

La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 3, Nro. 1
Marzo 2009

micro.infectologiajmcasellas@gmail.com

EDITORIAL: Fiebre Amarilla en la Argentina

Jorge Alejandro San Juan pag. 01

ACTUALIZACIONES

Pacientes oncológicos e infección

Emilio Cecchini y María Marta Greco pag. 02

Mycoplasma genitalium ¿inocente o culpable?

Alicia E. Farinati pag. 06

Nuevos antibacterianos (2ª parte) : linezolida, nuevos lipopéptidos cíclicos, nuevos lipoglucopeptidos, derivados de diamino-pirimidina, nuevas cefalosporinas activas sobre SAMR, retapamulina.

José María Casellas, Lautaro De Vedia, Esteban Nannini y María José López Furst pag. 12

Sistema Informático de Resistencia (SIR). Período 2007

Mirta Quiñeros y miembros de la Sub Comisión de Antimicrobianos (SCATM) de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC) pag. 22

Comentarios sobre el SIR, período 2007

José María Casellas, Javier Desse, Gabriel Levy Hara y Mario Vilaró pag. 23

REVISTA DE REVISTAS

pag. 26

PREMIO A LOS RESIDENTES DE

"La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica" pag. 27

PROXIMOS CONGRESOS

pag. 28



La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica

Volumen 3, Nro. 1

Marzo 2009

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 Stambouljan,

COMITÉ ASESOR INTERNACIONAL

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

COMITÉ ASESOR NACIONAL

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

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





Fiebre Amarilla en la Argentina

Jorge Alejandro San Juan

Jefe Departamento Atención Intensiva Paciente Infectológico Crítico. Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz

La Fiebre Amarilla (FA) regresó al país luego de haberse detectado casos en 1986 en la provincia de Misiones. Esta enfermedad tuvo su ingreso por primera vez en la Ciudad de Buenos Aires en 1858 donde permaneció de marzo a mayo ocasionando 250 casos con 150 óbitos en una población de 120.000 habitantes.

La segunda epidemia se registró en 1870, fue de escasa repercusión y enfermaron alrededor de 200 individuos.

La de 1871 en cambio, ocasionó una elevada mortalidad hasta el extremo de llegar a 500 defunciones diarias. En esa oportunidad, decía Penna: "En mayo comenzó a declinar para llegar a término en junio después de haber producido 14.000 víctimas".

El actual Hospital Muñiz (casa de aislamiento), lugar elegido para asistir estos enfermos se encontraba situado frente al llamado entonces Cementerio del Sud.

La enfermedad es producida por un Flavivirus y transmitida por un vector, los mosquitos *Haemogogus* y *Sabethes* en la selva y el *Aedes aegypti* en la ciudad, por esto la enfermedad puede ser, según su localización: rural / selvática o urbana. Los casos registrados en el 2008 en Misiones, fueron de origen selvático.

En el medio rural / selvático el signo de alarma lo dan en principio los monos, que al ser picados, enferman y mueren siendo el estudio de los mismos el que informa el motivo de su muerte. El mosquito pica en este caso al trabajador de monte, que por lo general no se encuentra vacunado, provocando la infección.

La clínica, comienza con la tríada clásica de: fiebre, cefalea y mialgias agregándose dolores lumbares luego de 3 a 6 días de incubación, en forma paulatina o brusca, con pocos hallazgos en la exploración física, a excepción de inyección conjuntival y enrojecimiento facial. Esta forma clínica se denomina **forma grave o clásica**, que luego de varios días concluye en la mayoría de los casos con la remisión de la enfermedad. Los signos y síntomas que pueden agregarse a los anteriores y que fueron observados en este último brote son, de mayor a menor frecuencia: náuseas y vómitos, ictericia, artralgias, dolor epigástrico, dolor abdominal, postración, escalofríos, dolor retroocular, edema bpalpebral, hematemesis, epistaxis y anuria. Esta forma clínica es la denominada **forma fulminante o período de intoxicación** y es,

en algunos de los casos, la continuidad del periodo de infección que lleva al paciente al óbito entre el séptimo y décimo día.

El laboratorio se caracteriza por leucopenia (según los tratados clásicos de Infectología) en el comienzo de la enfermedad; los primeros enfermos afectados en Paraguay y Misiones, en el año 2008, presentaron, leucocitosis de inicio, seguida en algunos casos de leucopenia (confusión con el diagnóstico de Leptospirosis). El resto del laboratorio ha evidenciado ictericia con bilirrubina a predominio directo, alteración de las enzimas hepáticas con patrón de hepatitis viral, elevación de TGO y TGP con valores que pueden llegar a las 10.000 UI y, con el cuidado de tener presente que el aumento de la TGO por sobre la TGP puede estar advirtiendo sobre la posibilidad de daño miocárdico (Miocarditis). La albuminuria está presente desde el comienzo y nos permite diferenciar la FA de las hepatitis virales.

Las formas leves registradas en el brote Misionero, presentaban solamente, fiebre elevada y cefalea, otorgándose el alta médica sin diagnóstico; cuando la serología positiva para FA era confirmada, el paciente era reinternado para su control. Estas formas pueden presentar además, náuseas, epistaxis, bradicardia relativa con temperatura elevada (Signo de Faget) y proteinuria leve, que al cabo de 1 a 3 días cura sin complicaciones.

La FA puede prevenirse mediante la vacunación con la vacuna atenuada 17D, que produce inmunidad en más del 95% de quienes la reciben. Los viajeros a países de riesgos y los pobladores de las zonas con predominio de la enfermedad deberán recibir la vacuna cada 10 años. Recordar que se necesitan 10 días luego de recibir la vacuna para estar inmunizado.

Recordemos la resolución de la Comisión de la Fiebre Amarilla de la Oficina Internacional de Higiene Pública, adoptada en mayo de 1938:

"1° La vacunación puede ser aconsejada a las personas expuestas al riesgo de contraer la fiebre amarilla, sea por sus particulares condiciones de existencia, sea por su estada permanente o momentánea en una región donde exista fiebre amarilla".-



Pacientes oncológicos e infección

Emilio Cecchini y María Marta Greco

Instituto Universitario de Infectología – Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de La Plata (BA)

Introducción

La capacidad de un determinado microorganismo para ocasionar enfermedad no sólo es consecuencia de su propia virulencia sino también de la competencia inmunológica del huésped y de la integridad de las barreras inmunitarias naturales o adquiridas. Los pacientes neoplásicos cursan con diversos trastornos inmunológicos que determinan una especial susceptibilidad a las

infecciones. Éstas pueden ser adquiridas en la comunidad o durante la internación. La ocurrencia de infección prolonga la estadía hospitalaria (Tabla 1) ¹. A medida que se introducen nuevos tratamientos para el cáncer, la evolución del perfil epidemiológico y microbiológico de las infecciones en estos pacientes motiva constantes desafíos.

Tabla 1: Media días estada, según presencia o no de infección hospitalaria. Fundación Mainetti – Centro Oncológico de Excelencia.

| Categoría | Sin IH | Con IH |
|-------------------------|--------|---------------------|
| Oncológicos | 9.5 | 25.3 (p<0.00 01) |
| Oncológicos quirúrgicos | 10.6 | 29.1 (p<0.0 001) |

Infecciones bacterianas

Los pacientes neoplásicos son susceptibles a una amplia gama de infecciones. El espectro etiológico varía de acuerdo a la deficiencia inmunológica subyacente, la naturaleza y la intensidad de la terapia antineoplásica recibida, el uso de profilaxis antimicrobiana, la disrupción de barreras naturales con catéteres u otros dispositivos, si existe o no obstrucción y factores epidemiológicos locales, entre otros. La vigilancia institucional periódica permite establecer tendencias que impactan sobre la decisión de la terapia antimicrobiana empírica a utilizar. Varios grupos de estudio han señalado la tendencia actual hacia el predominio de bacteriemias por microorganismos grampositivos tanto en neoplasias hematológicas como en tumores sólidos ²⁻⁵. Algunos factores involucrados en estos cambios epidemiológicos son: el aumento en la colocación de catéteres intravasculares, lo que favorece una mayor incidencia de infecciones por *Staphylococcus*

coagulasa negativa y otros cocos grampositivos que colonizan la piel; la toxicidad sobre la mucosa oral de quimioterapia con altas dosis de arabinósido de citosina y la reactivación de infecciones por virus herpes simples (VHS), que permiten la traslocación de *Streptococcus* del grupo *viridans*. Por último, el uso de profilaxis de infecciones bacterianas con fluoroquinolonas, favorecería la selección de especies grampositivas. Sin embargo, algunas series aún comunican preponderancia de aislamientos de bacilos gramnegativos en hemocultivos. Velazco E. y cols. ⁶ vigilan prospectivamente las bacteriemias en pacientes con cáncer durante un período de 26 meses. Sobre un total de 1.039 aislamientos bacteriológicos, 56% fueron bacilos gramnegativos: *Klebsiella pneumoniae* 37,8 % y *E. coli* 8,9 %; *Enterobacter* spp fue aislado con más frecuencia en relación con tumores sólidos. En otro estudio realizado en cinco hospitales de Santiago de Chile entre 1994 y 1998 ⁷ en 707 cepas aisladas de

bacteriemias en niños con cáncer, predominaron los cocos grampositivos: *S. coagulasa* negativa (43%) y *Staphylococcus aureus* (16%), seguidos de enterobacterias (20%), bacilos gramnegativos no fermentadores, primordialmente *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp (6%), *Enterococcus* spp y *Streptococcus* spp (5%). En adultos, el mismo trabajo muestra estadísticas de distintos centros; en algunos con un discreto predominio de bacilos gramnegativos y en otros de cocos grampositivos. Los anaerobios fueron causa de bacteriemia en bajo porcentaje. Menos reportes hacen referencia a la tendencia microbiológica de otros focos o a la presencia de cultivos polimicrobianos en bacteriemias, neumonías, infecciones perirrectales, enterocolitis neutropénica o infecciones del tracto urinario. No hay acuerdo absoluto sobre la definición de "bacteriemia polimicrobiana" ⁸. Jacobson y colaboradores ⁴, en 2.340 pacientes con cáncer y bacteriemia, comunicaron un 14% de aislamientos polimicrobianos. En la serie chilena citada anteriormente, un 8% de las bacteriemias en niños fueron mixtas ⁷. Santolaya y cols. ⁹ comunican 447 episodios de neutropenia y fiebre en niños entre 1996 y 1997. Las etiologías más frecuentemente detectadas fueron *Escherichia coli* (26%), *Staphylococcus aureus* (20%), *Staphylococcus coagulasa* negativa (18%), *Klebsiella pneumoniae* (10%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5%). En una serie colombiana ¹⁰, Cortés y col. vigilaron 128 pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre. El 84% tenía cáncer hematológico, 15% tumores sólidos, un paciente no tenía diagnóstico definitivo y un paciente histiocitosis. El 38% fueron niños. De los pacientes con cultivo positivo (sangre, orina, esputo, lavados broncoalveolares, biopsias de pulmón, sistema nervioso central y otros órganos, secreciones y abscesos), 52% fueron cocos grampositivos, 36% bacilos gramnegativos y 12% hongos. *Staphylococcus* spp fue la especie más frecuente, seguida por *E.coli*, *S. epidermidis*, *E. faecalis* y *K. pneumoniae*.

Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores. Si bien se mencionó con anterioridad la tendencia hacia el aislamiento cada vez más frecuente de bacterias grampositivas en hemocultivos de pacientes con cáncer, la prevalencia de bacilos gramnegativos no fermentadores de glucosa no ha decaído en la misma proporción que los bacilos gramnegativos en general. *Stenotrophomonas maltophilia* es, generalmente, una bacteria con bajo nivel de patogenicidad, poco invasivo, usualmente colonizante en la flora endógena del paciente hospitalizado; sin embargo, puede ocasionar infecciones graves en pacientes inmunocomprometidos sometidos a tratamientos citorreductores agresivos, antimicrobianos de amplio espectro (especialmente carbapenemes y flúorquinolonas), portadores de accesos venosos centrales, asistencia respiratoria mecánica y hospitalizados por largos períodos, obstruidos, con secuelas de radioterapia, etc ¹¹. Su frecuencia en pacientes oncológicos ha aumentado en los últimos años en relación, entre otros factores, con su resistencia intrínseca a los carbapenemes y el uso extenso de estos antimicrobianos. Micozzi A. y colaboradores ¹²

reportan 44 casos de bacteriemia entre 3.284 hemocultivos de pacientes oncohematológicos en un período de 9 años (1,3%). Otras presentaciones relacionadas incluyen neumonía ¹³ e infecciones de partes blandas ¹⁴. Un breve reporte colombiano ¹⁵ relata durante el año 2007 diecisiete episodios de infección por este microorganismo, de los cuales 4 (23,5%) se presentaron en pacientes con tumores sólidos. En este subgrupo, todos los aislamientos fueron en sangre de pacientes con infecciones asociadas a catéter. Los restantes 13 episodios en pacientes oncohematológicos, se presentaron como bacteriemias primarias, bacteriuria asintomática y neumonía.

Infecciones por *Listeria monocytogenes*. Un trabajo relata la ocurrencia de 34 casos de infección por *L. monocytogenes* en pacientes oncológicos ¹⁶. Veinte (54%) se presentaron en pacientes con neoplasias hematológicas, de los cuales 11 eran trasplantados. Veintiséis pacientes (76%) tenían el antecedente de corticoterapia previa. Las presentaciones más frecuentes fueron bacteriemia (74%) e infección del sistema nervioso central (21%). Respecto a los patrones de sensibilidad/resistencia, algunos centros han referido un incremento en la incidencia de infecciones atribuibles a enterococo resistente a vancomicina y a microorganismos gramnegativos productores de betalactamasas de espectro extendido ¹⁵. Pocos trabajos hacen referencia al origen intra o extrahospitalario de las infecciones en este grupo de pacientes. Al respecto, Volkow y cols ¹⁷ vigilaron durante 10 años las infecciones nosocomiales en un centro oncológico. Las más frecuentes fueron infección urinaria y de sitio quirúrgico. En los años observados predominaron los bacilos gramnegativos, entre ellos *E. coli*, seguido del grupo *Klebsiella/Enterobacter/Serratia* y en tercer lugar por *Pseudomonas aeruginosa*. El coco grampositivo predominante en el primer lustro fue *S. aureus*, seguido por *S. coagulasa* negativa que predominó en la segunda mitad. En las tablas 2 y 3 se presenta nuestra experiencia ¹⁸.

La tendencia al aumento de la resistencia en todo el mundo, tanto en microorganismos grampositivos como gramnegativos, significa un desafío y resalta la importancia de la prevención y el control. La vigilancia continua es imprescindible para detectar cambios y actuar en consecuencia.

El tratamiento de las infecciones bacterianas dependerá de la sensibilidad del microorganismo. La hospitalización es un factor de riesgo para resistencia incrementada.

Si no hay rescate microbiológico, para instituir tratamiento empírico, se tendrán en cuenta: perfil epidemiológico de la institución, localización del tumor y sitio de la infección.

Infecciones fúngicas

Clásicamente las infecciones fúngicas ocurren como infección secundaria en pacientes con neutropenia prolongada y profunda, aunque un 5% se presenta como infección inicial. Ochenta a 90% de las infecciones fúngicas son causadas por especies de *Candida* y *Aspergillus*; se observa un aumento de frecuencia de identificación de *Candida albicans* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilopsis*)

y observación de presentación hepatoesplénica. Los factores que favorecen las infecciones por *Candida* spp son: malnutrición, caquexia, cirugía mayor, disminución del número o función de células T y neutrófilos, alteración de piel y mucosas (quimioterapia, radioterapia, infecciones virales), infecciones bacterianas previas o concomitantes, corticoterapia, antibioticoterapia, alimentación parenteral, catéteres endovenosos, hiperglucemia y acidosis.

Otros hongos emergentes como *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium*, *Rhizopus* y *Mucor* representan el restante 10 a 20%. La frecuencia de infecciones por *Pneumocystis jiroveci* varía según el tipo de cáncer^{19,20}. La ocurrencia de infección fúngica invasiva durante un episodio de neutropenia se asoció a aumento en 10 veces de la mortalidad en niños⁷.

Infecciones virales

Las reactivaciones de virus *Herpes Simplex* (VHS) y virus varicela-zóster (VVZ) son comunes en pacientes con cáncer hematológico, especialmente post quimioterapia o tratamiento con corticoides. Otros, como citomegalovirus (CMV), juegan un rol menor en pacientes neutropénicos. Las infecciones por virus respiratorios ocurren esporádicamente en estricta relación con la estacionalidad.

Tumores sólidos en particular

Neoplasia de pulmón. Los tumores pulmonares, primarios o secundarios, ocasionan alteraciones locales y generales que predisponen a la colonización bacteriana: obstrucción, aspiración, disminución de la motilidad ciliar, cirugía. Los agentes causales varían según se trate de pacientes ambulatorios u hospitalizados. En los ambulatorios prevalecen *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Klebsiella* spp. Desempeñan también un rol importante los virus respiratorios (sincicial respiratorio, adenovirus, parainfluenza, influenza) y *Mycoplasma pneumoniae*. *Mycobacterium tuberculosis* muestra incidencia creciente ofreciendo dificultades diagnósticas^{21,22}. En los internados, debido a la colonización oronasofaríngea durante la internación y la realización de maniobras invasivas endoscópicas, la flora esperable está constituida principalmente por bacilos gramnegativos como *E. coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp y cocos gram positivos como *Staphylococcus* spp. En este grupo deben tenerse en cuenta los hongos. Ante procesos intersticiales de evolución desfavorable deben considerarse otros agentes causales como citomegalovirus y *P. jiroveci*. En cánceres abscedados la posibilidad de presencia de flora mixta.

La frecuencia de episodios febriles es mayor en el cáncer de células escamosas que en otros. La sobrevida es menor en los pacientes que cursan la enfermedad con interferencias febriles. Asimismo este tipo de episodios tiene mayor incidencia en los enfermos con pobre "performance status"²³. Debe establecerse el diagnóstico diferencial entre infección respiratoria, fiebre por cáncer primitivo, metástasis nodulares o infiltrativas, linfangitis carcinomatosa, atelectasias, tromboembolismo y

neumonitis por radiación o quimioterapia (methotrexato, ciclofosfamida, bleomicina, etc.). Por otra parte, un infiltrado pulmonar en un paciente con cáncer puede responder a diferentes orígenes. Un trabajo argentino²⁴ mostró una serie en donde se determinó la etiología en 106 casos de nuevos infiltrados pulmonares en pacientes oncológicos: 61 casos fueron infecciosos (10 micosis, nueve de ellas en pacientes oncohematológicos), 4 correspondieron a progresión de enfermedad, 6 a complicaciones del tratamiento, 6 casos tenían origen cardiovascular y en 7 hubo más de una causa. En los 22 casos restantes no se pudo determinar la etiología.

Neoplasias del tracto urinario. La obstrucción del flujo de orina, la cateterización y la disfunción vesical son factores de riesgo para infección. La bacteriuria o candiduria nosocomial se presenta en el 25% de los pacientes con catéter vesical durante más de siete días y alcanza el 100% si el cateterismo se prolonga por más de treinta. Los microorganismos más frecuentemente aislados en el cateterismo de corta duración (menor a 30 días) son: enterobacterias, *Pseudomonas* spp, *Staphylococcus epidermidis*, enterococos y especies de *Candida*. Estas infecciones suelen ser monomicrobianas y recurrentes mientras no se solucione el problema de base. En los pacientes cateterizados por largos períodos (mayor de 30 días), predominan las mismas especies, pero con patrones de mayor resistencia. Se agregan especies de *Providencia* y *Morganella morganii*, entre otros. En este grupo se presentan infecciones polimicrobianas.

Neoplasias de esófago. La obstrucción es la principal causa predisponente de infección al producir disfunción que puede llevar a broncoaspiración. Otro factor favorecedor son las fístulas. Los microorganismos más frecuentemente encontrados son los provenientes de orofaringe (*Streptococcus* aerobios y anaerobios, *Staphylococcus* spp, *Fusobacterium* spp, etc.). En pacientes hospitalizados y en los que se han practicado maniobras invasivas es esperable la colonización por bacilos gramnegativos. La esofagitis puede ser por infección, radioterapia, quimioterapia y/o reflujo.

Neoplasias gastrointestinales. En presencia de neoplasia gástrica la secreción de ácido clorhídrico disminuye, lo que permite el crecimiento bacteriano.

Tumores ginecológicos. En neoplasias uterinas (cuello o endometrio) puede ocurrir necrosis local de variada magnitud que en ocasiones compromete el árbol urinario. Esto favorece la aparición de infecciones locales, generales y del tracto urinario. También se observan abscesos perineales. En neoplasias de vulva son graves las infecciones sinérgicas de partes blandas secundarias a ulceración y necrosis. Predominan las enterobacterias, especies de *Clostridium*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*. En neoplasias de ovario se debe tener presente la peritonitis por perforación tumoral.

Neoplasias de mama. Dada la frecuencia de ulceración, las más frecuentes son las infecciones de piel y partes blandas, flebitis y linfangitis. Se trata en general de procesos de etiología mixta: bacilos gramnegativos, grampositivos y anaerobios. La afectación del miembro superior homolateral es la regla. En los pacientes con "coraza" post-radioterapia el diagnóstico de infección agregada es dificultoso, lo mismo que la toma de muestras significativas para estudio bacteriológico. La obesidad y la diabetes son factores de riesgo agregados para infección ²⁵.

Neoplasias del sistema nervioso central (SNC). Las infecciones no son frecuentes, pero cuando las hay son graves: meningitis posquirúrgicas, infección de derivación ventrículo-peritoneal, colecciones, neumonías, entre otras. Son favorecidas por el deterioro del estado de conciencia, la aspiración, la disfunción urinaria, las lesiones

por decúbito y la disminución de los reflejos de defensa.

Bibliografía

1. Cecchini E, y cols. Quirón (2002); 33 (1/3): 9.
2. Wisplinghoff H y cols. Clin Infect Dis (2003); 36:1103.
3. Zinner S. Clin Infect Dis (1999); 29:490.
4. Jacobson K y cols. Chemotherapy (1999); 45:325.
5. Cortes J y cols. Rev Colomb Cancerol (2003); 7(4):5.
6. Velasco E y cols. Clin Microbiol Infect (2004); 10: 542.
7. Santolaya M y cols. Rev Chil Infect (2005); 22 (Supl 2): S79.
8. Rolston K y cols. Clin Infect Dis (2007); 45:228.
9. Santolaya M y cols. Rev Chil Infect (2004); 21 (3): 213.
10. Cortes J y cols. Rev Colomb Cancerol (2003); 7(4):5.
11. Safdar A, Rolston K. Clin Infect Dis (2007); 45:1602.
12. Micozzi A y cols. Clin Infect Dis (2000); 31:705.
13. Fujita J. y cols. Respir Med (1996); 90: 35.
14. Sakhnini E y cols. Am J Med Sci (2002); 323(5): 269.
15. Cuervo S. y cols. Rev Chil Infectol. [online]. oct. 2008, vol. 25, no. 5 [citado 25 Enero 2009], p.400. Disponible en: <http://www.scielo.cl/>

Tabla 2: Localizaciones de infección hospitalaria. Fundación Mainetti – Centro Oncológico de Excelencia, años 1994 a 2004 (% sobre total de localizaciones)

| Localización | % |
|------------------------|------|
| Inf. tracto urinario | 31.2 |
| Inf. sitio quirúrgico | 34.0 |
| Inf. respiratoria baja | 9.9 |
| Bacteriemia/sepsis | 9.0 |

Tabla 3: Microorganismos causales de infección hospitalaria, Fundación Mainetti – Centro Oncológico de Excelencia: períodos 1998 -2001 y 2004 - 05/2006 (*).

| Microorganismos | Porcentaje | |
|---------------------------|------------|-----------------|
| | 1998-2001 | 01/2004-05/2006 |
| <i>E.coli</i> | 17.6 | 16.2 |
| <i>Candida spp.</i> | 4.5 | 12.7 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 8.9 | 11.6 |
| <i>S. epidermidis</i> | 8.3 | 10.4 |
| <i>S. aureus</i> | 16.2 | 9.8 |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 4.0 | 7.5 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 3.6 | 6.4 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 4.7 | 5.2 |
| <i>Serratia spp.</i> | 1.8 | 4.0 |
| <i>S. viridans</i> | 5.0 | 2.9 |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | 5.9 | 2.3 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 3.6 | 1.7 |
| <i>S. maltophilia</i> | -- | 1.7 |
| <i>Bacteroides spp.</i> | -- | 1.0 |
| Otros | 15.9 | 6.9 |

* Datos proporcionados por el Laboratorio de bacteriología. Jefe Dr. Néstor Bitar

- scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182008000500017&Ing=es&nrm=iso.
16. Rivero G. y cols. *Diagn Microbiol Infect Dis* (2003); 47 (2): 393.
 17. Volkow P. y cols. *Salud Pública Méx.* (2000); 42(3):181-187. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342000000300003&Ing=en&doi=10.1590/S0036-36342000000300003.
 18. Cecchini E y cols. *Infectología y Enfermedades Infecciosas*. Ed. Journal (2008), sección 18, cap.125, pág. 859.
 19. Sepkowitz K. *Clin Infect Dis* (2002); 34: 1098.
 20. Sepkowitz K. y cols. *JAMA* (1992); 267: 832.
 21. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* (2000); 161:S221.
 22. Kamboj M, Sepkowitz K. *Clin Infect Dis* (2006); 42:1592.
 23. Rikiman T. y cols. *Support Care Cancer* (1998); 6 (4):396.
 24. Díaz Couselo F. y cols. *Medicina* (Buenos Aires) (2008); 68: 367.
 25. Gutierrez M y cols. *Bras Cancerol* (2004); 50 (1): 17.

ACTUALIZACIONES



Mycoplasma genitalium: ¿inocente o culpable?

Alicia E. Farinati

Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador (BA)

Los micoplasmas constituyen un grupo particular de bacterias y son los organismos vivos libres más pequeños conocidos del planeta. La diferencia primaria entre ellos y otras bacterias es la carencia de una pared celular más o menos sólida que le permiten comportarse en forma distinta particularmente frente a los antimicrobianos. El nombre de *Mycoplasma* fue elegido debido a que se observan estructuras similares a la de los hongos: “fungi-like” y tienen un citoplasma sin pared: “plasma”. Los primeros aislamientos se efectuaron en gatos con artritis y pleuroneumonía en 1898 en el Instituto Pasteur. El primer aislamiento humano data del año 1932 a partir de un absceso. Luego aparecieron aislamientos que se relacionaron con diferentes patologías particularmente las relacionadas con procesos reumatológicos. Lamentablemente los micoplasmas no integraron los programas de estudios en las escuelas de medicina hasta 1950 cuando una cepa fue identificada y comprobada como causa de una neumonía atípica: *Mycoplasma pneumoniae*¹. La asociación entre las inmunodeficiencias y los desórdenes autoinmunes e infección, con cuatro especies de micoplasmas, aparece en el año 1970, en pacientes con hipogamaglobulinemia primaria². Se comenzaron a identificar nuevas especies y surge la relación de estos microorganismos con las infecciones de transmisión sexual (ITS)³: *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma* spp. Luego aparecen otras especies y se comienza una larga y actual discusión sobre el rol que tienen en las infecciones endógenas del tracto genital femenino y en las ITS en general.

Actualmente se documentan más de 100 especies en diferentes patologías humanas, de animales y de plantas.

Es interesante como se los vincula con transformaciones malignas, aberraciones cromosómicas y patologías crónicas. *Mycoplasma pneumoniae* como otras 7 especies se relacionan como causa directa o cofactores en diferentes situaciones clínicas, incluyendo al SIDA⁴.

Características fundamentales de los micoplasmas

Son las bacterias más pequeñas de vida libre. Su tamaño va de 0.2 – 0.8 micrómetros, por lo cual pueden atravesar algunos filtros utilizados para la eliminación de bacterias. Además poseen el genoma con el tamaño más pequeño y como resultado, han sufrido la pérdida de algunas rutas metabólicas, por lo que se requiere de un medio complejo para su aislamiento. Son básicamente parásitos ya que necesitan de los nutrientes del hospedero que incluye sobre todo colesterol, aminoácidos, ácidos grasos e inclusive ADN. El requerimiento de colesterol es debido a que es el componente basal de su cubierta externa y el funcionamiento como tal depende de la concentración de esta molécula. Una vez unido a las células compete por los nutrientes con ésta, y puede causar alteraciones en su funcionamiento, incluyendo mutaciones a nivel del ARN y ADN. Cuando penetra en las células es capaz de evadir el sistema inmune y puede, mediante la internalización en células sanguíneas, diseminarse a través del organismo, cruzar la barrera hematoencefálica y desencadenar los procesos crónicos como el síndrome de fatiga crónica, la enfermedad de Crohn y artritis.

Al carecer de membrana rígida pueden adaptarse a diferentes nichos y como no existe el péptidoglicano son absolutamente insensibles a la actividad de los

antimicrobianos betalactámicos que, inclusive, se suelen incorporar a los medios de cultivo para evitar el desarrollo de otros microorganismos.

Los micoplasmas a diferencia de los virus pueden crecer en diferentes materiales como sangre, líquido articular, líquido cefalorraquídeo y en tejidos, sin matar las células. Son recuperados además de la orofaringe y zona genital de individuos sanos e infectan a la mujer cuatro veces más que al hombre.

La familia *Mycoplasmataceae* contiene dos géneros que infectan a humanos: *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, a los que usualmente se les menciona simplemente como micoplasmas. Aunque hay muchas especies de micoplasmas, sólo cuatro se reconocen como patógenos de humanos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, y *Ureaplasma urealyticum*. Si bien hay muchas otras especies que han sido aisladas a partir de humanos, su papel en la enfermedad no está bien establecido. Actualmente debemos agregar a *M.genitalium*, como justificaremos más adelante.

Patogénesis

M.pneumoniae se suele utilizar como ejemplo para explicar la patogenicidad. Ya nos referiremos a ciertas semejanzas

que posee *M.pneumoniae* con *M.genitalium* y es posible que sus factores de virulencia sean similares.

Adherencia: Poseen proteínas de adherencia diferentes que son los principales factores de virulencia. La proteína de adherencia en *M. pneumoniae* se ha identificado como una proteína de 168 kD llamada P1. La adhesina P1 se localiza en la punta de las células bacterianas y se une con los residuos de ácido siálico localizados en las células epiteliales del hospedero. La naturaleza de la adhesinas en las otras especies no ha sido bien establecida.

Productos metabólicos tóxicos: La íntima asociación del micoplasma con las células proporciona un ambiente en el cual los productos metabólicos tóxicos se acumulan, dañando a los tejidos. Tanto el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido, son productos del metabolismo de micoplasma que han sido implicados en la patogénesis de los tejidos infectados, ya que en los mismos se han encontrado lípidos oxidados del hospedero. Además, se ha demostrado que el micoplasma inhibe la actividad de la catalasa de la célula del huésped, con lo que se aumentan las concentraciones del peróxido.

Inmunopatogénesis

Los micoplasmas pueden activar a los macrófagos y estimular la producción de citocinas y la activación

Características generales de *Mycoplasma* spp:

- **Procarióticos**
- **Tamaño entre 150-250 nm**
- **Carencia de pared celular**
- **Membrana externa con esteroides**
- **Cultivo exigente: requiere componentes múltiples para su desarrollo *in vitro***
- **Las colonias generalmente tienen aspecto de huevo frito o aframbuesadas, muy pequeñas. Generalmente requieren observación microscópica.**

de linfocitos (*M. pneumoniae* es un super-antígeno). Las evidencias experimentales sugieren que los factores del hospedero pueden contribuir a la patogénesis

¿Qué pasa con *M.genitalium* ?

M.genitalium tiene el genoma más pequeño entre los microorganismos de vida libre: 580.070 pb con 479 secuencias para la codificación de proteínas. El GC es de 32%. Su genoma fue dilucidado enteramente en 1995. Se cree que ha evolucionado de una bacteria grampositiva a través de un proceso de evolución degenerativo con pérdida de genes ancestrales y reducción del genoma⁵. Tiene similitudes con *Lactobacillus* y *Clostridium*. Es de

origen humano y se lo encuentra en el tracto genital pero también se lo ha descubierto en el tracto respiratorio¹. El primer aislamiento se efectuó en 1981 en dos hombres con uretritis no gonocócica⁶.

No se puede afirmar ni negar su presencia como componente de la microbiota normal genitourinaria, orofaríngea o respiratoria. Sus características biológicas permiten suponer, sin embargo, que se trata de un microorganismo patógeno, aunque pueda permanecer asintomático. También se ha demostrado su patogenicidad en primates no humanos tanto machos como hembras. Los aislamientos recuperados de animales enfermos pudieron ser transferidos a animales no infectados cumpliéndose en su totalidad los postulados de Koch⁷.

M. genitalium carece de genes para la biosíntesis de aminoácidos y contiene pocos genes para la biosíntesis de ácidos nucleicos, vitaminas y ácidos grasos. Otras especies de micoplasmas sin embargo, generalmente sintetizan su propia membrana de fosfolípidos y glucolípidos de los ácidos grasos provenientes del hospedero. Por eso *M. genitalium* debe adquirir los mismos de su hábitat o de los medios artificiales. Esto hace tremendamente difícil estudiarlo en el laboratorio *in vitro* pues tiene factores de crecimiento muy estrictos.

También carece de genes para el metabolismo oxidativo (ciclo de Krebs o Entner-Doudoroff), gluconeogénesis, catalasa y peroxidasa, u otras enzimas protectoras de la actividad tóxica del oxígeno.

Debido a la cantidad mínima de genes o de set de genes que necesita para la síntesis de proteínas y replicación del ADN la multiplicación celular ocurre mucho más lentamente que la de cualquier otra bacteria. El tiempo de generación es aproximadamente de 24 horas⁵.

Desde el punto de vista morfológico, *M. genitalium* es un micoplasma móvil. Usa una estructura especializada o "tip" para adherir a las superficies de las células y deslizarse por y a través de ellas (velocidad media de 0.1 μ /s)⁸. Este tip sirve como adhesina eficaz mediante una proteína MgPa la cual puede estar sujeta a variaciones antigénicas⁹. Se están estudiando otros Ag que le conferirían mayores variaciones antigénicas, incluyendo las lipoproteínas de la membrana plasmática¹⁰.

Ecología

Su limitación metabólica lo condiciona a parasitar y la ausencia de pared celular, característica de los micoplasmas, lo hace osmóticamente muy sensible y sólo puede subsistir en un medio osmóticamente constante. Justamente la transmisión sexual le asegura poco contacto con medios externos que facilitarían su destrucción al no ofrecerle la condición osmótica necesaria⁸.

Patología

El aparato urogenital parece ser el blanco primario de *M. genitalium*. El daño tisular es similar al que provoca *M. pneumoniae* y es a través de la producción de peróxido de hidrógeno y metabolitos superóxidos. Raramente es desencadenado por la respuesta inflamatoria del sistema inmune del hospedero⁷. Primero adhiere mediante su citoadhesina y una vez adherido, libera el peróxido de hidrógeno, dañando a la célula.

En el hombre constituiría el mayor agente de las infecciones del tracto urogenital y ha sido encontrado en el 10-45% de las uretritis "no gonocócicas". El rol en las mujeres es menos conocido pero se ha recuperado a partir de cervicitis y enfermedad inflamatoria pelviana (EPI) o infección del tracto genital superior^{11,12}.

Cohen y cols estudiaron 115 mujeres con dolor pelviano de 14 o menos días de duración para detectar endometritis. Detectaron *M. genitalium* mediante la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) en el cérvix, en

el endometrio o en ambos en el 16% de 58 mujeres con endometritis confirmada histológicamente y en 1 (2%) de 57 mujeres sin endometritis ($p=0.02$)¹³.

Estos hallazgos podrían explicar por qué en muchos casos de EPI, casi hasta el 70 %, no se recuperan microorganismos estudiados en forma convencional, aun con muestras tomadas laparoscópicamente.

También se ha investigado en el líquido amniótico de mujeres embarazadas con membranas intactas mediante cultivo y PCR. No se encontró utilizando PCR y cultivo en 232 muestras de líquido amniótico ni mediante el cultivo de la membrana corioamniótica de 609 mujeres¹⁴.

Las evidencias son incompletas para establecer el significado de esta bacteria en la infertilidad, como tampoco en la vaginosis bacteriana (VB) y efectos adversos durante el embarazo.

Consideraciones terapéuticas

Los macrólidos son los antimicrobianos que parecen ser más efectivos para el tratamiento de esta bacteria⁷. Se están efectuando estudios sobre diferentes regímenes de antimicrobianos. No hay demasiadas evidencias ni guías terapéuticas. Hay algunos estudios retrospectivos interesantes realizados en Noruega¹⁵. Estudiaron 10109 pacientes con infecciones genitales de los cuales 452 tuvieron una PCR positiva para *M. genitalium*. Entre 72% y 100% en los diferentes grupos de tratamiento se les efectuó una prueba de curación después de cuatro o cinco semanas de finalizado el tratamiento. Fueron tratados con: 1 gramo de azitromicina con una curación del 79%. Esta cifra no se modificó con la extensión del tratamiento a 5 días. Con ofloxacina 400 mg/día (200mg bid) durante 10 días la cura fue del 56% y con moxifloxacina 400 mg/día durante 7 días, en los pacientes que tuvieron fallas después de la azitromicina u ofloxacina, resolvió el 100%. Los autores recomiendan el uso de 1 gramo de azitromicina seguido de 400 mg de moxifloxacina si el tratamiento inicial falla.

En la tabla 1 se observan las CIMs comparativas de los 3 micoplasmas genitales más importantes. Los datos se obtuvieron de diferentes estudios y realizados con diferentes metodologías, pero resultan ilustrativos para esta revisión. En la tabla 2 se comparan las CIMs de *M. genitalium* y *M. pneumoniae*, teniendo en cuenta su similitud, tanto genética como patogénica.

Investigaciones en marcha

En el Instituto de Investigaciones Genómicas (Institute of Genomics Research) se están llevando a cabo experiencias demostrativas con *M. genitalium* sobre el número de genes esenciales para la vida de un organismo. Se descubrió que sólo 300 de 517 genes son necesarios para la vida. De ellos en 111 no se conoce la función. Esto produjo algunas discusiones éticas ya que podía ser el camino de crear un organismo vivo en el laboratorio¹⁶.

Actualmente se trata de determinar la asociación de

Tabla 1: CIM de los antimicrobianos útiles en las infecciones por micoplasmas

| Antimicrobianos | CIM (µg/ml) | | |
|-----------------------|-------------------|------------------------|----------------------|
| | <i>M. hominis</i> | <i>Ureaplasma spp.</i> | <i>M. genitalium</i> |
| <i>Tetraciclina</i> | 0.2-2 | 0.05-2 | ≤ 0.01-0.05 |
| <i>Doxiciclina</i> | 0.1-2 | 0.02-1 | ≤ 0.01-1 |
| <i>Eritromicina</i> | 32->1,000 | 0.02-16 | ≤ 0.01 |
| <i>Roxitromicina</i> | >16 | 0.1-2 | 0.01 |
| <i>Claritromicina</i> | 16->256 | ≤ 0.004-2 | ≤ 0.01 |
| <i>Azitromicina</i> | 4-64 | 0.5-4 | ≤ 0.01 |
| <i>Telitromicina</i> | 2-16 | ≤ 0.015-0.06 | ≤ 0.015 |
| <i>Clindamicina</i> | ≤ 0.008-2 | 0.2-64 | 0.2-1 |
| <i>Ciprofloxacina</i> | 0.1-4 | 0.1-16 | 2 |
| <i>Ofloxacina</i> | 0.1-64 | 0.2-25 | 1-2 |
| <i>Levofloxacina</i> | 0.1-2 | 0.2-2 | 0.5-1 |
| <i>Moxifloxacina</i> | 0.06-0.12 | 0.12-0.5 | 0.03-0.06 |

Tabla 2: comparación entre la sensibilidad de *M.pneumoniae* y *M.genitalium* frente a los antimicrobianos

| Organismo (n) | Antimicrobiano | CIM(µg/ml) | | |
|--------------------------|-----------------------|---------------|---------|---------|
| | | Rango | 50% | 90% |
| <i>M.pneumoniae</i> (49) | <i>Levofloxacina</i> | 0.25-1 | 0.5 | 1 |
| | <i>Moxifloxacina</i> | 0.063-0.25 | 0.125 | 0.125 |
| | <i>Ciprofloxacina</i> | 0.5-4 | 2 | 4 |
| | <i>Azitromicina</i> | ≤ 0.001-0.002 | ≤ 0.001 | ≤ 0.001 |
| | <i>Eritromicina</i> | ≤ 0.001-0.016 | 0.004 | 0.004 |
| | <i>Tetraciclina</i> | 0.25-1 | 0.5 | 1 |
| | <i>Doxiciclina</i> | 0.125-0.5 | 0.25 | 0.5 |
| <i>M.genitalium</i> (6) | <i>Levofloxacina</i> | 1-2 | NA | NA |
| | <i>Moxifloxacina</i> | 0.016-0.125 | NA | NA |
| | <i>Ciprofloxacina</i> | 0.5-4 | NA | NA |
| | <i>Azitromicina</i> | ≤ 0.001 | NA | NA |
| | <i>Eritromicina</i> | ≤ 0.001-0.008 | NA | NA |
| | <i>Tetraciclina</i> | 0.25-2 | NA | NA |
| | <i>Doxiciclina</i> | 0.032-0.5 | NA | NA |

Ken B. Waites,* Donna M. Crabb, and Lynn B. Duffy
 Antimicrob Agents Chemother, 2008, 52:3776-3778 NA: No aplicable

M. genitalium con el SIDA, de la misma manera que otras especies (*M. fermentans* y *M. penetrans*), particularmente en lo referido a la activación viral. Este es un tema que permanece aún controvertido.

Clínica de las infecciones debidas a *M. genitalium*

La mayoría de los casos tanto en el hombre como en la mujer son asintomáticos^{17,18}. En esta característica se asemeja a *Chlamydia trachomatis*, patología en la que se estima que un 60-70% de los infectados son asintomáticos. La prevalencia es un rango de 1% a 10% en la mayoría de las poblaciones^{17,18,19}.

M. genitalium es detectado con mayor frecuencia en poblaciones con factores de riesgo^{20,21}, alcanzando cifras de un 20% a 30% en trabajadoras sexuales²².

Síntomas en la mujer:

- Prurito vaginal
- Disuria
- Dispareunia

Síntomas en el hombre

- Descarga o secreción uretral
- Disuria
- Dolores y tumefacción articulares ¿artritis reactiva?
- Puede haber casos asintomáticos

Estudios de laboratorio

Ya hemos visto que la limitación para la investigación es la dificultad para cultivarlos. Requieren un suministro exógeno de aminoácidos y de otros precursores biosintéticos como nucleótidos, ácidos grasos y esteroides²² por lo cual requieren medios de cultivo y condiciones de crecimiento especiales²³ que dificultan el diagnóstico de laboratorio con propósitos de rutina.

En los últimos años se han estandarizado y aplicado las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos²⁴⁻²⁶.

La mayoría de los estudios clínicos y epidemiológicos se han efectuado con estas técnicas.

Cultivo

Se ha efectuado en líneas celulares empleando células Vero. Los aislamientos provenientes de las muestras de orina son más dificultosos que los provenientes de hisopados, debido a la actividad tóxica de la orina sobre las células. Como antibiótico selectivo se usan penicilina G, 200 IU/ml y polimixina B, 500 µg/ml. Hay que ser cuidadosos con la concentración de penicilina ya que en elevadas concentraciones conjuntamente con la anfotericina B puede ejercer algún efecto inhibitorio sobre las cepas salvajes. Las líneas celulares se suplementan con "Ultrosor HY" El crecimiento se controla mediante PCR. El crecimiento en las líneas celulares se subcultiva luego en el caldo modificado Friis's FF. Se suelen requerir varios pasajes en este medio para lograr el desarrollo en medios sólidos²⁶. Las mujeres con cultivo positivo tienen títulos

de anticuerpos diferentes (detectados mediante ELISA e inmunoblot) lo que estaría evidenciando una diversidad inmunológica en las poblaciones infectadas.

Técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos

Baseman y cols²⁷ compararon diferentes técnicas: ELISA, inmunoblot y PCR en cultivos positivos de *M. genitalium* durante 3 años en una clínica para determinar la utilidad de estrategias diagnósticas independientes. Demostraron que ni el ELISA ni la PCR solas o en combinación proporcionaron la sensibilidad requerida para el diagnóstico en muestras cervicales y vaginales.

Yoshida y cols²⁸ desarrollaron una PCR en tiempo real para cuantificar *M. genitalium* en la primera porción de orina de hombres con uretritis y asintomáticos. Utilizaron el gen 16S ARNr gene en el primer pasaje. Las muestras habían sido positivas en ensayos previos mediante PCR, basada en la filogenética. Los pacientes con uretritis no gonocócica tuvieron más concentración de *M. genitalium* que aquellos con uretritis gonocócica ($P < 0.01$) y asintomáticos ($P < 0.05$)

En otro estudio, estos autores utilizaron PCR e hibridación mediante placas de múltiples vasos (*PCR-microtiter*) y no encontraron reacciones cruzadas con otros micoplasmas o ureaplasmas humanos. Esta técnica es muy sensible y es capaz de detectar muy pocas copias del gen ARNr 16S²⁹. Se ha empleado también con otras muestras clínicas como líquido amniótico y membrana corioamniótica. En Venezuela, Arraiz y cols³⁰ estudiaron 172 mujeres que acudieron a diferentes centros de salud con síntomas genitourinarios (secreción vaginal anormal, cervicitis, sangrado post-coital, disuria) y 98 asintomáticas. Se efectuaron hisopados cervicales que se transportaron en sendos tubos conteniendo 1 ml de solución tampón de fosfato salino, pH 7.2. Las muestras se refrigeraron a -20 °C y se procesaron durante los tres primeros días de su recepción. Para detectar el genoma de *Mycoplasma genitalium* en las muestra clínicas se utilizaron secuencias de oligonucleótidos MG1F y MG2R, previamente publicadas por Stellrecht y cols³¹ y Jensen y cols³², que permiten amplificar un fragmento de 282 pb del gen *MgPa* (codificante de una adhesina requerida para la fijación de *M. genitalium* a células epiteliales). La prevalencia de *M. genitalium* en esta población fue 7,55%. *M. genitalium* fue detectado en 12,16% y 4,08% de las pacientes sintomáticas y asintomáticas, respectivamente ($p=0,047$). La infección se diagnosticó en pacientes con cervicitis (17,24%) y con secreción mucopurulenta (16,66%) y la mayor prevalencia de infecciones se registró en el grupo etario de 31-40 años. No se encontró asociación significativa entre la presencia de *M. genitalium* y manifestaciones clínicas individuales o edad de las pacientes.

Los estudios inmunológicos³³ podrán aportar más datos epidemiológicos y establecer la prevalencia en diferentes poblaciones.

Actualmente deberíamos también analizar la posibilidad

de este microorganismo de formar biopelículas. Se ha demostrado esta posibilidad con *Ureaplasma urealyticum* y *U.parvum* con la consiguiente alteración en el comportamiento frente a los antimicrobianos y la posibilidad de generar infecciones persistentes³⁴. Como se sabe que *M.genitalium* adhiere a los espermatozoides³⁵ podría efectivamente desarrollar biopelículas en las trompas y ser un motivo de esterilidad y/o infertilidad, aunque no está claramente definido su rol en este problema.

Conclusiones

De todo lo expuesto se concluye que el diagnóstico de las infecciones debidas a *M.genitalium* constituyen un verdadero desafío microbiológico e infectológico: por

un lado la carencia de técnicas estandarizadas y por el otro la presencia de infecciones asintomáticas. Por ahora pareciera que el camino es el estudio mediante técnicas moleculares.

Quedan varios puntos por dilucidar y en los próximos años seguramente veremos muchos trabajos tendientes a poner en claro o a "pasar en limpio" a este microorganismo con su bagaje de virulencia y su reducido pero complicado metabolismo.

PUNTOS CLAVE

- *Mycoplasma genitalium* se reconoce como un patógeno, particularmente del tracto genital, y como integrante de las infecciones transmitidas sexualmente (ITS).
- Para el diagnóstico existen técnicas sensibles basadas en la amplificación de ácidos nucleicos pero no se dispone de técnicas estandarizadas y aplicables en forma rutinaria.
- El rol del tamizaje en la toma de decisiones epidemiológicas no se conoce y no se sabe si se debería o no efectuarlo en poblaciones generales o sólo en las de riesgo para ITS.
- El estudio y tratamiento de personas sintomáticas debería efectuarse siempre pero queda supeditado a la disponibilidad del diagnóstico.
- Las evidencias demuestran que la azitromicina es el antimicrobiano de elección para las infecciones por *M.genitalium*.

Bibliografía

- 1- Waites KB y cols. Clin Microbiol Rev (2005); 18 (4): 757-789
- 2- Waites KB y Talkington DF. Clin Microbiol Rev (2004); 17:697-728.
- 3- Ausina V y Rodrigo C. Infecciones causadas por micoplasmas. En: Farreras-Rozman (eds). Medicina Interna, 15ª ed. Madrid: Elsevier España SA, (2004); 2362-2365.
- 4- Baseman and Tully Mycoplasmas: Sophisticated, Reemerging, and Burdened by Their Notoriety, CDC
- 5- Fraser CM y cols. Science. (1995); 270: 397-403
- 6- Tully JG y cols. Int. J. Sys (1983); 33:387-396
- 7-Taylor-Robinson D. Int J STD AIDS (2002);13:145-151.
- 8- Razin S. Indian Journal of Biochemistry & Biophysics (1997); 34:124-130.
- 9-Peterson S y cols. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. (1995); 92: 11829-11833.
- 10- Jensen JS. Danish Medical Bulletin – No. 1. (2006); 53: 1-27.
- 11- Haggerty CL. Curr Opin Infect Dis. (2008);21:65-9.
- 12-Short VL y cols. Clin Infect Dis. (2009);48:41-7
- 13-Cohen CR y cols. Lancet. (2002); 359:765-766
- 14- Blanchard A. y cols. Clin Infect. Dis. (1993); 17(Suppl. 1):S272-S279.
- 15-Jernberg E y cols. Int J STD AIDS. (2008) 10:676-679.
- 16- Josefson D. British Medical Journal (1999); 319:1592.
- 17- Jensen JS. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. (2004); 18:1-11
- 18-Anagrius C y cols. Sex Transm Infect (2005); 81:458-462
- 19-Tosch AK y cols. J Adolesc Health (2007); 40:412-417
- 20-Manhart LE y cols. Am J Public Health (2007); 97: 118-1125.
- 21-Andersen B y cols. Sex Transm Infect (2007); 83: 237-241.
- 22- Cohen CR y cols. Sex Transm Dis (2007); 34: 274-279.
- 23- Razin S y cols. Microbiol Mol Biol Rev (1998); 62: 1094-1156
- 24-Manhart LE y cols. J Infect Dis (2003); 187: 650-657.
- 25- Jensen JS y cols. J Clin Microbiol (2003); 41: 261-266
- 26-Hamasuna R y cols. J Clin Microbiol (2007); 45: 847-850.
- 27-Baseman JB y cols. J Clin Microbiol (2004); 42:203-211.
- 28-Yoshida T y cols. J Clin Microbiol (2002); 40:1451-1455
- 29- Yoshida T y cols. J Clin Microbiol (2003); 41: 1850-1855
- 30- Naitel Arráiz R. y cols. Rev Chil Infect (2008); 25: 256-261
- 31- Stellrecht KA y cols. J Clin Microbiol (2004); 42: 1528-33
- 32- Jensen JS y cols. J Clin Microbiol (2003); 41: 261-6.
- 33-Clausen HF y cols. Hum Reprod 2001;16:1866-74.
- 34-García-Castillo M y cols. J Antimicrob Chemother (2008); 62:1027-1030
- 35- Svenstrup HF y cols. Hum Reprod (2003); 18:2103-9

Nuevos antibacterianos (2ª parte)

José María Casellas¹, Lautaro De Vedia², Esteban Nannini³ y María José López Furst⁴

1- Master en Microbiología, Laboratorio CIBIC y Sanatorio Parque . Rosario (SF) y CEB. San Isidro (BA), Presidente del Comité de ATB de la Asociación Panamericana de Infectología. Asesor Externo del CLSI (USA)

2- Jefe de Asistencia Respiratoria, Departamento de Asistencia Intensiva al Paciente Infectológico Crítico, Hospital Muñiz, Buenos Aires. Docente Auxiliar, Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Universidad del Salvador. Asesor Médico Laboratorio Pfizer

3- Docente Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Rosario. Sanatorio Parque - Rosario

4- Jefa de Control de Infecciones, Sanatorio Municipal Dr. Julio Méndez (BA)

En la segunda parte de esta actualización sobre nuevos antibacterianos (ATB) consideraremos aquellos ATB diseñados para actuar sobre bacterias grampositivas. Algunos de ellos ya están comercializados en Argentina. Otros están siendo sujetos a estudios fase 3 y otros han sido desarrollados pero no investigados en nuestro país. Por solicitud de uno de los autores se distingue el o los autores de cada ATB descripto.

Linezolid (LIN)



José María Casellas, Lautaro de Vedia y María José López Furst

Es una oxazolidinona de estructura tricíclica que actúa inhibiendo la síntesis proteica en una diana diferente a la de otros ATB comercializados. Se fija a la subunidad ribosomal 50S inhibiendo el complejo de iniciación 70S. Recientes trabajos presentan un modelo que sugiere que las oxazolidinonas ejercen su efecto inhibitorio perturbando el correcto posicionamiento del t-ARN en el ribosoma.

Es activa sobre *Staphylococcus* spp sensibles o resistentes a la meticilina, sobre estreptococos, incluyendo obviamente neumococos, enterococos (aún los vancomicina resistentes) así como frente a *Corynebacterium* spp (abarcando *C.urealyticum* y *C.jejikeium*), *Listeria* spp, *Nocardia* spp, *Bacillus* spp y *Rhodococcus* spp. Actúa sobre *M.tuberculosis* y *M.avium-intracellulare*, tema sobre el que existe buena experiencia en el Hospital Muñiz de Bs.As.¹. Si bien se relata actividad sobre algunas bacterias gramnegativas ej: *M.catarrhalis*, su actividad frente a los Gracillicutes no tiene impacto clínico².

LIN es un ATB bacteriostático cuya actividad es farmacodinámicamente tiempo dependiente ($T > CIM$) y el mejor parámetro evaluador es AUC_{24}/CIM ^{3,4}.

No presenta resistencia cruzada con otros inhibidores de síntesis de proteínas (macrólidos, azálidos, lincosaminas, estreptograminas, tetraciclinas, cloranfenicol, aminoglucósidos..). Su empleo por períodos prolongados (ej: >1 mes) ha dado lugar tanto en estafilococos como en enterococos a mutantes resistentes debidos a mutaciones puntuales en sitios alejados de su unión ribosomal habitual⁴ por lo que deben efectuarse cultivos periódicos en casos de administración prolongada (ej: osteomielitis) y estar atentos a la aparición de episodios febriles intratratamiento.

Se puede administrar por vía parenteral u oral con igual eficacia, lo que facilita la externación de pacientes infectados. El 60% se metaboliza por vía hepática, el 30% renal y 10% por heces. No tiene interacción con el citocromo P450. No requiere ajustes en insuficiencia renal o hepática moderadas, siempre y cuando se pueda confiar en la bioequivalencia de la droga utilizada en relación a la droga original (Zivox®). Esta inquietud es motivada porque uno de nosotros (JMC) junto con G.Tomè (datos no publicados) comprobamos con el uso de una droga copia de vancomicina un valle de 2 mg/L, por lo que no se pueden hacer especulaciones relacionadas a la insuficiencia renal. LIN se dializa, por lo que se aconseja administrar una dosis post diálisis. Es bien tolerada, pero los efectos adversos que más deben considerarse son la trombocitopenia y la leucopenia que pueden observarse en menos del 5% de pacientes que reciben tratamiento durante más de 2 semanas y que revierten al suspenderse el fármaco^{4,7}.

Además, debido a su actividad intrínseca como inhibidor de la monoamino oxidasa, su empleo está contraindicado conjuntamente con inhibidores selectivos de la reincorporación de serotonina⁴.

Ha demostrado alta efectividad en infecciones de PPB complicadas⁸. Penetra bien en el tejido pulmonar, en el fluido lineal epitelial pulmonar e inclusive en células alveolares. Un análisis retrospectivo de dos estudios prospectivos a doble ciego demostraron mayor sobrevida y cura clínica con LIN en comparación con vancomicina en el tratamiento de neumonía nosocomial debida a

SAMR⁹. Además LIN reduce el tiempo de tratamiento.¹⁰ Estudios recientes demuestran eficacia en infecciones ósteo-articulares. Si bien es un tema controvertido, su falta de actividad bactericida plantea dudas sobre su eficacia en endocarditis por SAMR ó EVR⁴.

Luego de la comercialización de LIN se ha descrito rápida emergencia de resistencia a LIN durante el tratamiento de infecciones por SAMR a los 12 días⁹ debidas a mutaciones puntuales en la región central del dominio V del gen 23S tARN (una simple sustitución de guanina a uracilo) en la posición 2576 que es la diana de los oxazolidinonas¹¹. Lo propio ocurre con enterococos en clonas no relacionadas.

Comparada con vancomicina en pacientes con infecciones de piel y partes blandas se ha observado mayor tasa de curación y reducción de estancia hospitalaria^{5,9,10}. En lo referente a aislados CAMARSA, aparte de su actividad, Powell y cols¹² demostraron su capacidad para inhibir la LPV (leucocidina de Panton-Valentine)¹³. La actividad de LIN sobre CAMRSA en nuestro medio ha sido demostrada¹⁴. Varias empresas estudian modificaciones de LIN de mejor vida media y menor costo (Trius Biotech) o que pueden obviar la resistencia ribosomal (Rx-01-Ribx Pharm; Te-700 (HPA-Ca)⁶.

Como otros inhibidores de síntesis proteica, LIN ha demostrado un efecto inmunomodulador¹¹ a concentraciones sub CIM, lo que explicaría la rápida defervescencia de las infecciones tratadas con LIN^{15,16}. Entre los efectos salientes se ha comprobado que disminuye la producción de biopelículas ("biofilms") en estafilococos¹⁷. Los estudios comparativos con otros nuevos ATB han demostrado que LIN es similar a daptomicina (DAP) (ver abajo) en eficacia, exceptuando infecciones pulmonares donde daptomicina es inhibida por el surfactante pulmonar¹³ y además se ha asociado con menor mortalidad que DAP en infecciones por VRE^{18,19}.

Uso combinado con otros ATB

Debe tenerse en cuenta que se ha demostrado que LIN es antagónico *in vitro* frente a ceftazidima y aztreonam, en tanto que se ha comprobado la eficacia de la combinación con carbapenems¹⁸. Debe prestarse atención a futuras observaciones al respecto.

Riesgo y brotes

El grupo del Hospital Clínic en Barcelona¹⁹ ha demostrado que el empleo previo de LIN es un factor de riesgo para infecciones por *Paeruginosa*, mientras que el grupo de J. Picazo del H. Clínic San Carlos de Madrid puso en evidencia un brote de estafilococos meticilino resistentes a LIN consecuente al uso previo de este ATB.

Puntos de corte (PC)

CLSI solamente indica PC para sensibilidad por CIM (≤ 4 mg/L) y por discos ≥ 21 mm para estafilococos y ≥ 23 mm para enterococos. Con respecto a estafilococos disintimos con CLSI y concordamos (JMC) con EUCAST que un PC razonable (ver atrás, mutantes) es de ≤ 1 mg/L. Para neumococos, estreptococos y para enterococos sería razonable $S \leq 4$ mg/L y por difusión (discos o tabletas) $S \geq 21$ mm. Recomendamos, por lo tanto, que en infecciones graves

se emplee exclusivamente el método de dilución. Tanto el E test como los métodos de microdilución manuales (Sensititre, Mediatec) o los automatizados brindan resultados confiables.

Bibliografía

- 1- Abbate E y cols. Rev. Argentina Medicina Respiratoria (2007);1:19
- 2- Jones RN y cols JAC (2006); 57:279
- 3- Wallace RJ y cols AAC (2001); 45:764
- 4- Perry CM y cols Drugs (2001) ;61:180
- 5- Wu RC y cols CID (2006); 42:66
- 6- Timmermann L, Citado en Boletín APUA A. Sosa (2008)
- 7- Skripkin E y cols AAC (2008); 52:3550
- 8- Weigelt J y cols AAC (2005); 49:2260
- 9- Wunderink RG. Chest (2003); 124:789
- 10- Itani KM y cols. Int J Antimicrob Ag (2005); 26:442
- 11- Ruggero KA y cols Diagn Micr Int Dis (2003);47:511
- 12- Powell JP y cols. Expert Rev Anti Infect Ther (2008); 6: 299.
- 13- Yoshizawa S y cols 48º ICAAC (2008) Abs 1319
- 14- Casellas JM. La Gaceta de Inf y Micr Clin (2008); 2 N° 3:1
- 15- Dandachi P y cols 48º ICAAC (2008) Abs 192
- 16- Locastro LG 48º ICAAC (2008) Abs X3440
- 17- Dobrovskaya Y 48º ICAAC (2008) Abs 3443
- 18- Yang H 48º ICAAC (2008) Abs K3485
- 19- Martínez JB y cols 48º ICAAC (2008) Abs K4096

Nuevos lipopéptidos cíclicos



José María Casellas

Los lipopéptidos cíclicos se inspiraron en la estructura de la teicoplanina. Como ésta, están compuestos por una secuencia de aminoácidos y un extremo lipofílico¹. Fueron consecuencia de la investigación de Eli Lilly por el clásico procedimiento de selección de microorganismos del suelo en los años 80. Entre numerosos candidatos de estructura lipopéptidica, los estudios en fase 2 sugirieron como candidato para investigación clínica a un derivado de fermentación de *Streptomyces roseosporus*². El fármaco inicial (LY 146032) fue denominado daptomicina (ver descripción de E. Nannini abajo) y fue ensayado mundialmente por dicha empresa en estudios de investigación clínica de fase 3. Conjuntamente con A.E. Farinati y S. Arduino hicimos estudios "in vitro" en Argentina en 1987 que no fueron publicados, pero demostraron excelente actividad sobre 352 aislados de estafilococos coagulasa positivos y negativos, tanto meticilino sensibles como resistentes y provenientes de 13 ciudades argentinas. Notablemente, los aislados de *Staphylococcus haemolyticus* resistentes a teicoplanina fueron sensibles a daptomicina. En cuanto a los enterococos, daptomicina sólo fue activa

sobre *Enterococcus faecalis* vancomicina sensibles. Ello no nos pareció preocupante para nuestro medio, ya que en esa época, los aislados van A de *E. faecium* eran inexistentes. Posteriormente fuimos informados (D. Flores. Comunicación personal, E. Lilly Arg) que esta empresa desistió de su comercialización por los efectos adversos sobre CPK que derivaban en toxicidad muscular y que estaba relacionada a la dosis sugerida. En 1997, ante el avance de SAMR, Cubist (Lexington Ma) adquirió la licencia y efectuó nuevos ensayos conociendo que la elevación de la creatin-fosfoquinasa era responsable de los efectos indeseables y apostaron a ajustar la dosis. Nació así Cubicin®, en nuestro país representado por Novartis. Actualmente están en desarrollo nuevos lipopéptidos cíclicos, la mayoría por la industria farmacéutica asiática³.

Bibliografía

- 1- Casellas JM. En Teicoplanina. Aventis (Ed) , Buenos Aires,1998
- 2- Tully FP y cols. JAC(2000); 46:523
- 3- Tang JS y cols. Yao Xue Xue Bao (2008); 43(9):873-83

Daptomicina (DAP)

Esteban Nannini

La daptomicina (Cubicin®), el primero dentro de la clase de lipopéptidos, es un lipopéptido cíclico compuesto por 13 aminoácidos y una cola lipofílica, con un elevado peso molecular (1620.67 DA). DAP fue descubierta en los '80 pero su desarrollo fue suspendido debido a toxicidad muscular. Posteriormente, resurge con una dosificación diaria, lo cual redujo este problema. DAP ha sido aprobada en Estados Unidos en 2003 y en Argentina en 2007.

Mecanismo de acción. Se postula como mecanismo de acción su unión a la membrana celular de grampositivos sin entrar en el citoplasma bacteriano en un proceso calcio-dependiente, formando canales con la inserción de la cola lipofílica, por los cuales la célula bacteriana pierde potasio intracelular. Este proceso disrumpe el potencial de membrana celular bacteriano y provoca la muerte celular. DAP ejerce su efecto bactericida contra *Staphylococcus aureus* sin causar lisis celular significativa, lo cual estaría asociado a menor liberación de mediadores proinflamatorios.¹

Actividad antibacteriana. La actividad antibacteriana de DAP es similar a la de los glucopéptidos, manteniendo en general su actividad contra microorganismos con disminuida sensibilidad a aquellos. La acción *in vitro* es dependiente de la presencia de cationes calcio en el medio, por lo que su susceptibilidad se debe determinar por métodos de dilución, utilizando caldo Mueller-Hinton con agregado de calcio (concentración de calcio de 50 mg/L). El uso de métodos de difusión como el empleo de discos es inexacto y no se recomienda. También se pueden utilizar las tiras E-test ya suplementadas

comercialmente con calcio. Los valores de corte según CLSI para la sensibilidad de daptomicina son ≤ 1 mg/L para estafilococos y estreptococos y ≤ 4 mg/L para *Enterococcus faecalis*. Los valores de corte para cepas de *Enterococcus faecium* no han sido establecidos. La concentración inhibitoria mínima que inhibe el 90% de las cepas (CIM₉₀) de DAP es de ≤ 0.5 mg/L para *S. aureus* meticilino-resistente (SAMR) y meticilino-sensible (SAMS), estafilococos coagulasa negativos, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, estreptococos del grupo C,G,yF, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo cepas resistentes a la penicilina), *Bacillus* spp., y *Corynebacterium* spp.²⁻⁵ Frente a enterococos, la CIM₉₀ es 1 a 2 mg/L para *E. faecalis* y 4 mg/L para *E. faecium*, incluyendo enterococos resistentes a la vancomicina (EVR)²⁻⁵. DAP ha demostrado actividad *in vitro* contra anaerobios grampositivos, aunque no se han determinados valores de corte para su susceptibilidad; además, ha demostrado tener un efecto bactericida rápido y dependiente de la concentración.

Resistencia. El desarrollo de resistencia a DAP *in vitro* es raro. Se ha descrito que solo 0,7% y 0,04% de 10.000 cepas de *S. aureus* tuvieron CIM para DAP ≥ 1 mg/L y ≥ 2 mg/L, respectivamente. Sin embargo, se ha observado un aumento de la CIM (≥ 2 mg/L) en un 6% de aislados de pacientes recibiendo DAP en un ensayo clínico sobre bacteriemia y endocarditis por *S. aureus*⁶; la mayoría de estas cepas se asociaron a falla microbiológica y, en muchos de estos casos, había focos infecciosos sin drenar.

En cepas de *S. aureus* con menor sensibilidad a DAP se comprobaron cambios fenotípicos a nivel de la membrana celular que dan lugar a la reducción de la despolarización y posterior autólisis celular⁷. Se han encontrado mutaciones en genes como *mprF* (asociado a carga de membrana), *yycG* (biosíntesis de ácido graso de membrana), y *rpoB* y *rpoC* (subunidades de la polimerasa de ARN) en aislamientos de *S. aureus* con susceptibilidad disminuida a DAP, aunque su papel exacto no ha sido definido⁸.

Se ha observado una correlación positiva entre la CIM de vancomicina (VAN) y la CIM de DAP en *S. aureus*, pero una porción variable de cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a VAN (SAVI) han mostrado aumento de CIM a DAP⁹⁻¹¹. Además algunas cepas SAVI heteroresistentes (h-SAVI) han mostrado también heteroresistencia a DAP¹². Se piensa que, debido a su alto peso molecular, DAP no puede alcanzar totalmente su blanco en la membrana celular debido al engrosamiento de la pared celular observado en cepas h-SAVI y SAVI. Sin embargo, DAP mantiene su actividad bactericida contra estas cepas y es eficaz contra cepas SAVI en modelos experimentales de endocarditis. DAP sigue siendo activa contra *S. aureus* vancomicina-resistente (SAVR) con el gen *vanA*. Se han documentado infecciones por *E. faecalis* y *E. faecium* que han desarrollado resistencia a DAP (CIMs de 6 a > 32 mg/L) durante el tratamiento¹³.

Farmacodinámica y farmacocinética. El parámetro *in vivo* que mejor se ha correlacionado con la eficacia de este antibiótico es la relación C_{max}/CIM y concentración

en el área bajo la curva AUC / CIM ¹⁴. En general, DAP posee un efecto post-antibiótico más prolongado que VAN. Las concentraciones promedio pico de daptomicina en voluntarios sanos son aproximadamente de 55, 86, 130 mg/L después de una dosis intravenosa de 4, 6, y 10 mg/kg, respectivamente ¹⁵⁻¹⁶. DAP exhibe una vida media larga (7.3 a 9.6 horas), un pequeño volumen de distribución (92 a 117 mL/kg), y una afinidad alta por proteínas (90-93%) y se elimina a través de excreción renal. DAP cruza muy pobremente la barrera hemato-encefálica no inflamada y su actividad es suprimida por la interacción con el surfactante pulmonar.

Administración. DAP se administra en forma endovenosa, diluida en cloruro de sodio al 0.9%, una vez por día, en una infusión de 30 minutos. Se requiere ajuste de la dosis con depuración de creatinina menor a 30 mL/min. En estos casos, la dosis a administrar según la infección subyacente se debe dar cada 48 horas. La dosificación de DAP no requiere ajuste en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B). No hay datos en humanos que evalúen el efecto de DAP durante el embarazo (categoría B) ni durante la lactancia.

Usos clínicos.

Infecciones de piel y partes blandas. Dos ensayos clínicos fase III, ciegos para el evaluador, para el tratamiento de infecciones de piel y partes blandas complicadas (IPPBc) a una dosis de 4 mg/kg/día demostraron eficacia comparable a la de la terapia convencional (vancomicina o penicilinas semisintéticas anti-estafilocócicas). Las tasas de éxito del tratamiento para la población clínicamente evaluable fueron del 83.4% y 84.2% para el brazo DAP y comparador, respectivamente ¹⁷. Así, esta droga ha sido aprobada para el tratamiento de estas infecciones causadas por los siguientes cocos grampositivos: *E. faecalis* (cepas sensibles a VAN solamente), *S. aureus* (incluyendo SAMR), *S. agalactiae*, *S. pyogenes* y otros estreptococos.

Bacteriemia y endocarditis por *S. aureus*. DAP también ha sido aprobada para el tratamiento de bacteriemia causada por *S. aureus* incluyendo la endocarditis derecha, basado en un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, que comparó DAP (6 mg/kg/día) con nafcilina o VAN, más gentamicina 1 mg/kg cada 8 horas por los primeros 4 días ⁶. La mitad de los pacientes tenía bacteriemia complicada y menos del 10% tenían endocarditis izquierda; SAMR fue recuperado en el 38% de los casos. DAP no fue inferior a la terapia estándar, con tasas de éxito similares cuando se analizaron los pacientes con la infección por SAMS y SAMR por separado. El tiempo medio de bacteriemia por SAMS y SAMR fue similar en ambos grupos de tratamiento: 4 y 8 días para daptomicina y 3 y 9 días para la terapia estándar, respectivamente. En un 16% (19 de 120) de los que recibían DAP se observó persistencia o recaída de la infección por *S. aureus*, lo cual ocurrió en el 10% de aquellos en el grupo de terapia estándar; la mayoría de estos pacientes no fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico adecuado ⁶. En 6 de estos 19 pacientes con falla microbiológica, se observó aumento de la CIM de

daptomicina a ≥ 2 mg/L.

Infecciones estafilocócicas osteoarticulares. DAP demostró similar eficacia a la de VAN en modelos animales de osteomielitis crónica por SAMR. En humanos, un análisis retrospectivo de DAP para osteomielitis crónica causada por grampositivos, especialmente SAMR, demostró una tasa de éxito del 82% ¹⁸. Más de la mitad de los pacientes recibían conjuntamente otro antibiótico y se observó mejor respuesta en aquellos tratados con dosis de daptomicina superiores a 4 mg/kg/d. Debido a que DAP no alcanza una alta concentración en hueso y a que puede emerger resistencia durante la terapia, algunos investigadores sugieren el uso de dosis altas (es decir, 8-10 mg/kg/día) y la co-administración de otro agente con buena penetración en hueso.

Infecciones enterocócicas. DAP demostró similar eficacia al brazo comparador para el tratamiento de IPPBc causada por *E. faecalis* vancomicina-susceptible ¹⁷. En modelos animales de endocarditis enterocócica, DAP exhibió actividad similar a los comparadores (VAN, teicoplanina y amoxicilina). La actividad sobre enterococos de DAP *in vitro* y en modelos animales parece ser mayor cuando se combina con gentamicina. Hay múltiples comunicaciones sobre el uso de DAP para infecciones por ERV con tasas de éxito que fueron consideradas aceptables ¹⁹; otros han descrito casos de fallas en infecciones por ERV, principalmente bacteriemia y endocarditis, con aparición de cepas resistentes a DAP durante el tratamiento. Por lo tanto, se sugiere considerar la administración de dosis altas de DAP (8-10 mg/kg/día) conjuntamente con otro agente activo contra ERV ¹³.

Otros usos clínicos. En un estudio retrospectivo, daptomicina logró altos niveles de éxito a dosis inicial de 4 mg/kg para el tratamiento de bacteriemias por estafilococos coagulasa negativos asociadas o no a catéteres ¹⁹.

Infecciones pulmonares. Debido a la interacción inhibitoria con el surfactante pulmonar, DAP (4 mg/kg/día) fue inferior al comparador (ceftriaxona, 2 g/día) en un estudio sobre neumonía adquirida en la comunidad ²⁰, por lo que DAP no debe indicarse para infecciones pulmonares, a menos que el proceso sea secundario a diseminación pulmonar por vía hematogena.

Reacciones adversas. DAP ha sido generalmente bien tolerada en estudios preclínicos y clínicos; la proporción de pacientes que discontinuaron la droga debido a un evento adverso ha sido similar al brazo comparador. La toxicidad muscular descrita inicialmente está especialmente relacionada con la frecuencia de administración de la droga y no tanto con la dosis total de la misma. El mecanismo del daño del músculo esquelético no se ha delineado todavía, pero se describe un proceso degenerativo-regenerador microscópico de las fibras musculares asociados a niveles elevados de creatinfosfoquinasa (CPK) en suero pero sin lisis celular. No hubo mayor aumento de CPK comparado con el grupo control cuando se utilizó la dosis de 4 mg/kg/d ¹⁷. En cambio, cuando DAP se administró a 6 mg/kg/día se

observó aumento de CPK en el 6.7% de los pacientes contra el 0.9% en el grupo control aunque la misma debió ser suspendida por esta causa en solo el 2.5% de los pacientes⁶. Como DAP no se metaboliza a través del sistema del citocromo P450, no existen interacciones significativas con otras drogas. Debido a mayor riesgo de miopatía, se deben solicitar niveles de CPK con mayor frecuencia cuando DAP se administra con inhibidores de la reductasa HMG-CoA, o estas drogas deben ser suspendidas momentáneamente.

Bibliografía

- 1- English BK, y cols. Antimicrob Agents Chemother (2006);50:2225-2227.
- 2- Barry AL, y cols. Antimicrob Agents Chemother (2001);45:1919-1922.
- 3- Critchley IA, y cols. J Antimicrob Chemother (2003);51:639-649.
- 4- Critchley IA, y cols. Antimicrob Agents Chemother (2003);47:1689-1693.
- 5- Sader HS, y cols. BMC Infect Dis (2007);7:29.
- 6- Fowler VG, y cols. N Engl J Med (2006);355:653-665.
- 7- Jones T, y cols. Antimicrob Agents Chemother (2008);52:269-278.
- 8- Boucher HW, y cols. Clin Infect Dis (2007);45:601-608.
- 9- Sader HS, Jones RN. Clin Infect Dis (2006);43:798-799; author reply 799-0.
- 10- Patel JB, y cols. Clin Infect Dis (2006);42:1652-1653.
- 11- Cui L, y cols. Antimicrob Agents Chemother (2006);50:1079-1082.
- 12- Sakoulas G, y cols. Antimicrob Agents Chemother (2006);50:1581-1585.
- 13- Arias CA, Murray BE. Expert Rev Anti Infect Ther (2008);6:637-655.
- 14- Safdar N, y cols. Antimicrob Agents Chemother (2004);48:63-68.
- 15- Benvenuto M, y cols. Antimicrob Agents Chemother (2006);50:3245-3249.
- 16- Dvorchik BH, y cols. Antimicrob Agents Chemother (2003);47:1318-1323.
- 17- Arbeit RD, y cols. Clin Infect Dis (2004);38:1673-1681.
- 18- Lamp KC, y cols. Am J Med (2007);120:S13-20.
- 19- Sakoulas G, y cols. Am J Med (2007);120:S21-27.
- 20- Pertel PE, y cols. Clin Infect Dis (2008);46:1142-1151.

Comentarios de José María Casellas

Uso combinado con otros ATB

Se ha demostrado acción sinérgica de DAP con rifampicina en osteomielitis¹. Se ha comprobado que gentamicina no agrega actividad a DAP en endocarditis experimental².

Recomendaciones a bacteriólogos

- a) **NO informar daptomicina en infecciones respiratorias ya que el "sensible bacteriológico"** puede resultar en probable falla clínica por la inactivación de DAP por el surfactante pulmonar.
- b) El método de microdilución debe ser utilizado siempre y cuando el caldo o agar Mueller Hinton tenga el suplemento cálcico necesario. El E test está en discusión en CLSI. Existen tabletas Rosco (Mediatec) de daptomicina con suplemento cálcico que son usadas en Europa y se disponen en nuestro medio.
- c) Dado que a la dosis habitual (Ver Nannini E. arriba) se han observado fallas clínicas en cepas con CIM >2 mg/L, la determinación de la CIM a DAP en infecciones graves es esencial.
- d) Recordando que DAP es activa sólo sobre *E.faecalis* VAN S y no sobre VAN R ni sobre

E.faecium responsable de la mayoría de infecciones VAN R en América Latina y además, siendo amoxicilina y vancomicina tan efectivas como DAP, no recomendamos el ensayo de DAP en infecciones enterocócicas. Esa fue la opinión de la mayoría de los bacteriólogos latinoamericanos según la Encuesta del Comité de Resistencia a Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología³.

Bibliografía

- 1- Jhon AK y cols 48º ICAAC (2008) :Abs 1000
- 2- Miró JM y cols 48º ICAAC (2008): Abs 1008
- 3- Encuesta Nº12, Revista de la Asociación Panamericana de Infectología (2009), en prensa.

Nuevos lipoglucopeptidos

José María Casellas

Estos ATB a los que se ha denominado glucopéptidos de 2ª generación se conocen como lipoglucopeptidos en virtud de los sustituyentes hidrofóbicos que presentan¹. Esta cadena lipofílica es responsable de la larga vida media que caracteriza a estos compuestos. Se han desarrollado y se encuentran en fase de investigación tres lipoglucopeptidos semisintéticos de administración parenteral destinados al tratamiento de infecciones por SAMR: dalbavancina, telavancina y oritavancina. Dalbavancina está relacionado a teicoplanina mientras que oritavancina y telavancina se correlacionan estructuralmente a vancomicina. Actúan como los glucopéptidos uniéndose al dipéptido terminal de la cadena glucopeptídica D-ala-D-ala; el producto de la unión del lipoglucopeptido con el dipéptido impide la reacción de transglicosilación esencial para la formación del péptidoglicano, pilar de la pared celular que protege al citoplasma bacteriano. Son rápidamente bactericidas al inhibir la síntesis del péptidoglicano de la pared celular por unión al lípido II. Al momento de la redacción de este artículo ninguno se encuentra comercializado en Argentina. Existen otros ATB del grupo que inician la investigación (ej: TD-1792).

Dalbavancina (DALB)

Lautaro de Vedia y José María Casellas

Es el lipoglucopeptido más avanzado en investigación clínica aunque recientemente los fabricantes, de común acuerdo con la FDA y con la EMEA han decidido realizar estudios clínicos de fase 3 adicionales, por lo que se estima que la disponibilidad de este agente no será inmediata. Se trata de un derivado semisintético de un glucopéptido

relacionado a teicoplanina (A 40926).

DALB (BL-397, Vicuron, Pfizer) es un derivado del glucopéptido natural A-40926 al que se incorpora 3,3-dimetilaminopropilamida al grupo carboxilo del péptido. DALB puede en algunas cepas inhibir directamente la transglicosilasa o actuar sobre la membrana citoplasmática². Este doble mecanismo de acción, según algunos autores, puede contribuir con la rápida actividad antibacteriana de dalbavancina contra *S. aureus*.

DALB es muy activa frente a SAMS, SAMR y estafilococos coagulasa negativos (CIM₅₀:1mg/L; CIM₉₀:2mg/L). En un estudio presentado recientemente, el 99.8% de 27.052 aislamientos de *S. aureus* Oxa-S y el 99.6% de 19.721 aislamientos de *S. aureus* Oxa-R tuvieron una CIM igual o inferior a 0.12 µg/mL³. Las CIM para *S. aureus* VISA (CIM para vancomicina 1 a 2 mg/L) pueden ser hasta 10 veces más elevadas que para otros aislados de *S. aureus*. A diferencia de teicoplanina DALB tiene buena actividad sobre estafilococos coagulasa negativos meticilino sensibles o resistentes incluyendo *S. haemolyticus*. Asimismo es activa sobre enterococos que poseen genes *van B* y/o *C* pero no frente a *van A*, y debe recordarse que *E. faecium van A* es el enterococo vancomicino resistente más frecuente en nuestro medio (ver este número). También es activa sobre estreptococos de todo tipo, *Bacillus* spp y *Corynebacterium* spp y frente a anaerobios grampositivos^{4,5}.

Se ha empleado en ensayos clínicos en pacientes con infecciones de PPB con resultados similares a LIN en lo relacionado a éxito clínico y microbiológico sobre SAMR. Por otra parte, en bacteriemias relacionadas a catéteres IV, DALB ha mostrado mayor eficacia que vancomicina^{6,7}.

DALB posee una hemivida muy larga (¡9 a 12 días!) que está en relación a su alta unión proteica (>95%), particularmente a la albúmina. Esta elevadísima unión proteica impacta contra su actividad antibacteriana *in vitro* llevándola a niveles de CIM similares a vancomicina, aunque por otro lado la prolongada vida media le da rédito farmacodinámico y fármaco-económico⁸.

Se ha comprobado en modelos animales que se requieren concentraciones séricas superiores a 5mg/L para una plena actividad y se han obtenido títulos bactericidas en suero de 2 en voluntarios humanos cuando las concentraciones séricas alcanzan 20mg/L⁹. En el adulto se sugiere administrarla por infusión IV a la dosis de 1g seguido de 500mg una semana después⁶.

Dalbavancina se elimina tanto por vía renal como no renal, a diferencia de lo que sucede con vancomicina y teicoplanina, que son eliminadas solamente a través del riñón. Solamente 1/3 del ATB sufre eliminación renal por lo que debe haber otras vías de eliminación⁶. Si bien ha sido hallado en materia fecal, la droga no impresiona tener efectos significativos sobre la flora intestinal normal¹⁰. Las concentraciones de dalbavancina no parecen ser afectadas por la administración concomitante de sustratos, inductores o inhibidores del citocromo P450.

Los principales efectos adversos son diarrea, náuseas, hipotensión, lipotimia y elevación de tansaminasas hepáticas, todas ellas moderadas⁶.

La CIM debe efectuarse por dilución en medio líquido con

el agregado de polisorbato-80 como surfactante, ya que DALB se adhiere ávidamente al vidrio y plástico durante los ensayos microbiológicos (recomendación de CLSI 2008). El E test muestra 100% de concordancia con una dispersión de +/- 2log₂ en relación a la dilución (información AB Biodisk).

Bibliografía

- 1- Khane D y cols Chem Rev (2005) 105:425
- 2- Pace JL Biochem Pharmacol (2006) 71:968
- 3- Biedenbach DJ y col. 48° ICAAC (2008) Abs C1-180
- 4- Streit JM y cols Diagn Microbiol Infect Dis (2004) 48:137
- 5- Fritsche TR y cols J Clin Microbiol (2006) 44:2988
- 6- Seltzer E y cols Clin Infect Dis (2003) 37:1298
- 7- Pope SD y cols Pharmacotherapy (2006) 26:308
- 8- Malabarba A y cols Drugs Future (1999) 24:839
- 9- Doerr MB y cols J Antimicrob Chemother (2005) 55:525
- 10- Buckwalter M y col. J Clin Pharmacol (2005) 45: 1279

Telavancina (TEL)

Esteban Nannini

La modificación estructural de los glucopéptidos ha dado lugar a los lipopéptidos : dalbavancina relacionado a teicoplanina y oritavancina y telavancina a vancomicina (VAN). Los lipogluco péptidos contienen una cadena lipofílica que es variable entre ellos, la cual les confiere una vida media más larga y, a excepción de dalbavancina, los convierte en compuestos bactericidas dependientes de la concentración²¹

Los glucopéptidos inhiben la síntesis de la pared celular uniéndose a precursores del péptidoglicano que contienen pentapéptidos con D-alanil-D-alanina. La molécula del glucopéptido forma un complejo estable con estos precursores en la superficie extracelular de la membrana celular, lo cual evita la acción de la glucosiltransferasa, llevando a la interrupción de la cadena creciente del péptidoglicano.²² La presencia de la cadena lateral hidrofóbica en la telavancina causaría una mayor interacción con la membrana celular bacteriana, aumentando el atrapamiento de D-alanil-D-alanina y logrando una inhibición superior a la observada con VAN²³. TEL ejerce también un aumento en la permeabilidad de la membrana bacteriana que lleva a la despolarización de la misma.

Actividad antibacteriana. TEL tiene una amplia actividad contra microorganismos grampositivos, semejante a la de los glucopéptidos. La CIM₉₀ de las cepas de *S. aureus* y de estafilococos coagulasa negativos es ≤ 1 mg/L, sin importar la meticilino-resistencia^{24,25}. La CIM₉₀ de TEL de 50 cepas SAVI (CIM de VAN: 8-16 mg/L) y hSAVI (CIM de VAN: 1-4 mg/L) es también ≤ 1 mg/L²⁶. El 90% de *S. viridans*, de estreptococos β-hemolíticos y de *S. pneumoniae* (incluyendo cepas no-susceptibles a penicilina)²⁷ son inhibidos por 0,12 mg/L de TEL. La CIM₉₀ de TEL frente a *E. faecalis* y *E. faecium* (vancomicino-susceptible) es de 0,25 – 0,5 mg/L y para EVR de 4 - 8 mg/L²⁸. TEL exhibe actividad bactericida superior a la de VAN para cepas SAMS y SAMR²⁹ y mantiene su

actividad en cepas SAVI³⁰. En cuanto a cepas SAVR, a pesar de confirmar su actividad *in vitro*, TEL es menos bactericida (cocientes concentración bactericida mínima (CBM/CIM mayores), probablemente por la pérdida de la inhibición de la síntesis de péptidoglicanos en estas cepas³⁰. La despolarización de la membrana bacteriana y los efectos crecientes de la permeabilización de TEL están probablemente intactos contra cepas SAVR.

No se han podido seleccionar cepas resistente a TEL *in vitro* mediante métodos habituales³¹ y no se han aislado en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha^{32,33}. El desarrollo de la resistencia necesitará ser seguido de cerca una vez que la droga sea utilizada en mayor número de pacientes.

Farmacodinámica y farmacocinética. Los modelos de infección en animales han demostrado que el mejor parámetro para evaluar la eficacia de TEL es la relación AUC / CIM³⁴. TEL tiene actividad antimicrobiana dependiente de la concentración contra SAMS, SAMR, EVR y *S. pneumoniae*^{21,26,34}. El efecto post-antibiótico de TEL es de 4-6 horas contra *S. aureus*.³⁵

En adultos sanos, las concentraciones máximas promedio de TEL en suero son 96, 151 y 202 mg/L, después de la administración de 7,5, 12,5 y 15 mg/kg por día, respectivamente^{36,37}. TEL tiene una tasa de unión a proteínas (~90%) mayor que la de VAN^{21,34} y el tiempo medio de eliminación es de 6 a 9 horas, justificando su administración una vez diaria³⁶. TEL alcanza buena penetración en tejidos cutáneos y en pulmón³⁸. A diferencia de daptomicina, su actividad no es afectada por el surfactante pulmonar.

La excreción renal es la ruta principal de eliminación de TEL y se requiere ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal moderada y severa (depuración de creatinina <50 mL/min)³³. Se coformula con hidroxipropil- β -ciclodextrina para mejorar su solubilidad, por lo cual debe evitarse la co-administración de otros compuestos intravenosos con ciclodextrina. No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh clase B)³⁹ y no presenta interacciones significativas con otras drogas en el hígado.

Usos clínicos. Las IPPBc son infecciones que implican las estructuras profundas de la piel, requiriendo intervención quirúrgica u ocurriendo en pacientes con enfermedades subyacentes significativas. Hasta la fecha, se han publicado 2 estudios fase II y otros 2 fase III en pacientes con IPPBc^{32,33,40}.

En los 2 estudios fase III de igual diseño, se comparó TEL (10mg/kg una vez diariamente) con VAN en 1867 pacientes, la mayoría de los cuales tenían abscesos profundos o celulitis extensa⁴⁰. SAMR fue el patógeno más común. TEL fue por lo menos tan eficaz como VAN: las tasas de respuesta para pacientes clínicamente evaluables fueron del 88% para TEL y 87% para VAN. En los pacientes con SAMR, 91% y 86% fueron curados con TEL y VAN, respectivamente (IC 95%, -1.1 a 9.3). SAMR fue erradicado en 90% de los pacientes que recibían TEL y 85% de los que recibían VAN. Las tasas de curación para SAMS fueron similares entre los dos grupos de estudio. En modelos

experimentales de endocarditis estafilocócica, TEL ha sido superior a VAN utilizando cepas SAMR y SAVI^{41,42}, aunque aún no se han publicado estudios con esta droga para dicha patología. Recientemente un estudio demostró que TEL no es inferior a VAN en el tratamiento de neumonías nosocomiales causadas por cocos grampositivos, aunque se aguarda su publicación definitiva.

Reacciones adversas. TEL ha sido en general bien tolerada en los ensayos clínicos. Al ser derivado de un glucopéptido, se han observado efectos típicos de aquellos como nefrotoxicidad (aumento de creatinina en un 6% de los casos contra 2% del grupo VAN), reacción relacionada a la infusión ("síndrome de hombre rojo") aunque con menor frecuencia que con VAN, y erupción cutánea en un 4% (contra un 5% con VAN)^{40,43}. Además, estudios iniciales habían reportado prolongación del intervalo QTc asociado a TEL, lo cual puede llevar a arritmias ventriculares graves ("torsade de pointes"). Estudios subsiguientes observaron un aumento del QTc de 3-3,4 mseg, aproximadamente la mitad de lo observado por otras drogas en el mercado (ej: moxifloxacina)⁴⁴; de todas maneras, en pacientes con QTc prolongado basalmente (> 500 mseg), la telavancina debe evitarse. Finalmente, TEL puede dar resultados falso positivos en la cuantificación de la proteinuria (por método de tira reactiva) y una falsa prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial activado de tromboplastina.

Bibliografía

- 21- Van Bambeke F. *Curr Opin Pharmacol* (2004);4:471-478.
- 22-Perkins HR, Nieto M. *Ann NY Acad Sci* (1974); 235:348-363.
- 23- Higgins DL, y cols. *Antimicrob Agents Chemother* (2005); 49:1127-1134.
- 24- Draghi DC, y cols. 46^o ICAAC (2006). Abs E-715
- 25- Draghi DC, y cols. 46^o ICAAC (2006). Abs E-717
- 26- Leuthner KD, y cols. *J Antimicrob Chemother* (2006);58:338-343.
- 27- Draghi D, y cols. 17^o ECCMID (2007) Abs P-823
- 28- Sahm D, y cols. 17^o ECCMID (2007) Abs P826
- 29- Pace JL, y cols. *Antimicrob Agents Chemother* (2003);47:3602-3604.
- 30- Barcia-Macay M, y cols. *J Antimicrob Chemother* (2006);58:1177-1184.
- 31- Sahm DF, y cols. 46^o ICAAC (2006) Abs.C1-681
- 32- Stryjewski ME, y cols. *Clin Infect Dis* (2005);40:1601-1607.
- 33- Stryjewski ME, y cols. *Antimicrob Agents Chemother* (2006);50:862-867.
- 34- Hegde SS, y cols. *Antimicrob Agents Chemother* (2004);48:3043-3050.
- 35- Goldstein EJ, y cols. *Antimicrob Agents Chemother* (2004);48:2149-2152.
- 36- Shaw JP, y cols. *Antimicrob Agents Chemother* (2005);49:195-201.
- 37- Sun HK, y cols. *Antimicrob Agents Chemother* (2006);50:788-790.
- 38- Wong SL, y cols. 46^o ICAAC (2006) Abs.A-1950
- 39- Wong SL, y cols. 46^o ICAAC (2006) Abs.A-1951
- 40- Stryjewski ME, y cols. *Clin Infect Dis* (2008);46:1683-1693.
- 41- Madrigal AG, y cols. *Antimicrob Agents Chemother* (2005);49:3163-3165.
- 42- Miro JM, y cols. *Antimicrob Agents Chemother* (2007);Epub ahead of print.
- 43- Corey G, y cols. *Clin Microbiol Infect* (2007);13:P844.
- 44- Barriere S, y cols. *J Clin Pharmacol* (2004);44:689-695.

Oritavancina (ORI)

José María Casellas

Oritavancina (LY4333328) fue desarrollado por Lilly e inicialmente cedida para su estudio a Intermune,

quien recientemente cedió los derechos a Targanta Ther (Quebec Canadá). ORI tiene actividad similar a dalbavancina y telavancina. Su hemivida es de 100 horas por lo que se puede administrar en dosis única cada dos días. No se elimina por riñón. Se han realizado estudios en fase 3 en infecciones de PPB complicadas, neumonía por SAMR y bacteriemias relacionadas a catéter en las que no demostró inferioridad frente a vancomicina empleando una dosis de 3mg/ día. En experiencias en conejos demostró actividad en meningitis por neumococos y en endocarditis por *E.faecalis* ^{1,2}. Un efecto adverso a tomar en cuenta ha sido el insomnio ³.

Bibliografía

- 1- Lefort A y cols. Antimicrob Agents Chemother (2000); 44:3017
- 2- Gerber J y cols. Antimicrob Agents Chemother (2001); 45:2169
- 3- Ward KE y cols Expert Op Inv Drugs (2006); 15:417

Derivados de diamino-pirimidinas

José María Casellas

Iclaprim (ICL)

Es una diaminopirimidina, análoga de trimetoprima (TMP) en investigación por Roche (Arpida®). Su mecanismo de acción es análogo a TMP inhibiendo la dihidrofolato reductasa que conduce a la síntesis de timidina. Es muy activa sobre SAMR. Se han realizado estudios comparativos con linezolid comprobándose "no inferioridad". Es de administración IV. ICL es sinérgico con otros ATB. Debe aclararse que ICL es activa sobre *S.pyogenes*, lo que no ocurre con TMP-SMZ y mantiene la actividad de ésta sobre bacilos gramnegativos. Se han iniciado estudios fase 1 con la formulación oral, lo que tiene una gran importancia futura para el tratamiento de CAMRSA. Es destacable además su actividad sobre *Chlamydomphila pneumoniae* y *C.trachomatis* ¹⁻³.

Bibliografía

- 1- Scheider P y cols Bioorg Med Chem Lett (2003); 13:4217
- 2- Kohlhoff SA y cols Antimicrob Agents Chemother (2004); 48:1885
- 3- Laue H y cols J Antimicrob Chemother (2007); 60:1391

Cefalosporinas activas sobre SAMR

José María Casellas

Como es ya bien reconocido, SAMR es resistente a ATB betalactámicos actuales debido a la adquisición del gen

mec A y por lo que hoy día se reconoce, ello es consecuencia de la transferencia horizontal a partir de especies de estafilococos coagulasa negativos ¹. El gen *mec A* codifica la síntesis de una PLP de baja afinidad a betalactámicos: PLP2a la que permanece activa y sustituye la actividad de otras PLP en la síntesis del péptidoglicano. Todas las cefalosporinas hasta ahora desarrolladas, en mayor o menor medida, son perjudicadas como otros betalactámicos por este mecanismo, de modo que son ineficaces clínicamente en infecciones debidas a estafilococos meticilino resistentes. Ceftobiprole y ceftarolina son dos ATB en investigación que se unen a PLP2a al tiempo que son estables a la beta lactamasa estafilocócica ².

Ceftobiprole (BPR)

BPR (antes BAL 9141) es una cefalosporina pirrolidinona sustituida. Es el componente activo de la prodroga, dióxido de dimetil carbamato (BPR medocaril). Se recurre a la prodroga para incrementar la solubilidad en la administración parenteral. BPR se une e inhibe PLP2a y PLP2x, implicados en la resistencia a meticilina y penicilina en estafilococos y neumococos respectivamente. Debe considerarse que no es activa en los aislados co-resistentes a penicilina y ceftriaxona por lo que no debe usarse empíricamente ¹.

Es activo sobre SAMR, GISA y VISA con valores máximos de CIM de 4mg/L (CIM₅₀ 0.5 mg/L y CIM₉₀ 4mg/L). Lo propio ocurre con estafilococos coagulasa negativos.

Se han detectado mutantes resistentes de SAMR debidas a la síntesis de PLP2 no funcional unida a la alteración de la pared celular ². Si se considera en base al AUC/CIM y el T/CIM se puede estimar que un valor de corte de CIM prudente estaría entre 4 y 8mg/L como límite de eficacia ante una bacteremia. BPR es activo sobre *E.faecalis* pero no sobre *E.faecium* (CIM₅₀ > 64mg/L) por lo que no es recomendable el uso de BPR ante la sospecha de enterococos sin disponer de documentación segura de sensibilidad. BPR es más activo sobre neumococos sensibles a penicilina que frente a resistentes lo que debe ser también motivo de precaución ³⁻⁵.

Frente a bacterias gramnegativas **no está comprobado** que, como pretenden los fabricantes, sea similar en actividad a las cefalosporinas de 4ª generación. Tiene pobre actividad sobre *E.coli*, *K.pneumoniae* y *P.mirabilis* productores de BLEE, pero lo más preocupante es que no hay ensayos sobre un número significativo de aislados productores de CTX-M-2 y PER-2 que prevalecen en nuestro país ⁶. Por ello, el cuño de "cefalosporinas de 5ª generación" que han pergeñado los fabricantes, es a juicio de uno de nosotros (JMC) cuanto menos peligroso, ya que puede inducir a creer que se "cubre a SAMR" y productores de BLEE, carbapenemasas o hiperproductores de *ampC* simultáneamente. Debe considerarse que el T/CIM (parámetro farmacodinámico más efectivo) requerido para dosis **estáticas** son significativamente más prolongadas para enterobacterias (hasta 45%) que sobre neumococos (hasta 18%) ⁷.

Muy peligrosa resulta la información de su actividad sobre *Paeruginosa* ⁸.

Se ha sugerido que la actividad de BPR sobre aislados de

esta especie sería semejante a la de cefepima⁹. La mayor causa de resistencia en *Paeruginosa* a BPR es el eflujo¹⁰. Se ha sugerido el uso de BPR en infecciones respiratorias. En cuanto a las adaptaciones en la comunidad tiene la ventaja sobre neumococos y estafilococos que ya fue referida y además sobre *H.influenzae* cuya CIM₉₀ es de 0.25mg/L¹¹.

En cuanto a neumonías intrahospitalarias debe considerarse su pobre actividad no solo sobre *Paeruginosa* sino también sobre *Acinetobacter* spp¹². Se ha comprobado que la farmacocinética de BPR difiere en pacientes ventilados de los no ventilados en estudios en los que se empleó 500mg cada 8h en infusión IV de 24h¹³.

Por otra parte, Drusano y su grupo demostraron que la protección T > CIM adecuada en la relación fluido lineal epitelial/ plasma es de 0.22, apenas semejante a ceftazidima¹⁴.

BPR se administra por infusión continua en 30-60 minutos a la dosis de 500-750mg cada 12h. Más del 80% se elimina por orina.

Existen experiencias en fase 3 en neumonías hospitalarias y en infecciones complicadas de PPB⁵. Existen dudas sobre su eficacia en endocarditis¹⁵.

Los estudios farmacodinámicos demuestran que existen fracasos si la CIM es superior a 4mg/L, por tal motivo investigadores franceses en colaboración con EUCAST han propuesto los PC para difusión con discos de 30ug de S: ≥ 26; I: 23-25 y R: ≤ 22mm y por dilución S: 1 mg/L; I: 2mg/l y R: 4mg/L.

El método de dilución automatizado o manual, de difusión (discos o tabletas) y el E test brindan buenos resultados¹⁶.

Ceftarolina (CPT)

CPT (antes PPI-0903, TAK-599) es otra prodroga, ceftarolina fosfamil, que es convertida en ceftarolina microbiológicamente activa. El producto fue desarrollado por Cerexa Inc (Alamida Ca) y en Argentina la comercializará Bristol de quienes no recibimos información bacteriológica ni producto para informar al resto de América Latina acerca de la sensibilidad en nuestro medio. CPT posee la misma capacidad descrita para BPR de afinidad por la PLP2a. Los valores de CIM son similares aunque una o dos diluciones menores a BPR, si bien no existen estudios comparativos entre ambos ATB. Las CIM para neumococos son también menores que BPR^{17,18}.

Aparentemente no habría diferencias de valor entre las CIM para ceftobiprole y CPT. Las CIM para *E.faecalis* son algo superiores a las de BPR y tampoco es activa sobre *E.faecium*. Frente a bacterias gramnegativas los estudios demuestran que CPT no es activa frente a aislados resistentes a cefalosporinas de 3ª y 4ª generación¹⁹.

CPT es activa sobre SAMR, CAMRSA, VISA, VRSA y estafilococos daptomicina resistentes²⁰. Cabe destacar que las CIM son también bajas frente a neumococos y *H.influenzae* (0.5 y 0.12 respectivamente)²¹.

No existen problemas para la determinación de sensibilidad con todos los métodos incluyendo el E test para un punto de corte de 2mg/L²².

Comentario sobre ceftobiprole y ceftarolina

Es opinión de los autores que ceftobiprole y ceftarolina son de empleo cuanto menos "conflictivo" en el uso empírico de infecciones hospitalarias por la "falsa creencia" de cobertura de SAMR y de bacilos gramnegativos (BGN) o enterococos vancomicinaresistentes (EVR) ya que ni BGN productores de BLEE y carbapenemasas son cubiertos, y tampoco *Paeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Luego, su empleo en uso intrahospitalario, en cuanto a etiología de la resistencia bacteriana, ofrece pobres expectativas. Sería ideal disponer de estos ATB en forma oral para el tratamiento de CAMRSA. Para tratar SAMR existen hoy día numerosas alternativas (linezolid, TMS, nuevos lipogluco péptidos, daptomicina).

Bibliografía

- 1- Davies TA y cols 48º ICAAC (2008) Abs CI-164
- 2- Plata K 48º ICAAC (2008) Abs CI-3714
- 3- Appelbaum PC. Clin Microb Infect (2006); 12-(2):3
- 4- Banerjee R y cols. Antimicrob Agents Chemother (2008); 52:2009
- 5- Page MG. Curr Opin Pharmacol (2006); 6:480
- 6- Anster K y cols. Antimicrob Agents Chemother (2005); 49:886
- 7- Casellas JM y Quinteros MG "A Latin American point of view on the epidemiology, control, and treatment options of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producers. En Amabile-Cuevas C.F. (Eds). Antimicrobial Resistance in Bacteria.(2007) . Ed Horizon Bioscience. Norfolk UK. Pag. 99-122
- 8- Chambers H. Antimicrob Agents Chemother (2008); 52:3418
- 9- Walky AJ y cols 48º ICAAC (2008) Abs CI-155
- 10- Quennan AM 48º ICAAC (2008) Abs CI-165
- 11- Lascols C y cols. 48º ICAAC (2008) Abs CI-157
- 12- Fritsche TR y cols. 48º ICAAC (2008) Abs CI-153
- 13- Kimko H y cols. 48º ICAAC (2008) Abs A-1881
- 14- Drusano GL. 48º ICAAC (2008) Abs 1902
- 15- Craig W y cols. Antimicrob Agents Chemother (2008); 52:6492
- 16- Lascols C. 48º ICAAC (2008) Abs CI-194
- 17- Ishikawa T. Bioorg Med Chem (2003); 11:2427
- 18- Lascols C. 48º ICAAC (2008) Abs CI-194
- 19- Ge y cols. Antimicrob Agents Chemother (2008); 52:3398
- 20- Saravolatz y cols. 48º ICAAC (2008) Abs CI-162
- 21- Sader H. 48º ICAAC (2008) Abs C2-1974
- 22- Engelherdt A. 48º ICAAC (2008) Abs D-2249

Retapamulina (RET)

José María Casellas

Para las infecciones de PPB que son superficiales y no complicadas es apropiado el drenaje y el uso de ATB tópicos entre los que por su actividad antiestafilocócica se destacan el ácido fusídico y la mupirocina. Sin embargo, en los últimos años se ha incrementado lamentablemente la resistencia de estafilococos a estos ATB. El ATB ideal debe cubrir estafilococos y *S.pyogenes*.

RET es un derivado semisintético de una pleuromutilina que es producida por un basidiomicete comestible, *Pleorotus parseeckerianus*, actualmente transferido al género *Cletoopilus*¹.

RET, como otras pleuromutilinas posee un nuevo mecanismo de inhibición de la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano mediante un novedoso mecanismo de interacción. Existen

reducidas posibilidades de resistencia a RET que incluyen la síntesis de una t-ARN metiltransferasa o el eflujo. Sin embargo, estudios sobre 987 aislados de distinto origen no reveló resistencia ².

RET (Altargo [®], GSK) se presenta como un ungüento que contiene 1% P/P de RET (base libre) con el único suplemento de un antioxidante.

La evaluación de sensibilidad se efectúa con discos de 2 microgramos con interpretación S: ≥ 20 mm; I: 17-19mm; R: ≤ 16 mm, efectuada en agar Mueller Hinton según CLSI . El punto de corte por dilución según EUCAST, es de 0.5mg/L ^{2,3}.

Ante la aparición gravísima de CAMRSA (Community acquired methicillin resistant *S.aureus*) en nuestro medio (pediátrico sobre todo) RET tiene la virtud de inhibir la leucocidina de Pantón Valentine, gran responsable de la infección ⁴. Si bien FDA no recomienda emplear RET en SAMR, no ofrecen ninguna razón válida para ello. La opinión de David Livermore es que no tiene mucho sentido.

RET debería ser considerado en CAMRSA y en descolonización de *S.aureus*. Se emplea con aplicaciones locales por 3 a 5 días, dos veces por día ^{5,6}.

Bibliografía

- 1- Hunt E. Drugs Future (2000); 25:116
- 2- Trazewski M y cols. Antimicrob Agents Chemother (2008); 52:3863
- 3- Woodford N. J. Antimicrob Chemother (2008); 62:766
- 4- Serangarella N y cols. 48^o ICAAC (2008) Abs C1-3840
- 5- Yang L y cols. Am J Clin Dermatol (2008); 9:411
- 6- Naderer OJ. 48^o ICAAC (2008) Abs L-1492

Rifaximina (RXM)

José María Casellas

Las bacterias del tracto gastrointestinal humano no sólo tienen trascendencia en procesos de infecciones generalmente de origen alimentario como es el caso de *Vibrio cholerae*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Campylobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp., todas ellas de origen exógeno sino también en otros casos de origen endógeno como *Escherichia coli* enteropatógeno, enteroadherente, enteroagregativo o enterohemorrágico (EH). El empleo de antibacterianos (ATB) en las "infecciones" por *E.coli* es controvertido e inclusive contraproducente como ocurre con *E.coli* EH. Quedan exceptuados los aislados de *E.coli* enteropatógeno o invasivo adquiridos fuera de la comunidad de residencia ("diarrea del viajero") o los casos de selección de enterotoxigénicos por sobreuso de ATB (*Clostridium difficile*) y deben incluirse los casos de colonización en el intestino delgado de bacterias propias del colon como *Bacteroides* spp. Al respecto, Finegold y cols. estudiaron 536 aislados anaerobios intestinales humanos comprobando la actividad de RXM en el 90% de los aislados. ¹

RXM es un derivado semisintético de rifamicina SV (Rifocina[®]), droga introducida por Lepetit y el derivado ha sido desarrollado por Salix Pharma (Morrisville, CA, USA) y en la Argentina comercializada como Coloximina[®] por Quesada Farm. Como rifamicina, RXM inhibe la síntesis de ARN ribosomal, fundamentalmente en bacterias grampositivas. Es activa además sobre *E.coli* y otras especies aerobias gramnegativas, así como sobre anaerobios. RXM alcanza a la dosis total habitual de 800 mg p.o. diaria la concentración de 8000 mg/g en heces.

La concentración sérica debida a su escasa absorción es mínima lo que entraña la mayoría de sus virtudes: 1) no da lugar a efectos adversos. 2) no produce selección de determinadas especies bacterianas, ya que su acción es equilibrada entre grampositivos, negativos, anaerobios, aerobios y facultativos. 3) su mecanismo de acción no da lugar a reacción cruzada de resistencia con otros ATB.

RXM ha demostrado efectividad sin consecuencias adversas como : 1) el síndrome del colon irritable, 2) sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado 3) colitis ulcerativa, 4) encefalopatía hepática 4) síndrome de Chron moderado. Se ha postulado su empleo en diarrea del viajero pero las pruebas se efectuaron en personas que viajaron de USA a Méjico o Centro América; estos resultados no pueden extrapolarse necesariamente a un viajero de Buenos Aires a La Paz, Lima o Guadalajara (ni a la inversa) ya que este aspecto depende de los serotipos y resistencia prevalentes en el "punto a punto" o en los trayectos realizados y debe pues ser investigado. ²

Se recomienda una posología de RXM de 200 mg p.o. (1 comprimido) cada 6 horas o sea 800 mg/día. En casos complicados puede elevarse la dosis hasta 400 mg cada 8 h. No existe experiencia suficiente para establecer una dosis pediátrica en menores de 12 años. Se recomienda por precaución no administrar RXM en el embarazo o lactancia salvo que los beneficios potenciales sean superiores al riesgo fetal.

¿Qué podría preocuparnos de RXM ?

a) ¿No seleccionará enterococos vancomicina resistentes? La respuesta es ¡NO! Ya que es efectivo *in vitro* y no desequilibra la biota intestinal como metronidazol. ³ b) No existen puntos de corte para RXM de CLSI; ello no es dramático, tampoco existen para tigeciclina! Hace falta mayor experiencia clínica. Obviamente, como con otras rifamicinas, puede ocurrir selección de resistencia intratratamiento pero la acción de RXM es totalmente a nivel colónico y la diferencia entre concentración en heces y CIM es enorme por lo que no parece un aspecto relevante.

Conclusión: La experiencia con RXM es buena y la droga presenta escasas reacciones adversas. Sería deseable que los bacteriólogos dispongan de ATB con potencia valorada para evaluar la actividad *in vitro* en nuestro medio

Bibliografía

1. Finegold S M y cols. Antimicrob Agents Chemother (2009); 53: 281
2. Huang D y cols. J. Infect (2005) ; 50: 97.
3. Bridgidi P y cols. J. Chemother (2002); 14:290.

Sistema Informático de Resistencia (SIR). Período 2007

Mirta Quinteros y grupo de la Sub Comisión de Antimicrobianos (SCATM) de la Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC)*

Presentamos los datos obtenidos de dos cortes de prevalencia bimensuales (abril-mayo, octubre-noviembre) de 2007. Se estudiaron los antibacterianos (ATB) propuestos para cada grupo bacteriano por Reuniones de Consenso de SADEBAC.

Cada hospital utilizó la metodología por difusión o dilución disponible pero ateniéndose a las metodologías propuestas por CLSI y los puntos de corte sugeridos por esa institución para 2008.

Se publican los datos obtenidos por la SCATM de SADEBAC para las especies más relevantes en infecciones hospitalarias. Los resultados se expresan en **porcentajes de sensibilidad**, o sea los resultados intermedios, tratándose de pacientes hospitalarios se incluyen como resistentes. Los valores superiores al 90% son presentados en negrita. Se incluyen solamente ATB a la venta en 2006.

1- *Staphylococcus aureus* aislados de pacientes internados (global) y exclusivamente en UCI.

| Global | OXA | VAN | TEI | GEN | ERI | CLIN | RFP | MIN | CIP | TMS |
|------------|-----|------------|------------|-----|-----|------|-----------|------------|-----|-----------|
| (n=589) | 57 | 100 | 100 | 55 | 50 | 61 | 87 | 92 | 58 | 95 |
| UCI | | | | | | | | | | |
| (n=117) | 35 | 100 | 100 | 35 | 33 | 34 | 90 | 100 | 34 | 93 |

Oxa: oxacilina; VAN: vancomicina; TEI: teicoplanina; GEN: gentamicina; ERI: eritromicina; CLIN: clindamicina; RFP: rifampicina; MIN: minociclina; CIP: ciprofloxacina; TMS: cotrimoxazol.

2- Porcentajes de sensibilidad en *Staphylococcus epidermidis* de pacientes internados

| Global | OXA | VAN | TEI | GEN | ERI | RFP | MIN | TMS |
|--------|-----|------------|------------|-----|-----|-----|------------|-----|
| (n=71) | 13 | 100 | 100 | 53 | 17 | 59 | 100 | 43 |

3- *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* aislados de pacientes internados.

| E.faecalis | AMP | VAN | TEI | CIP | NIT | GEN/AC* | STR/AC* |
|------------------|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|---------|---------|
| (n=204) | 99 | 98 | 99 | 48 | 92 | 31 | 11 |
| E.faecium | | | | | | | |
| (n=43) | 6 | 49 | 49 | 5 | 30 | 77 | 71 |

AMP: ampicilina; NIT: nitrofurantoína; GEN/AC: gentamicina alta carga; STR/AC estreptomicina alta carga.

* Resistencia de alto nivel al aminoglucósido predice falta de sinergia entre éste y antibióticos beta-lactámicos y glucopéptidos.

4- Enterobacterias en pacientes internados

| | AMP | AMS | PTZ | CTN | CTX | CAZ | FEP | IMI | MER | GEN | AK | CIP | TMS |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|-----|
| <i>E.coli</i> (n=641) | 25 | 47 | 93 | 52 | 86 | 88 | 94 | 100 | 100 | 83 | 96 | 56 | 54 |
| <i>K.pneumoni</i> <i>ae</i> (n=351) | -- | 38 | 60 | 40 | 50 | 48 | 60 | 100 | 100 | 58 | 78 | 54 | 57 |
| <i>E.cloacae</i> (n=122) | -- | -- | 57 | -- | 40 | 44 | 76 | 100 | 100 | 48 | 65 | 53 | 53 |
| <i>P.mirabilis</i> (n=118) | 28 | 61 | 96 | 48 | 66 | 89 | 89 | 100 | 100 | 68 | 94 | 57 | 44 |
| Otros (n=71) | -- | -- | 85 | -- | 66 | 80 | 83 | 100 | 100 | 70 | 85 | 65 | 76 |

AMS: ampicilina + sulbactama; PTZ: piperacilina- tazobactama; CTN: cefalotina; CTX: cefotaxima; CAZ: ceftazidima; FEP: cefepima; IMI: imipenem; MER: meropenem, GEN: gentamicina; AK: amikacina; CIP: ciprofloxacina; TMS: cotrimoxazol; --: no corresponde.

5- Bacilos gramnegativos no fermentadores, global y en UCI.

| | AMS | PTZ | CAZ | FEP | IMI | MER | GEN | AK | CIP |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| <i>P.aeruginosa</i> | | | | | | | | | |
| Global (385) | -- | 64 | 75 | 82 | 84 | 72 | 58 | 70 | 52 |
| UCI (108) | -- | 71 | 63 | 79 | 86 | 81 | 52 | 70 | 51 |
| <i>Acinetobacter</i> | | | | | | | | | |
| Global (234) | 23 | 11 | 8 | 14 | 43 | 32 | 20 | 21 | 7 |
| UCI (127) | 25 | 7 | 10 | 17 | 40 | 29 | 29 | 27 | 10 |

Comentarios sobre los resultados del programa SIR, período 2007

José María Casellas, Microbiólogo

Presidente del Comité de ATB de la Asociación Panamericana de Infectología

El tratamiento de las infecciones bacterianas se basa entre otros criterios, en el comportamiento de la sensibilidad a los agentes antibacterianos (ATB) en el ámbito donde el paciente adquiere la infección, en nuestro caso, Argentina. Debe tomarse en cuenta, 1) los datos presentados implican el porcentaje total de la encuesta proporcionada por 16 laboratorios de distintas ciudades del país y pueden observarse diferencias entre ciudades y centros de salud de cada ciudad, sin embargo es de destacar que no existen diferencias de alta significancia, 2) los datos presentados corresponden exclusivamente a pacientes internados y no deben considerarse necesariamente aplicables al tratamiento de pacientes ambulatorios con infecciones

leves o moderadas y sin factor de riesgo, 3) evidentemente, la mayoría de los errores en el uso de ATB se cometen en la comunidad y carecemos de información sobre la sensibilidad a ATB proporcionados por laboratorios privados o de pacientes externos concurrentes a los múltiples centros de salud de pequeña o mínima complejidad extendidos ampliamente en nuestro medio.

Otro punto a considerarse, es que los datos presentados se refieren a porcentajes de sensibilidad. Ello es importante porque **excluye** a los aislados que presentan la llamada sensibilidad intermedia (SI) a determinados ATB. Considero que la SI **sólo** debe ser tomada en cuenta para infecciones bajas, no complicadas, no prostáticas de la vía urinaria en pacientes externos o sin factores de riesgo.

También debe considerarse que hace años que los "gurúes" de la infectología señalan que el ATB ideal para considerar como candidato para el tratamiento empírico debería presentar $\geq 90\%$ de sensibilidad. No debe olvidarse que la sensibilidad a un ATB es sólo uno de los pilares donde se apoya la elección de la droga apropiada. La farmacocinética, biodisponibilidad en

el lugar de la infección y la farmacodinamia, relación entre la sensibilidad y el modo de interacción (ATB tiempo dependiente, concentración dependiente, etc) son fundamentales. En este último aspecto debemos hacer los esfuerzos necesarios para que en la mayoría de los centros de internación se disponga del valor de la concentración inhibitoria mínima (CIM) ya que todos los parámetros farmacodinámicos se correlacionan con ese valor y no con una S, I ó R.

El aspecto de la biodisponibilidad es trascendental, ejemplos: aunque daptomicina tenga una S no se puede usar en una infección pulmonar porque se inactiva por el surfactante; aunque tigeciclina tuviera una S no se puede usar en infecciones urinarias porque no tiene eliminación renal; los aminoglucósidos no pueden usarse solos en una infección pulmonar porque el medio no les es propicio para su actividad.

Como me dijo un alumno: "Profe, quiere decir que para usar un ATB hay que pensar mucho".

Así es.

...“Tolerancia Cero” a las infecciones asociadas al cuidado de la salud, y a la desinformación de nuestra realidad microbiológica...

Javier Desse, Infectólogo



Miembro de la Comisión Uso Adecuado de Antibióticos (Soc. Arg. de Infectología) y Comité de Infectología Crítica (Soc. Arg. de Terapia Intensiva)

Es bien sabido por todos que la lucha sin cuartel contra las infecciones asociadas al cuidado de la salud es una realidad en todos los países

del mundo. El CDC hace un tiempo ha encarado una estrategia que lleva por título "tolerancia cero" para graficar los esfuerzos que han implementado – nada realmente innovador, por cierto-, y de esta manera esperar mejores resultados que redunden en una reducción –¿Cero?, ¡imposible!- de las tasas de infecciones.

Uno de los pilares de esta estrategia, sino el más importante factor a tener en cuenta, es el grado de conocimiento de la realidad microbiológica local. En esta edición de La Gaceta, nos encontramos con el reporte del SIR, que gracias a la información que de allí se desprende, podemos generar las herramientas necesarias para que cualquier estrategia que utilicemos tenga éxito: conocer nuestra realidad microbiológica es la condición –*sine qua non*-. El aluvión de comentarios que podemos desarrollar excede el espacio editorial; desde aspectos de la actividad profesional diaria, tales como: la necesidad de la educación médica continúa a los diferentes especialistas de la comunidad médica con capacidad para indicar antimicrobianos, la influencia de la industria farmacéutica, las desviaciones del trabajo específico en el caso de los colegas microbiólogos

presionados por administradores de la salud que no reconocen la importancia de su labor, etc.

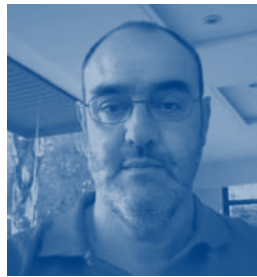
De los resultados obtenidos podemos destacar la importancia de contar con microbiología local para la toma de decisiones. Algunos datos sorprenden y otros sólo confirman sospechas. La utilidad de la rifampicina y TMS para *S. aureus* y la "inutilidad" de las quinolonas frente a las tasas de sensibilidad de los anteriores mencionados. Tratar de generar las condiciones para reportar cepas de GISA o h-GISA.

Entre los enterococos se destaca un bajo porcentaje de aislamiento de *E. faecium* y por ende VAN R. Rescatamos la utilidad de la nitrofurantoína como agente para utilizar en vía urinaria –no así las quinolonas. La utilidad de los aminoglucósidos no es la esperada y aquí podría involucrar un sesgo en el origen de las muestras relevadas (¿orinas contaminadas?). No obstante las indicaciones de estos antibióticos están siempre cuestionadas por su nefro y ototoxicidad frente a otras alternativas (Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009); 63(2):246-251). En relación a enterobacterias, la conducta a seguir es el "des-escalamiento"; nuestros colegas especialistas de las Unidades de Cuidados Críticos están cada día más comprometidos con esta conducta que obliga a dirigir la terapéutica al aislamiento microbiológico como paradigma. Y por último, una de las grandes *pesadillas* microbiológicas: los bacilos gram negativos no fermentadores (*Paeruginosa* y *Acinetobacter* spp). Ningún antimicrobiano alcanza la definición que nos permite utilizarlo como tratamiento empírico a sabiendas de una sensibilidad mayor al 90% de la microbiota que potencialmente origina el cuadro clínico que padece el paciente.

¿La clave para alcanzar un escenario más prometedor?: USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS y agregó, comenzar por el principio es tan ó más importante que discutir sobre las consecuencias y la elección de los antibióticos: no se olviden de la HIGIENE DE MANOS.....

Mario Vilaró, Bacteriólogo.

Hospital Privado de Córdoba



Para los microbiólogos la participación en los programas multicéntricos de vigilancia de resistencia a los antibacterianos es de suma importancia. En general este tipo de programas provee al laboratorio de una ayuda de gran valor: se normaliza la

forma de recolección y manejo estadístico de los datos, ayuda a conocer de manera comparativa la evolución de la resistencia de cada hospital, corrige probables errores al ser los resultados analizados y criticados por un grupo de expertos, suministra de manera permanente información actualizada sobre la aparición de nuevos fenotipos de resistencia y su manera de detectarlos, brinda herramientas eficaces para la correcta categorización de los aislados y sirve de ayuda como consulta para evacuar dudas sobre problemas puntuales.

Del mismo modo, es responsabilidad del microbiólogo canalizar los datos de manera eficiente para que puedan ser de utilidad fuera del laboratorio. El uso correcto de la información, sirve de apoyo para medidas de vigilancia epidemiológica y de uso racional de las drogas en cada institución. Teniendo información fidedigna se puede, si no prevenir, por lo menos morigerar el impacto de las infecciones hospitalarias por gérmenes multiresistentes y diseñar políticas eficientes para la prescripción de los antibióticos, tales como modificaciones en las profilaxis quirúrgicas, uso restringido de antibióticos, programas de aislamiento de pacientes portadores de gérmenes problema y métodos de búsqueda sistematizada en pacientes con factores de riesgo.

Si bien es cierto que los resultados publicados por un sistema suelen ser globales en referencia a un país o una región y, en ocasiones, muestran sólo una parte de la realidad, indican una tendencia en la evolución de un fenómeno biológico de dinámica constante como es la resistencia a los antibióticos. Sería importante que estos programas no sólo se remitan a estudiar las bacterias hospitalarias sino, también, las de la comunidad cuyo impacto ha aumentado notoriamente en los últimos años. Con la emergencia de cepas tales como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente de la comunidad, por ejemplo, cuyo mecanismo de resistencia está asociado a la presencia de importantes factores de virulencia y patogenicidad con alto impacto clínico, la necesidad de que el laboratorio disponga de métodos eficaces de detección y alerta es imprescindible y en esto, los programas multicéntricos de vigilancia aportan una gran ayuda.

Hasta ahora, la participación de laboratorios en estos programas ha sido voluntaria y representa, en muchos casos, una carga laboral extra que en muchas ocasiones los microbiólogos no pueden o no desean asumir. No obstante eso, el mantenimiento de estos programas ha sido llevado adelante con el apoyo de aquellos que sí han comprendido los beneficios de participar en ellos.

Gabriel Levy Hara . Infectólogo

Hospital Durand (BA)

1. Los porcentajes de OXA R en estafilococos coagulasa negativos son lógicos.
2. Las sensibilidades de *S.aureus* a OXA y sus diferencias entre UTI y otras salas también suenan lógicas. Verdaderamente es muy rescatable el nivel de sensibilidad que tenemos aún en rifampicina y TMS. Independientemente de tener mayor o menor sensibilidad a ciprofloxacina, éste no es un ATB que constituya una indicación primaria frente a infecciones por SAMR, salvo en asociación a otra droga y particularmente para infecciones osteoarticulares.
3. Es muy importante advertir que si bien *E.faecium* fue aislado en menor medida que *E.faecalis*, tampoco es despreciable (43/247=17.4%), y la mitad son VAN-R, correspondiendo a su codificación de *van A*. Este dato es uno de los más ilustrativos como emergente de las pobres políticas de control de infecciones que se

implementan en nuestro país.

4. Pobre actividad de ciprofloxacina, pero también de TMS frente a *E.cloacae* (me sorprendió un poco esta última, esperaba algo más).

5. La amicacina sigue siendo una herramienta fundamental para el tratamiento de infecciones severas. Los porcentajes de sensibilidad en enterobacterias que se observan son altísimos y el nivel de evidencia que hemos encontrado luego de la extensa revisión realizada para recomendar la asociación de amicacina con otros ATB (en particular beta-lactámicos) para el consenso de UTI es verdaderamente bueno, incluso para situaciones otrora discutidas como las neumonías asociadas a ARM (nivel BII). Es barata, y bien utilizada, su nefrotoxicidad es verdaderamente baja y reversible en la inmensa mayoría de los casos. Aquí sí es importante sugerir que la industria farmacéutica ha tratado de denostarla, precisamente por las características que menciono en la frase previa.

6. En relación a ceftazidima, creo que la buena sensibilidad que se muestra aquí en enterobacterias no está durando mucho... ya tenemos cada vez más resistencias....

7. *Paeruginosa*: me llama la atención la diferencia de sensibilidad entre imipenem y meropenem. Por otro lado, en lo que estoy viendo, ceftazidima y piperacilina-tazobactama se están aproximando (para abajo, lamentablemente), igualmente ya la sensibilidad a esta última en este relevamiento es menor a la que yo esperaba.

8. Siguiendo con lo anterior y en relación a muchos de estos datos, incluso *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (Abc), personalmente consideré siempre – y cada vez estoy más convencido de ello – que piperacilina-tazobactama es una droga muy riesgosa de utilizarse sin un debido control estricto (programático). No es en absoluto barata, induce resistencia – aunque venga pegada la molécula de tazonama- y a la vista están los resultados nacionales luego de relativamente pocos años de ser utilizada en forma medianamente masiva (por ejemplo, muchos hospitales de la Red del GCABA recién la tuvimos disponible ¡hace menos de doce meses!).

9. Es casi imprescindible el ensayo rutinario de colistina en BGNNF, sobre todo en Abc. Seguimos prescribiéndola a ciegas en la mayoría de los centros.

Conclusiones:

Coincido con el déficit general de formación acerca del uso racional de ATB. Si bien no me animo a catalogarlo mucho con puntajes por especialidad, hoy por hoy considero que muchos terapistas los utilizan menos racionalmente que, por ejemplo, gran parte de los cirujanos. ¿Por qué? Porque son los que más tienen acceso a la prescripción libre, al empirismo – muchas veces sin conocer la biota hospitalaria-, y porque sigue existiendo en el imaginario médico que “en la emergencia todo vale...”.

Redefinición de BLEE considerando los requisitos científicos y clínicos

Giske CG y cols. JAC (2009); 63:1-4

Un grupo calificado de investigadores, bacteriólogos e infectólogos de España, EUNA, Francia, Noruega, Reino Unido y Suecia llegaron a un acuerdo para redefinir la clasificación de BLEE considerando que por el nivel de

complejidad al que se ha llegado, su comprensión se hace inaccesible para clínicos y microbiólogos asistenciales. La nueva clasificación propuesta es la siguiente:

| Beta lactamasas adquiridas con actividad hidrolítica sobre cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (y probablemente ceftobiprole y ceftarolina) y carbapenemasas. | | | |
|--|--|--|--|
| | BLEE _A | BLEE _M | BLEE _{CARBA} |
| Clases de Beta lactamasas | BLEE de alta prevalencia CTX-M TEM-BLEE SHV-BLEE VEB PER | BLEE_{M-C} (ampC mediadas por plásmidos) CMY FOX MIR MOX DHA LAT BIL ACT ACC | BLEE_{CARBA-A} KPC GES-2,-4,-5,-6,-8 NMC SME IMI-1,-2 |
| | BLEE de baja prevalencia GES-1,-3,-7,-9 SFO-1 BES-1 BEL-1 TLA IBC CMTa | BLEE_{M-D} (grupo OXA) OXA grupo 10 OXA grupo 13 OXA grupo 2 OXA-18 OXA-45 | BLEE_{CARBA-B} IMP VIM SPM-1 GIM-1 SIM-1 AIM-1 |
| Definición operativa | Resistencia a cefalosporinas no cefamicinas y Sinergia con clavulanato | Resistencia a cefalosporinas y detección fenotípica BLEE_{M-C} ó Detección genotípica BLEE_{M-D} | Resistencia a cefalosporinas y por lo menos a un carbapenem y BLEE_{CARBA} detectado por métodos geno y/o fenotípicos |

Conclusiones: Creemos que esta clasificación simplificada ayudará a comprender las diferencias entre BLEE y colaborará a prevenir la diseminación de las mismas.

Atención Pediatras!!

Ante el incremento de infecciones por CAMRSA ha aumentado la preocupación por vigilar la transmisión horizontal en guarderías, colegios, centros deportivos, etc.

Durante años, los bacteriólogos hemos sugerido la investigación de la portación de SAMR en fosas nasales. Hoy día se ha demostrado que 25% de los portadores de *S.aureus* meticilino resistentes tienen colonización faríngea exclusiva¹. Se sugiere que se tomen siempre muestras dobles faríngea y nasal para detectar portación de SAMR o CAMRSA. Debe considerarse que los portadores de SAMR tienen de 2 a 9 veces más posibilidades de adquirir infecciones de resolución quirúrgica². Y los portadores que no desarrollan este tipo de infecciones tienen más posibilidad de sufrir bacteremias³.

José María Casellas y Alicia E. Farinati

1- Mertz D y cols. Ann Inter Med (2009); 169:172

2- Kluytmans J y cols. Clin Micr Rev (1997); 10:505

3- Werthein HF y cols. Lancet (2004); 9435:703

PREMIO A LOS RESIDENTES DE "La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica"

Nuestro propósito es alentar la publicación de trabajos producidos por personal de la Salud (médicos, microbiólogos, bioquímicos, enfermeros) que estén cursando una residencia en una institución estatal o privada.

El mejor trabajo recibirá un premio y tanto éste como los considerados en 2º y 3º lugar serán publicados en esta revista.

Las condiciones para la presentación de trabajos son las siguientes:

- 1) El trabajo deberá estar relacionado a temas de infectología y/o microbiología clínica.
- 2) Los trabajos deben ser originales, no publicados con anterioridad y pueden tratarse de casos clínicos o actualizaciones.
- 3) Todos los autores deben ser residentes de su profesión o especialidad. Ello debe ser acreditado con documentación probatoria. No se aceptará la participación de "no residentes", como jefe de servicio, etc.... El número máximo de autores por artículo es seis (6).
- 4) Los trabajos no deberán exceder la extensión de 8 páginas redactadas en "Arial 12" y a doble espacio, incluyendo título, autores, lugar de trabajo de los autores y referencias bibliográficas.
- 5) El título deberá ser lo más breve posible comprensivo de la temática y en negrita. Abajo se colocarán los

nombres y apellidos de los autores con un número como superíndice, indicando más abajo ese número como lugar de trabajo. Ej. Laura Pérez¹, Fabián Suárez¹ y Carlos Marlo²

1- Servicio de Clínica Médica, Hospital.....

2- Servicio de Infectología, Hospital....

6) El trabajo deberá tener una **Introducción** breve explicando los antecedentes del tema, luego el **Objetivo** del trabajo, en no más de tres o cuatro líneas. Posteriormente, **Materiales y Métodos** o **Pacientes y Métodos**, según corresponda. Si se mencionan productos comerciales, debe señalarse el origen (ej. Agar Mueller Hinton, (marca y origen). A continuación **Resultados**, en los cuales pueden incluirse tablas o figuras, pero que ello no supere las 8 páginas mencionadas. Luego, **Conclusiones**: breves y relacionadas exclusivamente al tema expuesto y finalmente las **Referencias Bibliográficas**.

7) La bibliografía sólo debe tener el apellido y siglas del/los nombres del primer autor y segundo (si sólo son dos autores); si son más, sólo el primer autor y cols (colaboradores). Seguidamente el nombre de la revista (con siglas internacionales), el año (entre paréntesis); volumen : primera y última página del trabajo.

Ej: Dickinson AC y cols. CID (2000); 24: 122-128

Si se trata de un trabajo presentado en un congreso :

Ej: Glenn C y cols. 48º ICAAC (2008); Abs C-23

Si se trata de un libro: Apellido y siglas del nombre de todos los autores. Título del capítulo escrito por esos autores. En: apellido y siglas de los editores del libro (Eds). Nombre del libro, edición y año. Ciudad y Editorial. Pag. Primera y última del capítulo.

Ej. Battegay M, Gust ID, Feinstone SM. Hepatitis A Virus; en Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of Infectious Diseases. 4º ed. 1995, New York, Churchill Livingstone. Pag. 1636-1656.

8) Los trabajos deberán remitirse por correo electrónico a micro.infectologiajmcasellas@gmail.com así como cualquier duda al respecto .

La fecha límite para la recepción de los mismos será a fines de octubre de 2009.

9) Los trabajos serán sometidos a un jurado conformado por 5 miembros del Comité Científico de la Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica.

10) El primer premio consistirá en una Beca completa (Inscripción, pasaje y alojamiento) para asistir al Congreso SADI 2010 o la última versión disponible del libro "Mandell. Enfermedades Infecciosas. Principios y Prácticas.", a elección del autor del trabajo ganador. En el caso de un trabajo con varios autores, se aclara que el premio será para el primer autor que encabeze el trabajo presentado, quien, si lo desea, podrá transferirlo a otro autor.

Próximos Congresos

25-28 de abril 2009

XIV Congreso Panamericano de Infectología

Campos do Jordão , San Pablo, Brasil

www.api2009.com.br

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

28-29 de mayo 2009

2º Simposio Internacional de Infecciones en Niños y Adultos Inmunocomprometidos

Centro de Eventos Club Manquehue. Vitacura, Santiago. Chile.

www.simposioinmunocomprometidos09.cl

9-13 de junio 2009

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

Bruselas, Bélgica

www.kenes.com/espид2009

11-13 de junio 2009

IX Congreso Argentino de Infectología – SADI 2009

Mar del Plata, Argentina

sadi2009@bgruppe.com

27 de junio 2009

2ª Jornada de Microbiología e Infectología NEA MINEA 2009

Organizada por la Filial NEA de AAM. Salón de Conferencias del Instituto de Cardiología de Corrientes. Corrientes.

minea2009@gmail.com; filialnea@gmail.com

12 al 15 de setiembre 2009

49º ICAAC

The Moscone Center, San Francisco, California, USA.

www.icaac.org

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/wspид-2009

24-27 de octubre 2010

XII Congreso Argentino de Microbiología

Palais Rouge, Buenos Aires, Argentina.

info@aam.org.ar

“Antes que hombres de ciencia, deberíamos ser hombres”

Albert Einstein

“Ciencia es aquella sobre la cual cabe siempre una discusión”

José Ortega y Gasset

Elea Antiinfectivos

*La línea más completa,
para volver a estar bien!*



ELEA
ANTIINFECTIVOS
Volver a estar bien!