educativo de APUA son:

- Avanzar en el entendimiento de los patrones de los antibióticos en su uso y la resistencia.
- Diseñar y promover los modelos eficaces de la contención de la resistencia a los antibióticos y preservar su eficacia para su uso en el tratamiento
- Proporcionar la información clínica y científica actualizada para informar e influenciar a los gestores de política en sus decisiones y a los médicos, dentistas y veterinarios que prescriben.
- Abordar la creciente resistencia antimicrobiana observada con la tuberculosis, malaria y el VIH, particularmente en los países en desarrollo.

El programa de investigación de APUA aplica los últimos resultados científicos para investigar la epidemiología de la resistencia a los antibióticos y para evaluar las intervenciones. Nuestros recursos técnicos incluyen un personal especializado, un comité consultivo científico internacional de médicos especialistas y de científicos internacionales (incluyendo 3 investigadores que han ganado el Premio Nobel), 61 capítulos (33 incluyendo en países en desarrollo), y una lista extensa de asesores que incluye los expertos internacionalmente reconocidos en la resistencia a los antimicrobianos y con experiencia en el VIH, la TB, la malaria e infecciones bacterianas. APUA entiende que se necesita del concurso de todos para reducir esta amenaza.

Origen

En 1981 en Santo Domingo, República Dominicana, durante una reunión de expertos representando tanto países industrializados como en desarrollo, se elaboró la Declaración sobre el Mal Uso de los Antibióticos y la



Reunión de Expertos en Santo Domingo, República Dominicana, 1981

aparición y diseminación de la resistencia a los mismos. Fue allí cuando el Prof. Stuart B. Levy en respuesta a esta inminente crisis, fundó la Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA).

Veintisiete años más tarde, APUA ha creado 61 capítulos en varios países; la mayoría de ellos en países en desarrollo y en países en transición que han adquirido su personalidad jurídica independiente. Estos capítulos están formados por personas preocupadas por el uso inapropiado de los antibióticos y la aparición de la resistencia que diezma recursos muy importantes en países con políticas de salud pública desfragmentadas y donde el acceso al cuidado de la salud desafortunadamente está limitado. Los capítulos de APUA han sido identificados como grupos locales de acción e intercesión donde sus miembros son actores de cambio y protección de los agentes antimicrobianos para preservar su potencia ante la amenaza de una creciente resistencia refinadamente elaborada por las bacterias y otros microorganismos vivientes que buscan también armonizar nuestra existencia en su evolución.

Afortunadamente en la América Latina, APUA ha en-

contrado líderes de opinión que se han dado a la tarea de educar e informar al público y también a los profesionales de la salud.

Los capítulos de APUA sirven funciones vitales:

- Aumentando el conocimiento sobre el problema de la resistencia dentro del país y sobre los peligros del uso incorrecto de los antibióticos y de las prescripciones inapropiadas;
- Diseminando información sobre el uso apropiado de los antibióticos;
- Fomentando la investigación relacionada y de proyectos educativos;
- Estimulando un acercamiento multidisciplinario a las intervenciones;
- Impulsando soluciones científicas viables;
- Proveyendo una plataforma local para la entrada y la retroalimentación en esfuerzos globales de planificación; y
- Suministrando oportunidades internacionales en el establecimiento de una red para realzar su conocimiento y eficacia con beneficio al país.

Red Global de Capítulos APUA - Recursos Locales y Experiencia			
Centro & Sudamérica	Europa	Africa	Asia
Costa Rica	Azerbaiyán	Etiopía	Bangladesh
Cuba	Belarus	Gambia	China
Republica Dominicana	Bulgaria	Kenya	Islas de Fiji
El Salvador	Croacia	Mozambique	India
Guatemala	Georgia	Namibia	Indonesia
Honduras	Grecia	Nigeria	Nepal
México	Italia	Senegal	Pakistán
Nicaragua	Kazajstán	Sudáfrica	Filipinas
Panamá	Kirguistán	Tanzania	Corea del Sur
Argentina	Líbano	Uganda	Taiwán
Bolivia	Moldavia	Zambia	Vietnam
Brasil	Polonia		
Chile	Rumanía		Australia
Colombia	Rusia		
Ecuador	Serbia		
Paraguay	Montenegro		
Perú	España		
Uruguay	Suecia		
Venezuela	Turquía		
	Ucrania		
	Gran Bretaña		
		• Coordinación local • Provee evidencia para guiar política y tratamiento • Plataforma global para investigación y acción • “Campeones Locales”-(David Bell, CDC) • “Recursos únicos invaluable”-(ToniBoni, USAID)	

Colaboraciones y liderazgo

Desde 1999, APUA ha invertido recursos y esfuerzos en crear los capítulos en los países de la América Latina y el Caribe. Como parte importante de los mismos, APUA también ha participado consistentemente en el Grupo de Expertos Consejeros de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) para delinear estrategias para el abordaje de la resistencia antimicrobiana en la región. Hoy día, la mayoría de nuestros países consta de una red de vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en las bacterias más prevalentes asociadas con enfermedades infecciosas importantes.

Bacterias bajo la vigilancia del programa de la OPS, 2003

Hospital

Enterococcus spp
Klebsiella pneumoniae
Acinetobacter spp
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Escherichia coli
Enterobacter cloacae

Comunidad

Salmonella spp
Shigella spp
Staphylococcus aureus
Escherichia coli
Campylobacter spp
Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae

Fuente: Birth of a Public Surveillance System: PAHO Combats the Spread of Antimicrobial Resistance in Latin America. APUA Newsletter 2006, Vol. 24. No.1.

En Mayo del 2001 en la ciudad de Guadalajara, México y en colaboración con la Asociación Panamericana de Infectología (API) se desarrolló la Declaración de Guadalajara para contener la resistencia antimicrobiana en América Latina y el Caribe. La misma ha servido como modelo de abogacía e intervención en varios países Latinoamericanos. En el mismo año, APUA emite los resultados de la encuesta sobre las prácticas de prescripción, conocimiento, actitudes y normas de los médicos en 7 países (Ecuador, El Salvador, Nicaragua, Paraguay, Perú, Bolivia, República Dominicana) de la América Latina. Los mismos han servido de base para intervenciones específicas como la de ofrecer educación médica continuada sobre el uso apropiado de los antibióticos.

En materia global, APUA emite el conocido informe FAAIR I (Facts about Antibiotics in Animals and the Impact on Resistance) publicado como un suplemento en el Journal of Clinical Infectious Diseases¹ y FAAIR II².

En 2000-2001, APUA colabora con la Organización Mundial de la Salud en la preparación de la Estrategia Global para Contener la Resistencia Antimicrobiana. La misma es publicada en Septiembre del 2001³. Como parte integral de la estrategia global, APUA es comisionada para recoger las recomendaciones de un grupo de expertos en la política de la resistencia antimicrobiana⁴.

En el año 2000, los Drs. Roxana Salvatierra-Gonzalez y Yehuda Benguigui de la OPS, publican el libro "Resistencia antimicrobiana en las Américas: Magnitud del Problema y su contención". En el mismo, el Dr. Anibal Sosa introduce APUA y su red global de capítulos. En el 2002, APUA colabora de nuevo con la OPS en la publicación en su revista Perspectivas de Salud del artículo *La resistencia a los antibióticos: ¿Estamos acabando con los remedios?* escrito por Alexandre Spatuzza⁵. Así mismo, APUA ha apoyado el Curso Anual Latino Americano sobre "Antibióticos y Determinación de la Resistencia" coordinado y dictado por el Laboratorio de Antimicrobianos de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán" (ANLIS).

A través de un programa de otorgamiento de pequeños fondos, APUA ofreció sumas módicas a investigadores en Brasil, Colombia, Cuba, Guatemala, Perú, y Uruguay. Los resultados fueron publicados y distribuidos para asistir a gestores de política de salud y clínicos. APUA continúa solicitando fondos para continuar este programa tan valioso para la comunidad latinoamericana.

APUA ha sido socio internacional de la Iniciativa de Enfermedades Infecciosas en América del Sur (SAIDI): Apoyando el Desarrollo de Estrategias Locales para Contener la Resistencia Antimicrobiana en Países de la Región Andina (Bolivia y Perú) y Paraguay con fondos de USAID. La iniciativa comenzó en el 2003. La misma identificó los mayores contribuyentes de resistencia y la búsqueda de respuestas escalonadas para abordarlos en forma local a fin de contrarrestar la resistencia a los antimicrobianos. La identificación de los factores contribuyentes fue hecha a través de análisis de la información proveniente de cada uno de los países y a través de información recolectada con este fin a través del trabajo con socios locales. El tipo de información recogida incluyó recomendaciones sobre prescripción, forma de administración y consumo de antimicrobianos, algunos determinantes del uso inapropiado de los antimicrobianos, factores del sistema que contribuyen con este uso inapropiado, exploración cualitativa de estos factores, calidad de antimicrobianos en el mercado de cada país, entre otros. El análisis de estos datos y la

experiencia ganada en otros ambientes, permitió que en colaboración entre los socios internacionales y los locales, se priorizó aquellos factores que puedan ser abordados a través de intervenciones adecuadas y para proponer el diseño de dichas intervenciones, asegurando un componente de evaluación de las mismas.

Durante la última fase de implementación de SAIDI, los capítulos de APUA-Bolivia, APUA-Perú y APUA-Paraguay fueron comisionados para ejecutar las siguientes actividades:

1. Revisión y evaluación del módulo de capacitación para la sensibilización en el uso racional de antibióticos y la aparición de la resistencia bacteriana, dirigido a estudiantes universitarios de pregrado y postgrado.

2. Conformación de los Comités de Antibióticos Hospitalarios para reglamentar el uso de estos fármacos clasificándolos como de uso: Restringido, Controlado y Autorizado.

3. Revisión, análisis y sumario de los datos de vigilancia de la resistencia.

APUA también implementó una red electrónica (APUA-Español) para los profesionales de las áreas de Infectología y Microbiología Clínica de la América Latina y el Caribe. Este grupo (360 suscriptores) recibe información científica actualizada sobre diferentes tópicos al igual que información sobre eventos científicos, políticas importantes, becas, fondos para investigación, colaboraciones, etc.

Durante la celebración de los congresos de la API, APUA ha mantenido su presencia en la coordinación de eventos científicos con temas de sumo interés y aplicación para la comunidad Latino Americana.

APUA ha distribuido trípticos diseñados específicamente para los consumidores de los países de la América Latina. En ellos se ofrece una información simple y sólida del uso inapropiado de los antibióticos y de la automedicación.

El Dr. Gabriel Levy-Hara de Argentina y el Dr. Aníbal Sosa de APUA Internacional publicaron el libro *Uso y Abuso de los Antibióticos: Donde estamos y a donde queremos llegar?*. El libro recibió una amplia bienvenida en el círculo de los profesionales de la Infectología y Microbiología.

Para el invierno del año 2009, el Dr. Aníbal Sosa y un grupo de científicos expertos en el área de resistencia antimicrobiana, publicarán un libro sobre *Resistencia Antimicrobiana en Países en Desarrollo*. Este libro reúne la contribución de 50 autores de diferentes países.

Planes para el futuro

APUA continuará apoyando sus capítulos en la América Latina y el Caribe a través de diferentes ángulos. En ocasiones, con fondos dedicados para actividades específicas como fortalecer un plan nacional estratégico para preservar el poder de los antibióticos, disminuir la auto-medicación por los consumidores y mejorar la terapia empírica con datos confiables de la vigilancia de la resistencia antimicrobiana.

Bibliografía

- 1 CID, Supplement of: Volume 34, Number 11, 1 June 2002, pp. i-e63
- 2 De Vincent, S. & Viola, C. Animal Antimicrobial Use Data Collection in the United States: Methodological Options. Preventive Veterinary Medicine, Volume 73, Issues 2-3, 24 February 2006, Pages 105-109
- 3 http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist_OMS_estrategia_mundial_resumen.pdf
- 4 http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.10.pdf
- 5 Perspectivas de Salud, La revista de la Organización Panamericana de la Salud, Volumen 7, Número 1, 2002

Prostatitis bacteriana crónica (PBC). Etiología y tratamiento



José María Casellas

Laboratorio CIBIC (Rosario SF). Laboratorio CEB (San Isidro BA). Miembro del Consejo Argentino de Infecciones Urinarias (CIU). Presidente del Comité de Resistencia a Antibacterianos de la Asociación Panamericana de Infectología.

El Instituto Nacional de Salud (NIH) de EUA en su consenso de 1998 estableció una definición de los síndromes prostáticos en 4 categorías(1)

- 1) Prostatitis bacteriana aguda
- 2) Prostatitis bacteriana crónica
- 3) Síndrome de dolor pélvico crónico
 - 3 a) Inflamatorio
 - 3 b) No inflamatorio
- 4) Prostatitis inflamatoria asintomática

Trataremos en particular la PBC pero previamente haremos una breve referencia a los restantes síndromes que deben ser diferenciados de la misma.

Prostatitis bacteriana aguda

Ocurre con síntomas de infección urinaria (IU) aguda y además sugestivas de infección sistémica. Los hemocultivos suelen ser positivos. *Escherichia coli* es la especie implicada con mayor frecuencia (1), aunque también pueden ser responsables las bacterias causantes de infecciones metastásicas de focos pulmonares u óseos como neumococos o *Staphylococcus aureus* e, inversamente, a partir del foco prostático pueden producirse infecciones en localizaciones ajenas a la vía urinaria. El diagnóstico es clínico y auxiliado por el urocultivo por micción espontánea y hemocultivos, ya que el masaje prostático es peligroso en tales circunstancias. El tratamiento es el de una sepsis privilegiando los antibacterianos (ATB) que son capaces de penetrar el tejido y acinos prostáticos como las fluoroquinolonas (FQ), ej: levofloxacina (2)

Síndrome de dolor pélvico crónico

Este síndrome se ha estimado que afecta a más del 90% de pacientes sintomáticos (3). Este nuevo término previamente denominado prostatodinia (2) pretende unificar a los pacientes en los que ni el laboratorio ni la

clínica pueden identificar la existencia de una infección prostática o bien, que otros órganos puedan estar implicados en los síntomas. En realidad, es la expresión del conocimiento aún limitado que se posee para entender las causas del dolor pélvico crónico o recurrente masculino. Entre las diferentes causas posibles han sido consideradas: uretritis activa sub-diagnosticada (ej: *Ureaplasma* o *C.trachomatis*), cáncer urogenital, pielonefritis. Se puede presentar o no inflamación del líquido prostático (1,3)

Prostatitis inflamatoria asintomática

Se presenta en pacientes que no acusan síntomas y frecuentemente tampoco antecedentes de dolor pélvico pero en lo que se demuestra aumento de leucocitos en el líquido prostático o en esperma. Se suele detectar en pacientes que son investigados por causas ajenas a infecciones prostáticas tales como un PSA elevado hallado en la evaluación de un posible cáncer prostático o en la investigación de infertilidad masculina. Algunos de estos pacientes suelen presentar tardíamente una PBC paucisintomática (1, 3)

PBC. Incidencia y etiología

La denominada PBC es la afección urológica más frecuente en pacientes menores de 50 años, prevaleciendo en el grupo de 30 a 50 años. Se diagnostica en alrededor del 7% de los hombres en algún momento de sus vidas. En el estudio histológico de las próstatas que son extirpadas debido a carcinomas o en los tejidos obtenidos de pacientes con hipertrofia prostática benigna, se demuestra signos histológicos de prostatitis (4) hasta en un 50% de los casos.

Los pacientes que cursan una PBC presentan típicamente recurrencias de IU que son causadas en más del 80% de casos por *E.coli* u otras enterobacterias: *Proteus mirabilis*; *Klebsiella* spp y con menor frecuencia *Corynebacterium* spp o *Enterococcus* spp (2,3,4,5,6,7). La participación de estafilococos coagulasa negativos (SCN) ha sido y

continúa siendo motivo de muchas controversias. Si bien en algunos casos se ha demostrado fehacientemente su participación, la realidad es que SCN, enterococos y *Corynebacterium* spp deben ser cuidadosamente evaluados si se aíslan. Sólo pueden ser diagnosticados por métodos de conteo diferencial (Stamey-Meares, Casellas-Farinati o prueba de “dos vasos”) como describimos más adelante. En nuestra experiencia, más del 50% de consultas por hallazgos de estas bacterias revelaron que se trataba de contaminantes de la uretra anterior y/o del surco balano-prepucial. Lamentablemente, ello deriva en tratamientos superfluos (ATB innecesarios y hasta ¡auto vacunas!) o en distraer la posibilidad de otras causas de la afección (2). La participación de las mal denominadas “bacterias atípicas” tales como *U.urealyticum* y *C.trachomatis* es indudable. Si bien no siempre es fácil determinar su calidad de agente de uretritis o PBC, *U.urealyticum* ha sido inculcado de formar cristales de estruvita por su alta actividad ureásica formando amonio a partir de la urea de la orina que fluye retrógradamente a la próstata y se ha demostrado la presencia de estos cristales incrustados en los acinos prostáticos. El pH del líquido prostático, de por sí alcalino, se eleva a más de 8.5 lo que permite sospechar esta patología (2).

Los bacilos gram negativos no fermentadores (BGNNF) tales como *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp y ciertas enterobacterias con particular aptitud para adherir a la sonda véscico-uretral (ej: *Providencia* spp) ocurren como causa de PBC casi exclusivamente en pacientes que han recibido instrumentación de la vía urinaria o cirugía previa (2)

PBC. Presentación clínica y consideraciones sobre su diagnóstico

Clínicamente, en la PBC la próstata es normal al tacto, en oposición a la prostatitis aguda en la que está endurecida y caliente. Los pacientes con PBC relatan disuria, urgencia, polaquiuria, tenesmo o nocturia, acompañados de dolor suprapúbico, perineal, escrotal o peneano (8). En relación al diagnóstico bacteriológico debe considerarse que el urocultivo basado en la muestra del chorro medio de una micción, aún luego de cuidadosa higiene no aporta al diagnóstico ni orienta el tratamiento de una PBC. Es sí, un método de catastro útil, pero debe ser certificado por otras investigaciones.

En nuestra experiencia, un error común cometido por clínicos e infectólogos (los urólogos “la tienen clara”) es considerar un urocultivo significativo, ante síntomas bajos en un adulto sexualmente activo como equivalente de la cistitis en el sexo femenino. Entendemos que la cistitis “pura” (localización exclusiva vesical o uretro-vesical) es sumamente frecuente en el sexo femenino pero rara, particularmente ante presentaciones crónicas o recurrentes, en el sexo masculino. Debemos recordar que el maestro catalán Puigvert dijo su famosa frase: “*La próstata es el “rond point” de la vía urinaria masculina*”. Por ende, existe un pasaje de orina (con bacterias) a la próstata desde la

vejiga vía uretra posterior, hacia los uréteres, pelvis renal y riñón y todos ellos están intercomunicados (2).

“Ergo” sólo los ATB que alcancen concentraciones útiles en las 4 posibles localizaciones (uretra, vejiga, próstata y riñón) serán realmente útiles en las IU del sexo masculino.

Cómo hacer el diagnóstico etiológico de PBC?

Han pasado casi 100 años desde que los urólogos enfatizaron la necesidad de cultivar las secreciones prostáticas (SP) con los cuidados necesarios para evitar la contaminación uretral y del meato.

Sin embargo, los métodos utilizados en esa época los llevaron a creer que los estafilococos y los enterococos eran las bacterias prevalentes (9). En 1930 Nickel y cols fueron pioneros en señalar que las bacterias Gram negativas y no los cocos Gram positivos eran responsables de PBC (10) (11).

En 1965, Stamey y cols presentaron una técnica destinada a distinguir la contaminación uretral, característicamente causada por bacilos gram negativos, de la infección prostática (12). Luego Meares, colaborador de Stamey propuso la técnica de los “4 vasos” (hoy conocida como método de Meares-Stamey) que incluía un cultivo de secreción prostática u orina emitida post masaje prostático.

El estudio, hoy día considerado “estándar dorado” para evaluar la bacteriología y características inflamatorias de pacientes con el mismo síndrome de PBC ha sido criticado por las dificultades relacionadas con su costo y el tiempo necesario para efectuarlo. Consiste en recoger cuatro porciones de orina: VB₁, (primer chorro de orina previa higiene balano prepucial); VB₂ (chorro medio); VB₃ (orina post masaje) ó LP (cultivo de líquido prostático).

Se consideró a un aislado responsable de PBC cuando éste estaba ausente en VB₁ y VB₂ pero presente en VB₃ o LP y también cuando estaba presente en VB₃ o LP en conteos de colonias con más de 2 log₁₀ que los obtenidos en VB₁ o VB₂.

Otro método, más simple y menos costoso es el “PPMT/2 glasses” (11) que compara la orina pre masaje prostático con la que se obtiene con posterioridad al mismo y también requiere 2 log₁₀ de diferencia entre ambas muestras.

En ambos métodos se requiere el masaje prostático que debe ser efectuado en consultorio por el urólogo y además que éste tome a su cargo la recolección en forma aséptica y transporte de las orinas al laboratorio lo que dificulta el procedimiento en laboratorios que no se encuentran en entidades cerradas.

A fin de facilitar el estudio por parte de laboratorios privados, Casellas y Farinati (2) propusieron un método derivado del clásico de Meares y Stamey basado en la recolección, previa higiene balano prepucial, de la 1ª porción de orina, luego del chorro medio y finalmente de esperma, considerándose una mayor cantidad de UFC/ml en el

esperma como característica de infección prostática o de las vías espermáticas. Las muestras recolectadas deben ser refrigeradas y transportadas en estas condiciones para no modificar el recuento de colonias artificialmente (2).

Se planteó el problema ético de la recolección por masturbación (por razones religiosas) a las que Francisco Maglio como Profesor de UCA se opuso. Lo que sí entendemos es que no debe ser recolectada esa muestra en un laboratorio y recordar que debe ser remitida refrigerada.

Finalmente, cabe aclarar que en el método de recolección de orina pre masaje vs post masaje prostático, si la muestra es transportada y procesada correctamente, ha demostrado predecir un diagnóstico correcto en más del 96% de los casos (11).

Destacamos enfáticamente que la práctica de remitir al laboratorio sólo esperma u orina post masaje prostático y su siembra directa, como aún se efectúa en nuestro medio, es inefectiva y falaz.

Tratamiento ATB de PBC

Debido a su limitado acceso a los ductos y acinos prostáticos cuando la próstata no está agudamente inflamada, muchos ATB a pesar de su efectividad *in vitro*, son ineficaces para la erradicación bacteriana en las PBC (14).

ATB como los beta lactámicos, sean aminopenicilinas o sus combinaciones con inhibidores de beta lactamasas, cefalosporinas, carbapenemes, aminoglucósidos, polipéptidos como colistina, quinolonas no fluoradas, etc. son incapaces de lograr nivel adecuado para erradicar bacterias del tejido y acinos prostáticos en casos de PBC. El factor limitante es el pH prostático en relación con el pKa de los ATB y/o su carencia de la lipofilia necesaria para su penetración en próstata. Algunos ATB que alcanzan buen nivel en próstata (macrólidos, azálidos, linezolida, tetraciclinas clásicas), solamente son efectivos frente a bacterias Gram positivas, micoplasmas o clamídeas pero absolutamente incapaces de erradicar bacilos Gram negativos. Un ATB que llegó a ser "tratamiento-estándar" como trimetoprima-sulfametoxazol resultó inefectivo ya que su supuesta eficacia se basó en considerar el pH del líquido prostático canino en modelos experimentales que es más bajo que el pH del líquido prostático humano (2,8,14).

En consecuencia, los "antibiogramas" (pruebas de sensibilidad a ATB) son generalmente engañosos para el no entendido en el tema.

Lamentablemente, la mayoría de los laboratoristas no especializados en bacteriología ignoran este aspecto así como muchos clínicos que los mal interpretan.

De hecho, hoy sabemos que solo ciertas FQ son eficaces. No lo son las quinolonas no fluoradas (1, 2, 14, 15, 16), como ácido nalidíxico, pipemídico o piromídico y existen diferencias entre las fluoradas, es así que norfloxacin tiene pobre actividad.

Al advertirse que algunas FQ como ciprofloxacina, te-

nían buena actividad (2, 14, 15, 16) esta FQ fue adoptada como tratamiento empírico por numerosos urólogos pero lamentablemente, se utilizó abusivamente y con una posología reñida con los requisitos farmacodinámicos y con los criterios requeridos para evitar surgimiento de mutantes que implican: el uso de FQ a las dosis más elevadas posibles y compatibles con reacciones adversas y por el menor lapso posible (16-17). Lamentablemente, muchos urólogos han utilizado el criterio inverso: bajas dosis por períodos largos (como más de un mes). Ello ha derivado en la actual resistencia a FQ en bacilos Gram negativos en el medio ambulatorio de nuestro país. Mediana para *E.coli* al 25-30% (Programa SIR de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica. 2007)

Hoy día se considera que las FQ en la PBC deben administrarse por un período de 2 a 4 semanas como máximo (16).

Varios estudios han comparado la actividad de diferentes FQ en esta patología. Inicialmente se demostró que temafloxacina (8) y lomefloxacina (15) lograban una excelente tasa de erradicación (95%) y que ello no se debía a su mayor actividad antibacteriana (menor CIM) sino a su mayor penetración y en consecuencia mayores concentraciones en próstata que superaba a las de ciprofloxacina (8). Lamentablemente temafloxacina y lomefloxacina hubieron de ser eliminadas del mercado por sus reacciones adversas y lo propio ha ocurrido con gatifloxacina y trovafloxacina.

En la búsqueda de una FQ de buena disponibilidad en próstata y limitadas reacciones adversas, la elección ha recaído en levofloxacina (18, 19, 20).

El grupo de Farmacología en ATB de George Drusano en Albany (EUA) fue el primero que advirtió que la levofloxacina penetra adecuadamente la próstata no inflamada y debía ser evaluada para el tratamiento de PBC. Demostraron que la relación de penetración (suero-próstata) considerada en pacientes que iban a ser prostatectomizados y que recibieron 500mg p.o de levofloxacina cada 24h por dos días previos a la cirugía y otra dosis el día de la cirugía en forma i.v fue de 2.96 (18).

Un estudio efectuado en 2003 en EUA (19) demostró la eficacia satisfactoria y la seguridad de levofloxacina 500mg p.o en una única dosis diaria por 4 semanas en el tratamiento de PBC y fue superior a 500mg p.o de ciprofloxacina, en dos tomas diarias por el mismo lapso.

Recientemente, Naber y cols (20) efectuaron un estudio multicéntrico prospectivo en pacientes de 21 centros de 8 países europeos con diagnóstico de PBC, corroborado por el método de los "4 vasos" de Meares y Stamey o el método de los "2 vasos" (pre y post masaje prostático) y usando un criterio de $\geq 10^3$ UFC/ml de diferencia para bacterias Gram negativas y de $\geq 10^4$ UFC/ml para Gram positivas. Los pacientes fueron tratados con 500mg de levofloxacina una vez por día por vía oral por 28 días. En el 54% de los pacientes *E.coli* fue la bacteria responsable. La eficacia fue del 92% a los 12 días post tratamiento y 77%

al mes post tratamiento y la erradicación bacteriológica fue de 84% al mes de tratamiento. La tolerancia fue buena, sólo el 3.4% de pacientes hubieron de discontinuar el tratamiento. Llamativamente los 12 casos de infecciones por *Paeruginosa* fueron erradicados. La mayor dificultad se encontró con *E.faecalis*: 31 erradicaciones sobre 47 casos. Es probable que en el caso de este patógeno deba considerarse una dosis de 750mg. A pesar de investigarse por PCR, en 104 pacientes sólo se detectaron 3 casos inculpables a *C.trachomatis* y 2 por micoplasmas.

En el reciente ICAAC, Paglia y cols (21) aportaron datos que sugieren la mayor efectividad usando 750 mg/d de levofloxacin en lugar de 500 mg/d lo cual es coherente con la experiencia del tratamiento en otros tejidos. Sin embargo, debe tomarse con mucha cautela el uso de FQ para el tratamiento con enterococos ya que hemos demostrado (Arduino S. y cols, ICC Estambul, 1990) que la actividad bactericida sobre enterococos es reducida.

En conclusión, levofloxacin parece ser un ATB seguro y efectivo para el tratamiento de PBC, si bien debe considerarse que se trata de una infección con alta incidencia de recidivas que requiere controles periódicos

Bibliografía

- 1 Krieger JN y cols. JAMA (1999); 281:236-237
- 2 Casellas JM Prostatitis, orquitis y epididimitis. En E. Perea. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Vol 2 pg 414-460 (1992). Ed Doyma. Barcelona. España.
- 3 Krieger JN y cols. Urology (2005); 66:721-725
- 4 Roehrborn C. Eur Urol (2005); 3:5-10
- 5 Naber KG y cols. Int J Antimicrob Ag (2008); 32:145
- 6 Nickel JC y cols. J Urol (1992); 147:398-400
- 7 Tanner MA y cols. J Clin Microbiol (1999); 37:1863-1870
- 8 Coc y cols. Am J Med (1991); 91:S6A:1345
- 9 Von Lackum W. Proc Mayo Clin (1928); 3:14-20
- 10 Nickel AJ. J Urol (1930); 24:343
- 11 Curtis J y cols. J Urol (2006); 176:119-124
- 12 Stamey T A y cols. Medicine (1965); 44:1-10
- 13 Meares K y Stamey TA. Invest Urol (1968); 5:492
- 14 Meares K. J Urol (1990); 123:141-142
- 15 Naber K G. Int J Antimicrob Ag (2002); 20:18-27
- 16 Wagenlehner F y cols. Exp Op Pharmacother (2007); 8:1667-1674
- 17 Galán JC y cols. La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica (2007); Vol 1 Nº 2: 5-9
- 18 Drusano G y cols. Antimicrob Ag Chemother (2000); 44:2046-2057
- 19 Bundrick W y cols. Urology (2003); 62:537
- 20 Naber KG y cols. Int J Antimicrob Ag (2008); 32:145-153
- 21 Paglia M. y cols. 48th ICAAC, Washington DC, (USA) (2008)

ACTUALIZACIONES

Nuevos Antibacterianos (parte 1): Tigeciclina y Doripenem

Casellas JM¹; Lovesio C²; Teglia O³; Ludvik A⁴; Flynn L⁵; Notario R⁶

1- Coordinador de Microbiología Laboratorio CIBIC, Rosario y CEB, San Isidro; Presidente del Comité de Resistencia a ATB de la Asoc. Panamericana de Infectología. 2- Director Médico y Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva Sanatorio Parque, Rosario (SF). 3- Jefe de Infectología, Hospital Eva Perón, Granadero Baigorria (SF) y Profesor de Infectología, Universidad Austral, Pilar, BA. 4- Infectólogo, Sanatorio Del Saladillo Zorila y Profesor de Infectología, Facultad de Medicina UN Rosario. 5- Infectólogo Sanatorio de Niños y Hospital Británico, Rosario (SF). 6- Laboratorio CIBIC, Rosario; Profesor de Microbiología, Facultades de Medicina UNR y UAI, Rosario (SF).

Introducción

La necesidad de nuevos antibacterianos (ATB) es indiscutible. Durante el ICAAC 2001, el distinguido experto británico en ATB Prof. David Livermore, bien conocido en nuestro medio, expresó: "*Nothing is in the horizon in order to fight Pseudomonas aeruginosa*". Recientemente Payne titula en Science un artículo "*Desperately seeking for new antibiotics*" (1).

Lamentablemente, como acaba de señalar el insigne investigador Stuart Levy (Bulletin APUA, A Sosa, 2008), "Pueden contarse con los dedos de una mano las compañías farmacéuticas internacionales que permanecen en la investigación de ATB. Se ha interrumpido porque, por diversas causas, no representan una manera fácil de ganar dinero".

En un estudio retrospectivo, Schales y cols (2) concluyen que el uso previo de cefalosporinas de 3ª y 4ª generación favorecen la mala evolución de pacientes con bacteriemia por *Enterobacter* spp especialmente en aquellos que no se detecta un sitio primario de la infección y en los que cursan con shock séptico.

Paterson (3, 4) y Ko y cols (5) del grupo de Víctor Yu demostraron que estas cefalosporinas y el sobreuso de ciprofloxacin determinaron la emergencia de bacteriemias por *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE en un estudio llevado a cabo en los 5 continentes. Lo propio fue pronosticado y evidenciado en nuestro medio (6). La mortalidad debida a *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes (SAMR) ha demostrado en algunos centros superar a la correspondiente a *S.aureus* meticilino sensibles (7)

La elección de un tratamiento empírico en infecciones severas, como lo es la bacteriemia, es crítica. Se debe elegir el ATB que tenga mayores probabilidades de éxito terapéutico considerando los datos de sensibilidad de cada población y del propio hospital y con la menor posibilidad de efectos adversos e interacciones posibles (8). La selección de un ATB inapropiado empíricamente contribuye a la mortalidad en forma independiente de otros factores de riesgo (9).

Las causas que han determinado multiresistencia bacteriana se señalan en la tabla 1. Notablemente, en los últimos años, no sólo se ha mantenido e incrementado la tradicional aparición de bacterias resistentes en las UCI o en unidades de trasplante o post-quirúrgicas sino que

han surgido resistencias a ATB en bacterias aisladas de pacientes de la comunidad, no relacionadas directa ni indirectamente con infecciones nosocomiales. Entre ellas, el creciente y preocupante avance de infecciones por *SAMR* adquiridos en la comunidad (CA-MRSA), la aparición “*in crescendo*” de enterobacterias productoras de BLEE originadas en la comunidad y finalmente el aumento de *E.coli* y otras enterobacterias resistentes a fluoroquinolonas (FQ) en pacientes con enfermedades de los tractos renal y respiratorio. Se ha demostrado además que, peligrosamente, la resistencia a fluoroquinolonas es expresada por genes codificados por plásmidos transmisibles, (10) y que las cepas de enterobacterias productoras de BLEE pueden ser transmitidas por animales domésticos o alimentos.

Tabla 1. Nuevos mecanismos de multiresistencia bacteriana

Gram negativos (BGN)

- o Nuevas BLEE o viejas BLEE en otras especies
- o Carbapenemasas (serino enzimas) ej: KPC
- o Carbapenemasas (metalo enzimas), ej: *P. aeruginosa*
- o Carbapenemasas (OXA, D enzimas) ej: *Acinetobacter* spp
- o Hipermutación multidroga en *P. aeruginosa*
- o Resistencia plasmídica en FQ (*qnc*)
- o Eflujo en tigeciclina y minociclina
- o Eflujo en FQ
- o Hétero-resistencia en colistina

Gram positivos (CGP)

- o CA-MRSA
- o Introducción de CA-MRSA en hospital (HAC-MRSA)
- o Incremento de metilasa inducible y constitutiva que afecta a macrólidos, azálidos y lincosaminas en *S.aureus*, *SGV* y neumococos
- o Incremento de *Enterococcus* glucopéptido resistentes
- o Incremento de h-VISA en *S. aureus*

Se han desarrollado ATB que son activos sobre la mayoría de BGN y CGP, éstos serán tratados en la primera parte de esta serie (este volumen). Se trata de tigeciclina y doripenem. En la parte 2 (vol 3 N°1, 2009) encararemos los nuevos ATB útiles exclusivamente para infecciones por bacterias Gram positivas (BGP) : linezolida, daptomicina, talavancina, dalbavancina y oritavancina. Además ATB que cubren parcialmente ambos grupos: ceftobioprole, ceftarolina, faropenem y arbekacina.

Finalmente, en la parte 3 (vol 3, N°2 2009) describiremos ATB en fase II de investigación, como derivados de trimetoprima (iclaprim); análogos de tubulina; péptidos, nuevas polimixinas, nuevos penemes y además nuevas estrategias en el tratamiento infeccioso como son los bloqueadores de factores de virulencia.

Aclaremos que en esta serie no serán considerados

nuevos antimicrobianos, antivirales, antifúngicos y antiparasitarios, los que serán tratados próximamente.

TIGECICLINA (TIG)

Estructura

Tigeciclina (9-t-butilglicilamido-minociclina, previamente GAR 936, Wyeth Laboratories, Collegeville PA, USA) es el primer compuesto de la familia de las glicilciclinas aprobado por FDA y ANMAT para infecciones de piel y partes blandas e intrabdominales que ha sido ampliamente desarrollado y comercializado aunque aún continúan sucediéndose ensayos clínicos en fase 3 en adultos y particularmente en adolescentes para nuevas indicaciones.

Los ensayos “*in vitro*” con tigeciclina (TIG) han revelado que el grupo 9-t-butil glicilamido le brinda una singular

actividad frente a CGP y BGN anaerobios y facultativos, algunos BGNNF y bacterias intra y paracelulares (11). Sin embargo TIG, al igual que minociclina, es inactiva sobre *Pseudomonas aeruginosa* y es poco efectiva sobre bacterias de la tribu *Proteae* (rango de CIM 1-16mg/L) (1, 12).

Mecanismos de acción y resistencia en TIG

Las tetraciclinas son reconocidos bacteriostáticos ya que se unen a la subunidad ribosomal bacteriana 30 S lo que origina el bloqueo de la incorporación de las moléculas de AA-ARN-t que van agregando distintos aminoácidos a la secuencia peptídica de las proteínas. Por tal motivo, se impide la elongación de la cadena péptidica y queda abortada la síntesis proteica (13).

La substitución en la posición 9 por el grupo 9-t-butilglicilamido es la causa de su mayor espectro de actividad. El PM de TIG es de 585.6 de modo que está en el límite de la permisividad de su penetración a través de porinas de la membrana externa de Gram negativos.

Los dos mecanismos de resistencia a tetraciclinas, a saber, **protección ribosomal y eflujo** afectan en forma diferente a las tetraciclinas: minociclina y TIG no son afectados por la resistencia ribosomal (o sea bloqueo del sitio activo) pero ambos perjudican a doxiciclina (14). La diferencia radica en el eflujo en *E.coli* y otros BGN, por genes *tet B*, *tet C* y *tet K* codificados por plásmidos. Además existen transportadores de eflujo a "multidrogas" como las *acr AB* ó *acr EF* que son responsables de la resistencia en *Proteae*(15). Es interesante destacar que el incremento de estos multitransportadores pueden ocasionar infrecuentemente resistencia a TIG en otras enterobacterias (1, 14). Si se observa el rango de sensibilidad en enterobacterias (en bibliografía 8, ver tabla 2) puede comprobarse que en *K.pneumoniae* el extremo del rango es 8mg/L al igual que en *Enterobacter* spp, *Serratia* spp o *Citrobacter* spp y todos los BGNNF presentan CIM₉₀ entre 4 y 32mg/L lo que implica una cuidadosa vigilancia durante el tratamiento.

Actividad in vitro

1) Gram positivos

Frente a BGP la actividad de TIG es excelente, la CIM₉₀ frente a todos los aislados nunca supera 1mg/L y en general es igual o inferior a 0.5mg/L (8). Abarca tanto estafilococos HA-MRSA, CA-MRSA como MSSA, *E.faecalis* o *E.faecium* (Vans S o Van R), *S.pneumoniae* (resistentes a beta lactámicos o tetraciclinas) al igual que *Streptococcus* del grupo *viridans* (12). Podría decirse que TIG es primariamente un ATB anti-Gram positivos.

Hemos ensayado la actividad de TIG por microdilución frente a especies conflictivas de *Corynebacterium* spp (Tomè G y Casellas JM no publicado) y hemos hallado resultados excelentes frente a *C.urealyticum* y *C.jejikeium* dos patógenos de considerable importancia.

2) Gram negativos. Enterobacterias

Frente a BGN de la familia Enterobacteriaceae, al referirnos a mecanismos de resistencia, hemos comentado la

preocupación por las bombas de eflujo que determinan la inactividad sobre *Proteae* y la posible selección de aislados de estas especies durante el tratamiento. Es destacable que TIG ha demostrado ser activa frente a todos los aislados de enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas así como sobre los aislados resistentes a fluoroquinolonas, aminoglucósidos y piperacilina- tazobactama (12)

3) BGNNF

En cuanto a BGNNF, ya se mencionó la resistencia natural a TIG en *P.aeruginosa*, aunque no suficientemente evaluada sobre otras especies de *Pseudomonas*. La actividad sobre *Stenotrophomonas maltophilia* es "fronteriza" (*borderline*) pero es evidente que el tratamiento indicado en estas infecciones es levofloxacina + TMS (16).

El gran dilema es *Acinetobacter* spp, género en el que, como veremos en los estudios clínicos, la especie más conspicua es *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus complex* (Abc), ya que constituye (aunque no avalada ni por FDA o ANMAT) la más frecuente prescripción de TIG en América Latina (17).

Abc es una especie de muy baja virulencia, carece de exotoxinas, es inmóvil y su lípido A responsable de endotoxemia es de baja relevancia. Tiene tres puntos a favor de su patogenicidad 1): posee **mecanismos de adherencia**: mucopolisacárido (no todas las cepas) y fimbrias 2), **una vertiginosa rapidez de reproducción** (tiempo de generación de 10-15 min) y 3) como habitante habitual del suelo, **resiste a la desecación y la humedad** y por lo tanto se lo encuentra en fomites en las UCI de donde es difícil eliminarlo. (18)

El problema para tratar infecciones por Abc es que hay sólo dos opciones cuando presenta multiresistencia: colistina metansulfonato o tigeciclina (o minociclina en pacientes que pueden recibir vía oral). La resistencia a sulbactama sólo (amoxicilina no actúa) es del 68% (Tomè G y cols XIII Jornadas AAM Rosario 2008) y colistina no alcanza niveles útiles en pulmón aunque sí los logra en sangre y orina. Puede ser y ha sido útil para reducir la colonización traqueal mediante la nebulización.(16)

Los bacteriólogos han añadido confusión al tema. Wyeth no ha requerido al CLSI puntos de corte (PC) para sensibilidad. Solo se dispone en USA de los PC propuestos por la *Food and Drug Administration* (FDA) para enterobacterias, *Staphylococcus* spp, enterococos y anaerobios. De modo que para *Acinetobacter* no hay PC de CLSI ni de FDA (entidad de incumbencia exclusiva en USA). Mientras tanto, existen PC europeos por EUCAST y justamente para Abc y esta entidad considera, como uno de nosotros lo entiende (JMC), que el corte de 1mg/L es razonable y prudente. El otro problema es el de compatibilizar la determinación de sensibilidad a Abc en pacientes graves con el método de difusión (discos o tabletas). Hoy día según encuestas de API, Argentina es el único país de América Latina en el que la mayoría de laboratorios de buena calidad no determinan la CIM por dilución y solo emplean el método por discos. Hay numerosos métodos

actualmente accesibles, automatizados, y manuales por microdilución para determinar CIM, pero su costo no está contemplado por la medicina pre-paga. El método epsilométrico (E-test), también costoso, presenta problemas con TIG particularmente en el rango 0,5 a 2mg/L, crítico (L. Fernández Cannigia y J M Casellas, observaciones independientes, no publicados).

El método de discos parece depender del agar que se usa en el medio de cultivo, punto difícil de evaluar en nuestro medio ya que aparentemente es función de la concentración de manganeso. Existe una propuesta de Gales y Jones de modificar los PC que no ha sido avalada por CLSI ni EUCAST. (19)

De todos modos, y **considerando el PC de 1mg/L como adecuado para Abc cerca del 90% de los aislados de Abc son sensibles a TIG**, (G. Tomè Estudio TEST 2008, no publicado) lo que resulta muy satisfactorio especialmente en pacientes sometidos a ARM en UCI. **La precaución debe ser considerada por los clínicos en aislados con CIM de 2 ó 4mg/L**, ya que si no evolucionan adecuadamente con TIG ha sido demostrado que se debe a la selección intratratamiento de mutantes perjudicados por la bomba de eflujo Ade-ABC relacionada a la resistencia a aminoglucósidos que ha sido descrita por el grupo de Patrice Courvalin en París (20). Peleg y cols (21) demostraron que intratratamiento pueden aparecer mutantes con CIM de hasta 16mg/L recuperadas de hemocultivos. Estos aislados tratados con un inhibidor de la bomba de eflujo reducen la CIM a TIG en varias diluciones. ¿Por qué puede ocurrir esto? El motivo probable es que de acuerdo a los datos farmacocinéticos con el régimen validado en los estudios en fase 3: 100mg de TIG como dosis de relevo y luego 50mg cada 12h la mediana de nivel sérico de TIG (+/- SD) es de 0.63 (+/- 0.28mg/L) (22) TIG se distribuye luego ampliamente en varios tejidos (pulmón, hueso, piel, órganos intrabdominales) y en el líquido intersticial. Sin embargo, siendo TIG bajo el punto de vista farmacodinámico tiempo-dependiente y cuyo nivel en plasma o en el foco de infección debería mantenerse 50-70% por encima de la CIM durante el intervalo de dosis (22) **obviamente los aislados con CIM >1mg/L no serán necesariamente eliminados de sangre**, pero la alta $t_{1/2}$ de TIG y la relación AUC/CIM para Abc garantizan su actividad hasta con CIM de 2 a 4mg/L en localización estrictamente pulmonar. Concordamos pues, con el grupo de David Paterson de Pittsburgh, (23) que farmacocinética y farmacodinámicamente no se justifica el uso de TIG en infecciones comprobadas o presuntas por Abc con CIM > 1mg/L si hay evidencias o riesgo de bacteriemia. Es razonable la propuesta de Anthony y otros autores acerca de la conveniencia de agregar amikacina o colistina en tales casos ya que se ha demostrado sinergia, o cuando menos, indiferencia (24).

4) Anaerobios

La actividad sobre anaerobios fue evaluada en 831 aislados del grupo *Bacteroides fragilis* reclutados de diferentes hospitales de USA entre 1998 y 2000 demostrando actividad superior a clindamicina, minociclina, fluoroquinolonas

y cefoxitina, si bien inferior a piperacilina-tazobactam e imipenem. Debe considerarse que emplearon el PC de 8mg/L sugerido por FDA para anaerobios (25). En otro estudio efectuado en Suecia y empleando PC de 4mg/L la totalidad de diferentes aislados de 6 diferentes especies de *Peptostreptococcus* spp fueron sensibles al igual que todos los aislados de *Clostridium* spp, *Prevotella* spp, *Fusobacterium* spp y *Bacteroides* no fragilis. Sin embargo, frente a 67 aislados de *B.fragilis* el rango de CIM fue de 0.06 a 16mg/L aún cuando la CIM₉₀ fue de 0.5mg/L. (26)

5) Bacterias intra y paracelulares

TIG ha demostrado ser más activa que minociclina o doxiciclina frente a aislados de *Mycoplasma pneumoniae*, con una actividad semejante frente a *M.hominis*, sin embargo, fue inferior (CIM₉₀ 8mg/L) frente a *Ureaplasma urealyticum*. También mostró buena actividad sobre *Chlamydomydia pneumoniae* y *Chlamydia psittaci*. También fue muy efectiva frente a micobacterias de crecimiento rápido. En cambio, ninguna micobacteria de crecimiento lento fue sensible a TIG (8, 27)

La actividad de TIG sobre *Legionella* spp es dudosa ya que por razones técnicas ha resultado difícil evaluar la sensibilidad y por otra parte no hay experiencia que pueda avalar su empleo clínico. Ante un "antígeno urinario" positivo, considerando que se han aportado evidencias sobre la presencia de *L.pneumophila* tipo 1 en Argentina, si se está empleando TIG debería asociarse con rifampicina o eritromicina o bien, si no se identifica otro patógeno que no sea *Legionella* spp, reemplazarla.

Sinergias

TIG puede asociarse con aminoglucósidos, fluoroquinolonas, rifampicina y colistina. El efecto es generalmente aditivo, pocas veces sinérgico pero no se ha evidenciado antagonismo (8).

Farmacocinética y farmacodinamia

TIG sólo está disponible para administración parenteral y se administra IV a razón de 50mg cada 12h (sobrecarga inicial de 100mg). Ya mencionamos los valores séricos medios cercanos a 0.8mg/L, la $t_{1/2}$ es de 16 a 24h y el AUC (indispensable para calcular AUC/CIM) es de 4.2 a 5.8 mg.h/mL. No se han demostrado diferencias en relación al sexo ni con las comidas, por lo contrario el alimento ha demostrado aumentar la tolerabilidad de TIG. Probablemente, según ha surgido de datos fase 3, la posología relacionada al volumen corporal pueda tener alguna relación con la necesidad de dosis más elevadas. A pesar de la excelente disponibilidad de TIG en células y muchos tejidos, su concentración en LCR es limitada y su excreción urinaria es pobre, ya que es eliminada por vía hepática. Como consecuencia TIG no debe ser empleada en infecciones de la vía urinaria pero a su vez no es perjudicada por la insuficiencia renal, lo que significa un singular beneficio en pacientes en UCI. Por lo contrario, se debe proceder con cautela en pacientes con disfunción hepática severa (12).

EXPERIENCIA CLÍNICA CON EL EMPLEO DE TIG

Tratamiento de infecciones intrabdominales

Se han realizado dos estudios de fase 3, azarizados, doble ciego, incluyendo pacientes adultos hospitalizados que eran candidatos o fueron sometidos a una laparotomía, laparoscopia o drenaje percutáneo de una infección intrabdominal y que presentaban un diagnóstico conocido o sospechado de infección intrabdominal complicada (28). Las infecciones intrabdominales complicadas incluyeron abscesos intrabdominales, inclusive abscesos de hígado o bazo; apendicitis complicada por perforación y/o absceso periapendicular; diverticulitis perforada complicada por absceso o contaminación fecal; colecistitis complicada con evidencia de perforación, empiema o gangrena; perforación de una úlcera gástrica o duodenal con síntomas que exceden 24 horas de duración; peritonitis purulenta o asociada con contaminación fecal o perforación intestinal con absceso o contaminación fecal.

El régimen de tratamiento incluyó una dosis inicial de 100 mg de TIG por vía intravenosa seguida por dosis de 50 mg cada 12 horas; en forma comparativa con imipenem-cilastatina en dosis de 500 mg cada 6 horas, ajustada esta última en función del peso corporal y clearance de creatinina. En el estudio se incluyeron 1658 pacientes.

Para la población microbiológicamente evaluable, la incidencia de cura clínica fue virtualmente idéntica entre ambas ramas de tratamiento (86,1% para TIG y 86,2% para imipenem/cilastatina). Para esta misma población, TIG demostró una incidencia de cura clínica del 92,3% en la visita de *test-of-cure* para las infecciones monomicrobianas y del 82,8% para las infecciones polimicrobianas. Una incidencia similar se observó en los pacientes tratados con imipenem/cilastatina (90,2% y 83,7%, respectivamente). En los pacientes con apendicitis complicada, que fue el diagnóstico más frecuente, la incidencia de cura clínica fue del 88,2% para TIG y 89,3% para imipenem-cilastatina.

La eficacia clínica y microbiológica de TIG fue consistente entre las diferentes especies de bacterias aisladas, tanto aerobias como anaerobias. La incidencia de erradicación clínica y microbiológica por paciente fue idéntica, reflejando el hecho que la mayoría de las infecciones se presume que fueron erradicadas. La incidencia de efectos colaterales fue similar entre ambos grupos, destacándose, sin embargo, la mayor incidencia de náuseas y vómitos en el grupo TIG.

A partir de los resultados precedentes, se estableció el rol potencial de TIG en el tratamiento empírico de las infecciones complicadas intrabdominales, intrahospitalarias, debido a su posibilidad de cobertura de bacterias aerobias Gram positivas, Gram negativas y anaerobias, incluyendo aquellos aislamientos resistentes. Ello ha llevado a su aceptación para esta indicación por las agencias regulatorias FDA así como la *European Medicines Agency* (EMA).

Tratamiento de infecciones de piel y partes blandas

En las últimas décadas se han hecho más frecuentes

las infecciones graves de piel y estructuras relacionadas, producidas por bacterias resistentes a los ATB, haciendo necesario el empleo de tratamientos empíricos alternativos. A la presencia de una biota polimicrobiana, que incluye *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* y bacterias Gram negativas, se agrega en la actualidad la emergencia de *S. aureus* meticilino resistente de la comunidad (CA-MRSA).

En pacientes con infecciones complicadas de piel y partes blandas, se han realizado dos estudios de fase 3, azarizados y a doble ciego, para comparar la eficacia de TIG con la de la combinación vancomicina-aztreonam (29). Los pacientes elegibles fueron adultos hospitalizados con infecciones de piel y partes blandas que incluyeran tejidos blandos profundos (incluyendo celulitis extensa de más de 10 cm de extensión), que requirieran intervención quirúrgica, o que se asociaran con una enfermedad de base significativa (diabetes mellitus, vasculopatía periférica, neuropatía periférica, o insuficiencia venosa). En adición a la infección, el paciente debía tener al menos dos de los siguientes signos o síntomas: secreción, fiebre, eritema, edema, dolor y un recuento de glóbulos blancos mayor de 10.000.

En ambos estudios se evaluaron un total de 1129 pacientes, de los cuales 570 recibieron TIG (dosis inicial de 100 mg y luego una dosis de 50 mg cada 12 horas) y 559 vancomicina/aztreonam, en las dosis convencionales.

Del total de pacientes, se obtuvo una curación clínica en el 79,7% de los pacientes tratados con TIG y en el 81,9% de los pacientes tratados con vancomicina-aztreonam. No se comprobaron diferencias significativas en la incidencia de curación clínica entre los grupos tratados con TIG y vancomicina-aztreonam cuando los pacientes fueron estratificados por el número de bacterias aisladas inicialmente: en infección monomicrobiana versus polimicrobiana.

TIG demostró eficacia contra la mayoría de aislamientos relacionados con infecciones de piel y partes blandas, incluyendo *S. aureus*, *S. pyogenes*, *E. coli*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* y *B. fragilis*. Es de destacar que la mayoría de las infecciones producidas por *S. aureus* meticilino resistente (78%) fueron erradicadas luego de la administración de TIG.

Tanto TIG como vancomicina+aztreonam fueron generalmente bien tolerados en este grupo de pacientes, aunque se observó una mayor incidencia de eventos digestivos, en particular náuseas y vómitos, en el grupo de TIG.

A partir de los resultados precedentes, se estableció el rol potencial de TIG en el tratamiento empírico de las infecciones complicadas de piel y partes blandas, lo que ha llevado a su aceptación para esta indicación por las agencias regulatorias FDA y la EMA.

Tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en la población de adultos. La incidencia y severidad de la NAC puede ser

significativa, especialmente en pacientes ancianos e inmunocomprometidos. Si bien la causa más común de NAC es *Streptococcus pneumoniae*, otros agentes bacterianos incluyen *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, y los patógenos intra o paracelulares *Chlamydomydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. *Staphylococcus aureus* y los bacilos Gram negativos, pueden aparecer en pacientes con NAC graves, que requieren admisión a terapia intensiva.

El tratamiento de la NAC es habitualmente empírico (aunque siempre deben tomarse muestras para cultivo o Ag urinario), y para ello se han diseñado múltiples guías, que incluyen criterios para el tratamiento ambulatorio u hospitalario y en cada caso con uno o más antibióticos preestablecidos según criterios epidemiológicos, clínicos, radiológicos, etc.

Recientemente se llevaron a cabo dos estudios de fase 3, multicéntricos, azarizados, doble ciego, para comparar la eficacia y seguridad de TIG con levofloxacina en pacientes adultos hospitalizados con NAC. Los pacientes fueron asignados para recibir TIG IV (dosis inicial de 100 mg seguida por dosis de 50 mg IV cada 12 horas) o levofloxacina en dosis IV de 500 mg cada 24 horas o cada 12 horas, según las prácticas locales. Es de destacar que no se empleó la dosis recomendada hoy día de levofloxacina para la NAC que es de 750mg, lo que implica una falla de diseño.

Los pacientes elegibles fueron adultos hospitalizados con NAC (30) con una severidad tal que requirieran antibióticos intravenosos; fiebre de más de 24 horas, radiología positiva con nuevo infiltrado, presencia de al menos dos de los siguientes síntomas y signos: tos, esputo purulento, cambio en el carácter del esputo, hallazgo auscultatorio, disnea o taquipnea, leucocitosis, hipoxemia, y criterios de exclusión clínicos o bacteriológicos. Fueron excluidos los pacientes que requirieron tratamiento en terapia intensiva en el momento de la inclusión.

Evaluados 846 pacientes, no se comprobaron diferencias significativas en la incidencia de curación clínica en aquellos asignados a TIG (89,7%) con respecto a los asignados a levofloxacina a dosis reducida (86,3%). En los pacientes bacteriémicos, la incidencia de curación fue de 90,9% para el grupo TIG y 72,2% para el grupo levofloxacina. Como en otros estudios, el efecto colateral más frecuente de la TIG fue náuseas y vómitos.

Los resultados precedentes indican que TIG es un ATB eficaz y bien tolerado, con una eficacia comparable a la de levofloxacina (si bien ésta fue sub-dosificada) para el tratamiento de pacientes hospitalizados con neumonía de la comunidad. TIG es efectiva para erradicar a los patógenos asociados con la neumonía comunitaria, incluyendo los mal denominados "patógenos atípicos", (excluyendo *Legionella* spp). A pesar de los resultados citados, la droga aún no ha sido aceptada por las agencias regulatorias para esta indicación, encontrándose en marcha un nuevo estudio con dosis más elevadas destinado a resolver algunos problemas de farmacocinética aplicada a su penetración pulmonar.

Tratamiento de infecciones producidas por cocos Gram positivos resistentes a los ATB

Se ha realizado un estudio azarizado, doble ciego, en fase 3, para comparar la seguridad y eficacia de TIG con vancomicina en pacientes hospitalizados con infecciones por MRSA y con linezolidina en pacientes con infecciones por enterococos vancomicina resistentes (VRE) (31). Los pacientes elegibles fueron adultos con un diagnóstico confirmado de infección grave (bacteriemia, infección intrabdominal complicada, infección grave de piel y partes blandas o neumonía) que requirieran antibióticos endovenosos y que estuvieran infectados con una cepa de *E. faecium* o *E. faecalis* resistente a la vancomicina o MRSA, aislado sólo o como parte de una infección polimicrobiana.

En total se evaluaron 156 pacientes con infecciones por MRSA y 15 pacientes con infecciones por enterococos VRE. En conjunto, la incidencia de cura clínica para las infecciones por MRSA fue del 81,4% de los pacientes tratados con TIG y del 83,9% de los pacientes tratados con vancomicina. En el caso de los pacientes tratados por infecciones enterocócicas, solo pudieron ser evaluados tres pacientes en el grupo TIG y tres en el grupo de linezolidina, lo cual no permite ningún análisis de resultados.

Se admite que la monoterapia con TIG es segura y bien tolerada, y su eficacia es comparable con la de la vancomicina en pacientes con infecciones graves causadas por MRSA, incluyendo infecciones de piel y partes blandas, neumonía e infecciones abdominales. Los tres pacientes con infecciones por VRE respondieron bien a TIG

Tratamiento de infecciones producidas por microorganismos Gram negativos resistentes

Ante las dificultades generadas por BGN multiresistentes, se han ensayado distintos esquemas antibacterianos. TIG fue evaluada en un estudio abierto, no comparativo, para establecer la eficacia y la seguridad en pacientes con infecciones debidas a organismos Gram negativos resistentes (32). Los pacientes incluidos presentaban una enfermedad demostrada o presunta con las siguientes características: enfermedad grave de piel y partes blandas, infección intrabdominal complicada, neumonía adquirida en la comunidad, neumonía adquirida en el hospital, o bacteriemia, y evidencia de un organismo resistente en cultivos previos.

Se consideró que un paciente presentaba un organismo Gram negativo resistente si: 1) el organismo era un productor de BLEE, 2) el paciente presentaba un fallo clínico y/o el organismo era resistente *in vitro* a, o el paciente no recibía, debido a alergia o intolerancia, al menos a un agente antimicrobiano de tres o más clases diferentes comúnmente prescritas para estos organismos (combinación de un beta lactámico con inhibidor de beta lactamasas, cefalosporinas de tercera o cuarta generación, carbapenemes, quinolonas o aminoglucósidos), 3) el paciente presentaba una infección por *A. baumannii*, debido a la tendencia de este organismo a ser multiresistente.

No se incluyeron pacientes con infecciones por *P.aeruginosa* o *Proteae*.

Por las características del estudio, no se pudo realizar comparativo con otro u otros esquemas antibióticos, por lo que resultó un estudio abierto no comparativo. Se utilizaron dosis convencionales de TIG (100 mg como dosis inicial y luego dosis de 50 mg cada 12 horas). Se evaluaron 112 pacientes, siendo *A. baumannii* la especie más frecuentemente aislada (47%), y la infección más frecuente fue la de piel y partes blandas.

En el estudio, destinado a tratar pacientes con infecciones graves causadas por bacterias Gram negativas resistentes, se obtuvo una tasa de cura clínica efectiva del 72,2% y una incidencia de erradicación microbiológica del 66,7%. La erradicación microbiológica fue similar en presencia de infecciones monomicrobianas (73,3%) y polimicrobianas (61,9%). Teniendo en cuenta las dificultades inherentes al tratamiento de este tipo de infecciones, esta incidencia de resultados favorables es altamente satisfactoria para infecciones en las que no se sospecha ni se evidencia presencia de *P.aeruginosa*.

DORIPENEM

Doripenem (DORI) es un carbapenem (inicialmente S-4661) que ha sido investigado y comercializado en Japón por Shionogy (Osaka) y cuenta con la aprobación para diferentes infecciones en dicho país (1-2). En USA fue desarrollado en fase 1 inicialmente por Península Pharm (CA). Es actualmente investigado en Argentina por Janssen Cilag con el nombre de Doribax® y los ensayos fase 3 por la CRO "Ethics & Excellence" en limitados centros de las provincias a la par que unos **pocos laboratorios** lo investigan "in vitro". Está aprobado por FDA para infecciones urinarias, neumonías e infecciones intrabdominales.

La importancia y actividad de los carbapenemes ha sido ampliamente demostrada. Imipenem-cilastatina fue el pionero. Es la combinación de formimidoil tienamicina (imipenem) con un inhibidor de la dehidropeptidasa renal (DHP-1), la cilastatina, ya que imipenem es inactivado a nivel renal por esta enzima (3). Posteriormente, se incorporó en la década del 90 meropenem, en el que varias modificaciones en la molécula del imipenem lo hicieron estable a la dehidropeptidasa renal y le confirieron una acción algo superior sobre *Pseudomonas aeruginosa*, a la par que una menor propensión a la actividad convulsionante, lo que hizo a meropenem preferente en la práctica pediátrica (4). Ya en este siglo, fue comercializado ertapenem con ventajas en la dosificación pero con limitada actividad sobre BGNNF que son la diana más importante de los carbapenemes por lo que su uso está prácticamente limitado al tratamiento de infecciones graves **extra hospitalarias** debidas a enterobacterias (5). Otros carbapenemes como biapenem o panipenem no han sido ensayados ni comercializados en Argentina (6-7-8).

Estructura

Posee el grupo 6 hidroxietil en posición *trans* como los

carbapenemes actuales que le brindan protección sobre betalactamasas BLEA y BLEE y, como meropenem y ertapenem, un sustituyente 1-beta que lo protege de la DHP-1. El sustituyente en 2' es similar pero con mayor polaridad con un grupo amino libre que le ofrecería una relativa mayor actividad frente a *P.aeruginosa* (9)

Mecanismos de acción y de resistencia

Como todos los carbapenemes, su carácter anfotérico le permite a DORI una entrada fácil a través de las porinas de BGN lo que lo diferencia de la mayoría de penicilinas (con o sin inhibidor de beta lactamasa) y cefalosporinas. Aún las cefalosporinas de "4ª generación" como cefpiroma o cefepima no pudieron superar la actividad de los carbapenemes, siendo también anfotéricas. La razón es que la afinidad por las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP) es superior para los carbapenemes y además éstos poseen un "efecto post-antibiótico" (PAE) ampliamente superior frente a BGN (1-10).

DORI, al igual que otros congéneres tiene alta afinidad para las PBP1a, 1b, 2 y 3 que determinan acción bactericida (11). La actividad sobre PBP2 da lugar a la formación de formas esféricas (esferoplastos) que son rápidamente lisados (8).

DORI es estable a la DHP-1 contrariamente a lo que ocurre con imipenem y panipenem (7).

DORI como otros carbapenemes es estable a la hidrólisis por las beta lactamasas cromosómicamente inducibles Amp C, a las penicilasas y beta lactamasas de espectro ampliado, BLEA (TEM1, TEM2, SHV₁) y notablemente a todas las BLEE (ESBL's) conocidas y prevalentes en nuestro medio como CTX-M2, PER-2; SHV2 y SHV5 (8-9-12). Al igual que otros carbapenemes, DORI puede afectarse cuando a la producción de BLEE, se les suma el eflujo o la impermeabilidad.

Sin embargo, DORI es modificado por los tres tipos de carbapenemasas: serino (ej: Kpc), metalo y Oxa enzimas (1). DORI es afectada como imipenem por la pérdida de la porina OprD (13). La sobreexpresión de las bombas de eflujo tales como MexAB-OprM perjudica a DORI pero no a imipenem (7-12-13). La conjunción de mecanismos en un mismo aislado (carbapenemasas, reducción de permeabilidad y/o sobreexpresión de bombas de eflujo) constituyen el motivo más frecuente de resistencia a los carbapenemes incluyendo a DORI (8-13). Además, como otros carbapenemes, DORI puede presentar resistencia hipermutacional en *P.aeruginosa* conjuntamente para todas las quinolonas, cefalosporinas, carbapenemes, aminoglucósidos y fluoroquinolonas (8-13). Contrariamente a imipenem, DORI no produce sobreexpresión de la síntesis de alginato, responsable de la capa mucoide relacionada al fenotipo clásico de los aislados de *P.aeruginosa* que ocasionan infecciones pulmonares en la fibrosis quística. En general DORI tiene menor capacidad para seleccionar mutantes resistentes de BGN in vitro (1-11-13)

Actividad in vitro

1) Gram positivos

DORI tiene una relativa actividad sobre bacterias Gram

positivas. Como otros beta lactámicos (excepto ceftobiprole o ceftarolina, que serán considerados en la 2ª parte de esta serie) es absolutamente inactiva sobre *S.aureus* o estafilococos coagulasa negativos meticilino resistentes así como sobre enterococos. La CIM₉₀ frente a *E.faecalis* oscila entre 4-16mg/L para DORI vs 1-4mg/L para imipenem. Es activa sobre neumococos y *Streptococcus* beta hemolíticos. Hay escasa información sobre otros estreptococos y *Corynebacterium* spp (1-14)

2) Gram negativos. Enterobacterias

DORI ha demostrado una actividad excelente sobre Enterobacteriaceae con CIM de 1 a 4 diluciones inferiores a otros carbapenemes, sobre cerca de 40.000 aislados procedentes de 6 estudios de diferentes países. La CIM₉₀ media fue de 0,5mg/L (1). En general, los valores de CIM₉₀ fueron superiores en los estudios japoneses. Al igual que con TIG no hay PC documentados por CLSI. Se usan los propuestos por Brown y Traczewski (15) de $S \leq 1\text{mg/L}$; $I 2\text{mg/L}$ y $R \geq 4\text{mg/L}$.

Solamente se ha encontrado resistencia a DORI en enterobacterias productoras de carbapenemasas, CIM de 8 a >64mg/L (13).

Si bien no se trata de enterobacterias, destacamos que DORI es activa sobre *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* lo que es relevante por tratarse de patógenos respiratorios (1).

3) BGNNF

El único BGNNF sobre el que DORI ha demostrado actividad *in vitro* con posible aplicación clínica es sobre *Paeruginosa*. No es activa sobre *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (Abc) complex, probablemente el patógeno intrahospitalario más temido actualmente (junto con SAMR). Los valores de CIM₉₀ para DORI en 2974 aislados de *Acinetobacter* spp oscilan entre 8 y 32 mg/L. Tampoco es activa sobre *S.maltophilia* (14)

Frente a *Paeruginosa*, el problema es conflictivo. Aparentemente los fabricantes desean posicionar a DORI como "el carbapenem anti *Pseudomonas*". Sobre 11990 aislados de un estudio europeo la CIM₉₀ varió entre 0.5 y 8mg/L mientras que para las mismas cepas fue de 1 a 16mg/L para meropenem (o sea una sola dilución de diferencia) (1). Si bien DORI tiende a seleccionar con menor frecuencia mutantes no parece razonable emplearla si se comprueba resistencia a mero o imipenem. Por otra parte, hoy día, las posibilidades que en UCI se aísle tanto *Paeruginosa* como *Acinetobacter* spp. de un BAL o de la orina de un paciente con sonda permanente, prácticamente son equivalentes si bien, obviamente, *Paeruginosa* ocasiona una mayor mortalidad.

Existe el problema que el punto de corte para DORI en *Paeruginosa* no ha sido establecido por CLSI. La FDA lo ha fijado en 2mg/L y EUCAST propone $S \leq 1\text{mg/L}$. Considerando (ver adelante) los niveles séricos de DORI administrado cada 12 h en una infusión de 30 a 60 minutos

o en infusión prolongada, el T > CIM alcanza para tratar aislados de CIM $\geq 1\text{mg/L}$. Sin embargo, (1) con aislados de *Paeruginosa* de CIM 2mg/L la administración para alcanzar la T > CIM debe ser más frecuente (dosis de 500mg cada 8h). Frente a cepas con CIM >2mg/L la forma práctica de obtener bactericidia sería la infusión continua. En definitiva, un PC de S: $\leq 1\text{mg/L}$ e I: 2mg/L (o sea, invitación a mayor dosis) parece razonable.

No existen, sin embargo, estudios *in vitro* que permitan correlacionar estos datos con la metodología de "antibiograma" por discos o tabletas. Quienes deseáramos demostrarlo para toda Latinoamérica (JMC) a través de API carecemos de la droga original con potencia valorada.

Ignoramos si el E-test puede ser eficaz pero tampoco conocemos inconvenientes (se impone su evaluación en nuestro medio). Están disponibles paneles manuales (Sensititre-Medicat) para quienes no posean métodos automatizados.

4) Anaerobios

DORI presenta buena actividad *in vitro* sobre los anaerobios más conspicuos en infecciones: *Bacteroides* grupo *fragilis*; *Prevotella* spp; *Peptostreptococcus* spp, comparable con otros carbapenemes (CIM₉₀ $\leq 1\text{mg/L}$). DORI también fue activa frente a *C.difficile* (1)

5) Bacterias intra y paracelulares.

DORI no es activa frente a *Chlamydomydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *C.psittaci*, *Mycoplasma pneumoniae*, *M.hominis*, *M.genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Coxiella burnetti* ni *Legionella* spp. Todo ello debe ser considerado en tratamientos empíricos de neumonías de la comunidad e infecciones urinarias o pélvico-abdominales.

Sinergia

Se ha comprobado efecto aditivo, pero rara vez antagonismo, asociando DORI con amikacina, cotrimoxazol, daptomicina, teicoplanina o ceftobiprole. El inhibidor de beta lactamasa CP3242 reduce en varias diluciones la CIM de DORI, imipenem y meropenem en aislados productores de metalo-carbapenemasas, pero se encuentra en investigación (1).

Farmacodinamia y farmacocinética

DORI ejerce bactericidia tiempo-dependiente y muestra *in vitro*, como otros carbapenemes, un efecto post-antibiótico (PAE) razonable frente a enterobacterias, *Paeruginosa* y *S.aureus* meticilino sensibles (1).

DORI tiene baja unión proteica. Un T> CIM de droga libre de 30 a 40% es suficiente para los carbapenemes (17). **Una dosis de 500mg de DORI infundida durante 60 minutos cada 8 h** (dosis aprobada) se estima efectiva para aislados con CIM de 1 y quizás 2mg/L. Para aislados de 4 a 8mg/L se estima que se logra efectividad con T> CIM de 35% empleando 3g diarios de DORI (1000mg cada 8h) pero falta experiencia clínica(18).

DORI presenta farmacocinética lineal en dosis entre 125 y 1000 mg infusas en 30 a 60 minutos en dosis únicas o bien con dosis de 500 a 1000 mg administradas 2 a 3 veces por día 1 a 7 días (1). La C_{max} y la AUC_{12h} para una única dosis de 500mg administrada por infusión de 60min son de 23.0mg/L y 34.3mg.h/mL. La $t_{1/2}$ beta es de 0.8h (1)

DORI es excretado primariamente por vía renal. El 85-90% de la dosis es excretada como droga no metabolizada. No es sustrato del citocromo hepático P450.

Eficacia terapéutica

DORI ha sido evaluado solamente en adultos incluyendo pacientes con infecciones respiratorias bajas extra o intrahospitalarias, infecciones urinarias con participación de pielonefritis complicadas, en infecciones intrabdominales, sepsis y endocarditis. Todos estos estudios fueron realizados en Japón (y escritos en japonés) (1). Estos estudios, siete en total, fueron azarizados y determinaron la no inferioridad de DORI, sin embargo no todos los estudios señalaron cuál fue el criterio de "no inferioridad" ni el porcentaje de una eficacia microbiológica (18). Los estudios japoneses usaron generalmente una dosis de 250mg, 2 a 3 veces por día y pocos 500mg cada 8h infundidos en 60 minutos.

En lo sucesivo nos referiremos exclusivamente a la literatura no japonesa, que por cierto, es aún escasa.

Neumonías severas

Existen dos estudios internacionales en neumonías nosocomiales o comunitarias que ameritaron internación incluyendo pacientes en ARM. En uno de ellos, los pacientes fueron azarizados para recibir imipenem-cilastatina (19) y en el otro comparado con piperacilina-tazobactama (20)

En ambos casos la curación clínica en la visita "TOC" fue "no inferior" con DORI al igual que la curación microbiológica. La cura clínica fue de 59% para DORI vs 57% para IMI en pacientes en ARM y 69.5% para DORI vs 64.1% para PTZ en pacientes con NAC. No hubo diferencias significativas en el tiempo de internación en el hospital ni en la UCI. Tampoco hubo diferencias significativas en la erradicación bacteriológica (DORI 78.0%; IMI 73.1%; PTZ 74%). No se lograron número de aislados de *P.aeruginosa* significativos en ninguno de los trabajos que hicieron presumir una mejor respuesta frente a este patógeno (19-20).

Infecciones intrabdominales complicadas

Se han efectuado dos estudios internacionales fuera de Japón. Ambos azarizados, doble ciego, buscando "no inferioridad". En ambos se emplearon 500mg de DORI, 3 dosis diarias vs 1000mg de meropenem, también en 3 dosis diarias (21-22). En ambos casos se pudo utilizar amoxicilina-clavulánico luego de la novena dosis de DORI o meropenem. *E.coli* fue el principal patógeno recuperado en los cultivos iniciales. Se concluyó que DORI tiene buena actividad sobre enterobacterias, *P.aeruginosa* y estreptococos del grupo *viridans*. Pero no se mencionan anaerobios ni tampoco nada sobre enterococos!

Obviamente en ambos estudios no ha existido participación o crítica de bacteriólogos.

Infecciones urinarias complicadas

Un solo trabajo, no japonés, ha sido presentado (23) por Naber y cols. El estudio japonés (24) vale la pena ser comentado por lo insólito! Consideran curación que en la visita TOC se recupere la misma especie (ej: *E.coli*) pero con $<10^4$ UFC/mL (!!!).

En el estudio de Naber se demostró que DORI 500mg q 8 h fue equivalente a LEVO 250mg (!) q 24 h IV. En caso de usar IV (paciente en UCI) la dosis de LEV debió ser de 500mg. Por otra parte LEV permite el "switch" a la vía oral con igual eficacia. Si los pacientes (la mayor parte fueron masculinos) tenían localización prostática de la infección es altamente probable que DORI (como cualquier carbapenem) sólo hubiera eliminado la bacteremia, pero si se hubieran estudiado los pacientes a largo plazo hubieran comprobado que no existió erradicación prostática.

Probablemente DORI así como otro carbapenem tenga una indicación en UCI: la infección por *P.aeruginosa* debida a sonda uretro-vesical o cirugía.

Tolerancia

DORI es bien tolerado, según manifiestan tanto los estudios japoneses como no japoneses (1). Los efectos adversos son mínimos o moderados. (4% de cefaleas, náuseas, flebitis o rash).

Dosaje recomendado

En USA se recomienda en pacientes ≥ 18 años con infección intrabdominal o IU complicada o neumonías bacterianas (incluyendo ARM) por bacterias "sensibles" (?) empleando 500mg cada 8h infundidos en 60 minutos por 5 a 14 días.

Futuro de DORI

En nuestro país son necesarios estudios que incluyan centros de relevancia de **todo el país** y estudios microbiológicos realizados por diversos centros tanto **estatales como privados**. Es de esperar que puedan efectuarse estudios para verificar la posibilidad de uso pediátrico.

En cuanto al uso empírico, sabemos que *P.aeruginosa* es temible, pero SAMR y *Acinetobacter* spp, también lo son y más aún en nuestro medio. La pregunta es, si en la era de las carbapenemasas debemos seguir agregando a la "pipe line" reiterados carbapenemes?

Conclusión

TIG

TIG es un ATB con un amplísimo espectro de actividad. Lamentablemente es inactivo sobre *P.aeruginosa*. Su actividad sobre *Acinetobacter* spp puede ser cuestionada mientras no haya acuerdo sobre PC y metodologías pero, sin duda, en

infecciones pulmonares es el único recurso disponible.

Debe considerarse la conveniencia de usarlo asociado y además recordar que su nivel sérico y su excreción renal bajos pueden requerir el auxilio de colistina.

Por otra parte, TIG aúne su actividad sobre BGN productores de todo tipo de beta lactamasas con una excelente actividad sobre SAMR, EVR, anaerobios y la mayoría de bacterias intra y paracelulares lo que lo convierte en un ATB de excelencia para uso empírico.

DORI

DORI es similar a meropenem, la diferencia de CIM entre ambos ATB es idéntica o apenas de una dilución. Ambos son, sin embargo, (excepto colistina) los antipseudomonas más efectivos. DORI y meropenem presentan mayor resistencia intrínseca a *Paeruginosa* lo que es consistente con que tanto DORI como meropenem pero no imipenem, son afectados por el eflujo (12).

Al igual que otros carbapenemes DORI pierde actividad frente a las carbapenemasas VIM, IMI y en enterobacterias *Kpc*.

Al decir del grupo de Livermore (12) es difícil decidir si las mínimas diferencias entre DORI y meropenem tendrán significación clínica.

Lo que sí es importante clínicamente es la ineficacia de DORI frente a *Acinetobacter* spp lo que es trascendente para infecciones contraídas en UCI que van a la cabeza en América Latina en pacientes con neumonías sometidos a ARM (11-18).

Finalmente, resulta trascendente saber si DORI puede como meropenem ser utilizado sin problemas en pediatría.

Queda el interrogante: cómo enfrentar *Acinetobacter* spp y *Paeruginosa* simultáneamente? Parece dificultoso realizarlo con monoterapia. Se podrá utilizar DORI + TIG ? que sepamos, no se ha investigado.

Bibliografía Tigeciclina

- 1 Payne D. Science (2008); 321:1644-4645
- 2 Schales DM y cols. ASM News (2004); 70:275-278
- 3 Paterson DL y cols. Ann Intern Med (2004); 140:26-32
- 4 Ko WC y cols. Emerg Infect Dis (2002); 8:160-166
- 5 Paterson DL y cols. Clin Infect Dis (2004); 39:31-37
- 6 Casellas JM y cols. Diagn Microbiol Infect Dis (2003); 47:527-537
- 7 Melzer M y cols. CID (2003); 37:453-460
- 8 Rossi F y Andreazzi D. Braz J Infect Dis (2006); 10:203-216
- 9 Leivobici L y cols. J Intern Med (1998); 244:379-386
- 10 Casellas JM y Quinteros M. En Antimicrobial Resistance in Bacteria, Ed Horizon, Great Britain (2007) 99-122
- 11 Biedenbach DJ y cols. Diagn Microbiol Infect Dis (2001); 40:173-177
- 12 Casellas JM y cols. J Chemother (2007); 19:482-487
- 13 Zhanel GG y cols. Drugs (2004); 64:63-88

- 14 Bauer CC. JAC (2004); 53:592-599
- 15 Visalli M y cols. AAC (2003); 47:665-669
- 16 Casellas JM y Cha Torea JC. En Antimicrobianos en Terapia Intensiva 7º Ed Bs As (2000).
- 17 Casellas JM. Encuesta Nº 10 Rev Asoc Panam Infect API 2007. <http://www.revista-api.com>
- 18 Casellas JM. Tesis Universidade Federal do Rio de Janeiro 1968
- 19 Gales AC y Jones NR. Diagn Microb Infect Dis (2000); 36:19-36
- 20 Magnet S y cols. AAC (2001); 54:3375-80
- 21 Peleg AY. JAC (2007); 59:128-131
- 22 Von Ogtrop ML y cols. AAC (2000); 44:943-949
- 23 Peleg AY. AAC (2007); 51:2065-2069
- 24 Anthony K y cols. CID (2008); 46:587
- 25 Jacobus NV y cols. AAC (2004); 48:1034-1036
- 26 Edlund C y Nord CE. Clin Microb Infect (2000); 26:159-163
- 27 Walas RJ y cols. AAC (2002); 46:3164-67
- 28 Babinchak T y cols. Clin Infect Dis (2005); 41:S354
- 29 Ellis Grosse E y cols. Clin Infect Dis (2005); 41:S341
- 30 Tanaseanu C y cols. Diagn Microb Infect Dis (2008); 61:328
- 31 Florescu I y cols. J Antimicrob Chemother (2008); 62:S117
- 32 Vasilev K y cols. J Antimicrob Chemother (2008); 62: S i29

Bibliografía Doripenem

- 1 Kean SJ. Drugs (2008); 68:2021-2057
- 2 Zhanel GC y cols. Drugs (2007); 67:1027-1052
- 3 Balfour JA y cols. Drugs (1996); 51:99-136
- 4 Wiseman LR y cols. Drugs (1995); 50:73-101
- 5 Curran M y cols. Drugs (2003); 63:1855-1878
- 6 Perry CM. Drugs (2002); 62:2221-2235
- 7 Goa KL y Noble S. Drugs (2003); 63:913-926
- 8 Casellas JM y Cha Torea JC. Antimicrobianos en Terapia Intensiva 2ª Ed Bs As (2000)
- 9 Mushtaq S y cols. AAC (2004); 48: 1313-1319
- 10 Casellas JM y Quinteros M, A. Latin American "Point de Vue" on the Epidemiology, Control, and Treatment Options of Infections Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase Produces, en Antimicrobial Resistance in Bacteria, Ed Horizon Great Britain (2007) 99-122
- 11 Davies T y cols. AAC (2008); 52:1510-1512
- 12 Casellas JM. Encuesta Nº 11 API En prensa (2008)
- 13 Mushtaq S y cols. AAC (2004); 48:3086-3092
- 14 Jones RN y cols. J Antimicrob Ag (2004); 54:144-154
- 15 Brown SD y Traczewski MM. JAC (2005); 55:644-649
- 16 Bhavnani SM y cols. AAC (2005); 49:3944-47
- 17 Ambrose PG y cols. 44th ICAAC, Abs A140 Washington DC (USA) (2004)
- 18 Naber K y cols. Abs 833, 17th ECSMID y 25th ICC Munich (Alemania) 2007
- 19 Chastre J y cols. Crit Care (2008); 36:1089-1096
- 20 Réa-neto A y cols. Curr Med Res Opin (2008); 24:2113-2126
- 21 Lucasti C y cols. Clin Ther (2008); 30:860-865
- 22 Solomkin JS y cols. 41th ICAAC L-487 Chicago (2007)

**Jorge Calabrese**

Servicio de Clínica Médica. Clínica Hispano Argentina, Tres Arroyos, Prov. Bs As

Intervenciones para controlar SAMR. Consecuencias.

Harbarth S y Samore MH. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2008) 62:431-433

Muchas clases de antibacterianos (ATB) empleados para las infecciones más frecuentes son hoy día inefectivos frente a los aislados de SAMR hospitalarios. En consecuencia, según los autores (AA), el tratamiento con ATB puede acarrear varios afectos ecológicos negativos en la adquisición, persistencia y transmisión de SAMR.

1) Erradicación de la bacteriobiota de la piel incluyendo a estafilococos coagulasa negativos, que implica posibilidad de reemplazo por SAMR.

2) Varios ATB seleccionan SAMR pre-existentes en portadores, lo que incrementa la posibilidad de transmisión.

3) La selección por uso de ATB puede transformar a los portadores de SAMR a bajo nivel en portadores persistentes y por lo tanto peligrosos diseminadores de SAMR.

4) Los ATB activos sobre SAMS pueden convertir los portadores de SAMS en "no portadores" promoviendo indirectamente la diseminación de SAMR en la población.

5) En el huésped individual puede darse el riesgo de convertir SAMR en un estafilococo dotado de mayor virulencia (ver Gould M. Antibiotic Policies to control hospital-acquired infection. JAC (2008); 61:783-785)

Infecciones por *Kluyvera* spp en poblaciones pediátricas

Carter JE y cols. Ped Inf Dis J (2008) 27:839

Kluyvera spp son bacilos Gram negativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae descritos en 1936 por Kluyver y Van Niel como bacterias ambientales "habitantes benignos" de fuente gastrointestinal o urinario en humanos. Sin embargo, han emergido como patógenos oportunistas en los últimos 25 años, en particular tres especies: *K. ascorbata*; *K. cryocrescens* y *K. georgicina*

Los AA describen 21 casos de infecciones pediátricas

por *Kluyvera* spp en un período de 5 años en 3 instituciones de South Alabama (EUA) incluyendo urocultivos, hemocultivos, líquido peritoneal, LCR y tejido pulmonar, en 3 casos con mortalidad atribuible a la infección.

Los aislados fueron resistentes a penicilinas, cefalosporinas de 1ª y 2ª generación, pero sensibles a cefalosporinas de 3ª generación, carbapenemes, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, tetraciclinas y asociaciones de beta-lactámicos con ácido clavulánico.

Estos hallazgos son de alto interés en nuestro medio, ya que se ha comprobado fácilmente que las BLEE de la familia CTX-M, de la que CTX-M2 es absolutamente prevalente en nuestro medio, derivan de las beta lactamasas de espectro ampliado de *Kluyvera* spp designadas como KLU, siendo la primera CTX-M1 derivada de *K. ascorbata* (enzima KLUA).

Es importante pues, destacar estas especies en nuestro medio.

José M. Casellas

Otras referencias:

Kluyver A y Van Niel CB. Zebtralb Bacteriol Parasiten Infekt Hyg (1936); 95-369

Carter JE y cols. Am J Clin Patol (2005); 123:334

Casellas JM y Quinteros M en A Latin American Point de Vue on the Epidemiology, Control, and Treatment Options of Infections Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase Producers. Ed Horizon Bioscience Great Britain 2007 99-122

"Prognosis and Clinical Evaluations of Infection caused by *Rhodococcus equi* (Re) in HIV-Infected patients". A multicenter study of 67 cases.

Manuel Torres Tortosa y cols. Chest (2003); 123:1970-76

Re es un bacilo Gram positivo que se tiñe débilmente con la coloración de Ziehl y se clasifica actualmente dentro del grupo de actinomicetes nocardiformes. Su patogenicidad se basa en su intracelularidad, reside en

macrófagos y es capaz de destruirlos. Produce una lesión granulomatosa necrotizante rica en macrófagos y una lesión histológica característica denominada malacoplaquia caracterizada por histiocitos y con una inclusión citoplasmática recubierta con iones cálcico y férricos (cuerpos de Michaelis-Gutman) (1). Es un patógeno particular de la vía respiratoria baja y afecta especialmente a pacientes inmunodeprimidos en particular a aquellos con infección por HIV (2). Este estudio tiene el mérito de recopilar casos de infección por Re en pacientes HIV positivos sobre el número inusual de 67 pacientes. Las infecciones pulmonares por Re pueden considerarse un indicador de infección por HIV. La infección ocurre en pacientes con una mediana de CD₄ de 35/mL, en el estadio A₃ de la enfermedad en 10% de pacientes, en B₃ en el 31% y en C₃ en 57%. En esta serie Re se recuperó del esputo en un 52% y de sangre en 50% de los casos. Lamentablemente, este estudio no incluye aportes para la sospecha microbiológica de Re ni su identificación (sólo menciona

la coloración color salmón de las colonias). Los AA destacan que los ATB más activos fueron vancomicina, amikacina, rifampicina, imipenem, ciprofloxacina y eritromicina, pero **lamentablemente** no indican como determinaron la sensibilidad ni cuáles fueron los puntos de corte y en qué se basaron para establecer los mismos. Destacan que un activo tratamiento antirretroviral mejora el pronóstico de la evolución de la infección.

Otras referencias

1- Scotl MA y cols. Am J Clin Pathol (1995); 103:649-655
2- Arlotti M y cols. Scan J Inf Dis (1996); 28:463-467

PD: En nuestro país ha sido aislado reiteradamente en el Htal. Fernández, Muñiz, Rawson. La revisión de Laplumé y cols en La Gaceta de Inf y Microbiol Clin (2008); Vol. 2 N°2:13-16 hace apenas una mención sobre el tema.

Atrévase a preguntar

El Prof. Dr. Osvaldo Teglia (Universidad Austral y Hosp. Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fé) pregunta:

¿Cuál es la forma correcta de expresar el valor de la CIM? algunos informan mg/L (con L mayúscula), otros mg/l (l minúscula), otros µg/mL, y otros µg/ml.

Respuesta: Ante todo, de acuerdo a la Unión Internacional de Química y a las normas y recomendaciones de la American Society for Microbiology, la sigla de litro es L (con L mayúscula) y así debe figurar en publicaciones, posters, etc...

En lo referente a mg/L o µg/mL es indistinto. Se suele utilizar la sigla mg/L porque muchos programas carecen del signo µ (mu) que representa a microgramos.

Alicia E. Farinati –José M. Casellas

La Dra Emilse Méndez, del Hospital Cullen de Santa Fé pregunta:

¿Por qué en Europa son relativamente frecuentes los aislados de *E.coli* resistentes a la acción de inhibidores de betalactamasas de clase A (clavulánico, sulbactama, tazobactama), que, según nos informó el Dr. Pujol del Hosp. de Bellvitge, en España representan el 9% de aislados de esta especie?

¿Estas betalactamasas denominadas IRT existen en Argentina?

Respuesta: Puede atribuirse a dos causas:

1) Las IRT (Inhibitor Resistant of the TEM family) son, como otras BLEE, mutantes puntuales de TEM1 y TEM2. Si bien TEM1 es una BLEA ampliamente distribuida en diferentes bacilos Gram negativos en nuestro medio, las BLEE TEM derivadas son raras o ausentes en el Cono Sur; se han descrito ocasionalmente en Uruguay. Dos aislados TEM-10 y TEM-12 identificados por el grupo de David Paterson, a quien enviamos los aislados, comprobamos luego que correspondían a pacientes de reciente internación en hospitales de USA por lo que su origen es dudoso. Por la misma razón desconocida por la que CTX-M-2, PER-2, SHV2 y SHV5 prevalecen en Argentina y no las TEM derivadas como en USA, es posible que no aparezcan las IRT en Argentina. Por otra parte, los aislados resistentes a "inhibidores de otras familias" como SHV son excepcionales.

2) Probablemente, la resistencia de IRT no es conocida por muchos bacteriólogos y no se investigan las causas de resistencia cuando se presentan cepas resistentes a aminopenicilinas con IBL.

José María Casellas

Bibliografía
Livermore DM. Clin Microbiol Rev (1995); 8:557-584

Próximos Congresos

25-28 de abril 2009

XIV Congreso Panamericano de Infectología

Campos do Jordão , San Pablo, Brasil
www.api2009.com.br

6-8 de mayo 2009

IX Congreso Argentino de Infectología SADI 2009

Mar del Plata, Argentina
sadi2009@bgruppe.com

10-13 de mayo 2009

VTEC 2009 – 7th International Symposium on Shiga Toxin (Verotoxin) Producing *Escherichia coli* Infections

Centro Cultural Borges, Buenos Aires, Argentina
www.vtec2009.com.ar

12-15 de mayo 2009

Congreso SLIPE – Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica

Guayaquil, Ecuador
www.slipe.org

14-16 de mayo 2009

4º Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica

Centro de Docencia y Capacitación Dr. Carlos Giannantonio. Buenos Aires, Argentina
www.sap.org.ar

9-13 de junio 2009

ESPID 2009- 27th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases.

Bruselas, Bélgica
www.kenes.com/esp2009

12-14 de julio de 2009

Congreso SOGIBA (Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Bs As)

www.sogiba@sogiba.org.ar

30 setiembre al 3 de octubre 2009

35º Congreso Argentino de Pediatría

Centro de Eventos y Exposiciones Metropolitano del Shopping Alto Rosario.
Rosario, Santa Fé, Argentina
www.sap.org.ar

3-7 de octubre 2009

37º Congreso Argentino de Medicina Respiratoria

Hotel Costa Galana, Mar del Plata, Argentina.
TE/FAX: 54-11-4831-7514/4834-6920

17-20 de octubre 2009

19º Congreso Argentino de Terapia Intensiva

Córdoba, Argentina
www.sati.org.ar

19-22 de noviembre 2009

WSPID- World Society for Paediatric Infectious Diseases

Buenos Aires, Argentina.
www.kenes.com/wspid-2009

24-27 de octubre 2010

XII Congreso Argentino de Microbiología

Palais Rouge, Buenos Aires, Argentina.
info@aam.org.ar

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}
Levofloxacin

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

Leflumas
LEVOFLOXACINA 500mg

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

ELEA

Sanabria 2353 - C1417AZE - Ciudad de Buenos Aires - Argentina
Teléfono: (54-11) 4379-4300