

LOS ANTIMICROBIANOS EN LA PRÁCTICA MÉDICA.

Autor: Dr Volfredo J. Camacho Assef.

Especialista de Segundo Grado en Medicina Intensiva y Emergencias.
Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna.
Profesor Auxiliar.

INDICE.

1. LOS ANTIMICROBIANOS EN LA PRÁCTICA MEDICA.

Clasificación de las bacterias patógenas para el ser humano.
Generalidades
Sulfonamidas
Penicilinas
Cefalosporinas
Aminoglicósidos
Quinolonas
Otros betalactámicos
Carbapénicos
Antianaerobios
Antibióticos glicopeptídicos
Drogas antivirales
Antimicóticos

2. ANTIMICROBIANOS EN SITUACIONES ESPECIFICAS

Neumococcemia
Infecciones del aparato respiratorio
Endocarditis bacteriana
Estafilococemia
Sepsis y embarazo
Sepsis y ortopedia
Sepsis en el SNC

3. SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA.

Epidemiología del SRIS.
Radicales libres de oxígeno (RL).
Autacoides.
Oxido nítrico.
Inmunomodulación de la respuesta séptica.
Injuria pulmonar en la sepsis. Bases moleculares
El síndrome séptico.
Modulación de la respuesta inflamatoria; nueva perspectiva terapéutica.

4. ANEXOS

Abreviaturas
Bibliografía.

LOS ANTIMICROBIANOS EN LA PRÁCTICA MEDICA

Clasificación de las bacterias patógenas para el ser humano:

AEROBIOS

1. COCOS GRAM POSITIVOS:

CATALASA POSITIVOS:

- ? *Staphylococcus aureus*.
- ? *Staphylococcus epidermidis*.
- ? Otros *Staphylococcus coagulasa* negativos (*S. Saprophyticus*).

CATALASA NEGATIVOS:

- ? *Enterococcus faecalis*.
- ? *Enterococcus faecium*
- ? *Leuconostoc* sp.
- ? *Streptococcus agalactiae* (*Streptococcus* del grupo B)
- ? *Streptococcus bovis*.
- ? *Streptococcus pneumoniae*.
- ? *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A).
- ? *Streptococcus* del grupo viridans (*anginosus*, *mutans*).

2. COCOS GRAM NEGATIVOS:

- ? *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.
- ? *Neisseria gonorrhoeae*.
- ? *Neisseria meningitidis*.

3. BACILOS GRAM POSITIVOS:

- ? *Bacillus anthracis*.
- ? *Corynebacterium diphtheriae*.
- ? *Corynebacterium*
- ? *Erysipelothrix rhusiopathiae*.
- ? *Gardnerella vaginalis*.
- ? Microorganismos ácido-resistentes
 - Mycobacterium avium*.
 - Mycobacterium kansasii*.
 - Mycobacterium leprae*
 - Mycobacterium tuberculosis*.
- ? *Nocardia* sp.

4. BACILOS GRAM NEGATIVOS:

Enterobacterias:

- ? *Citrobacter* sp.

- ? *Enterobacter aerogenes*
- ? *Escherichia coli*.
- ? *Klebsiella sp.*
- ? *Morganella morganii*.
- ? *Proteus sp.*
- ? *Providencia rettgeri*.
- ? *Salmonella sp.*
- ? *Salmonella typhi*.
- ? *Serratia marcescens*.
- ? *Shigella sp.*
- ? *Yersinia enterocolitica*.
- ? *Yersinia pestis*.

Enterobacterias no fermentadoras:

- ? *Aeromonas hydrophila*.
- ? *Chromobacterium violaceum*
- ? *Plesiomonas shigelloides*.
- ? *Pasteurella multocida*.
- ? *Vibrio cholerae*.
- ? *Vibrio vulnificus*.

No fermentadoras, no enterobacterias:

- ? *Acinetobacter calcoaceticus*.
- ? *Acinetobacter xylosoxidans*
- ? *Eikenella corrodens*
- ? *Flavobacterium meningosepticum*.
- ? *Pseudomonas aeruginosa*
- ? *Pseudomonas sp.*

5. COCOBACILOS GRAM NEGATIVOS:

- ? *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.
- ? *Bartonella bacilliformis*.
- ? *Brucella sp.*
- ? *Bordetella sp.*
- ? *Campylobacter sp.*
- ? *Haemophilus sp.*
- ? *Haemophilus influenzae*.
- ? *Helicobacter pylori*.
- ? *Legionella sp.*
- ? *Rochalimaea sp.*
- ? Clamidas
 - Chlamydia trachomatis*.
 - Chlamydia pneumoniae*.

- Chlamydia psittaci.
- ? Riquetsias
 - Rickettsia prowazekii.
 - Rickettsia rickettsii.
- ? Mycoplasma pneumoniae.
- ? Borrelia burgdorferi.
- ? Leptospira sp.
- ? Treponema pallidum

ANAEROBIOS

1. BACILOS GRAM NEGATIVOS:

- ? Bacteroides fragilis.
- ? Bacteroides.
- ? Fusobacterium sp.
- ? Prevotella sp.

2. COCOS GRAM NEGATIVOS:

- ? Veillonella sp.

3. BACILOS GRAM POSITIVOS NO FORMADORES DE ESPORAS:

- ? Actinomyces sp.
- ? Bifidobacterium sp.
- ? Eubacterium sp.
- ? Propionibacterium sp.

4. BACILOS GRAM POSITIVOS FORMADORES DE ESPORAS:

- ? Clostridium botulinum.
- ? Clostridium perfringens.
- ? Clostridium tetani.
- ? Clostridium sp.

5. COCOS GRAM POSITIVOS:

- ? Peptostreptococcus sp.
- ? Gemella morbillorum.
- ? Peptococcus niger.

GENERALIDADES

Antibióticos, definición: sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomices), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y eventualmente pueden destruirlos. El uso común ha extendido el termino de antibiótico a agentes antibacterianos sintéticos como sulfonamidas y quinolonas.

CATEGORÍAS DE ANTIMICROBIANOS:

I. Bactericidas:

1. β -lactámicos
 - Penicilinas
 - Cefalosporinas
 - Carbapénicos
 - Monobactámicos
2. Aminoglucósidos
3. Glicopéptidos:
 - Vancomicina
 - Teicoplanina
4. Quinolonas
5. Fosfocina

II. Bacteriostáticos:

1. Sulfamidas
2. Clindamicina
3. Macrólidos
4. Tetraciclinas
5. Cloramfenicol: Para la Neisserias meningitidis y H. influenzae es bactericida.

CLASIFICACIÓN SEGÚN EL MECANISMO DE ACCIÓN:

I. Inhibición de la síntesis de la pared:

- Penicilinas
- Monobactámicos
- Carbapénicos
- Cefalosporinas
- Vancomicina
- Bacitracina
- Fosfocina
- Cicloserina
- Imidazoles

II. Daño de la permeabilidad de la membrana celular:

. Detergentes:

Polimixina

Colistina

. Unión a los esteroides de la pared celular:

Nistatina

Anfotericin B

III. Agentes que afectan la función de las subunidades ribosomales 30S o 50S e inhiben reversiblemente la síntesis de proteínas (bacteriostáticos):

Cloramfenicol

Tetraciclina

Lincomicina

Clindamicina

Eritromicina

IV. Agentes que se unen a la subunidad ribosomal 50S y alteran irreversiblemente la síntesis de proteínas (bactericidas):

Aminoglucósidos

V. Agentes que afectan la síntesis de ácidos nucleicos:

. Inhibición de la RNA polimerasa dependiente de DNA:

Rifampicina

. Inhibición de la girasa de DNA:

Quinolonas

VI. Antimetabolitos:

Sulfonamidas

VII. Análogos del ácido nucleico:

Zidovudone

Ganciclovir

Viradavine

Acyclovir

TIPOS DE RESISTENCIA BACTERIANA:

1. Natural: Locus natural permanente en el DNA bacteriano.
Ejemplo: el 100% de resistencia de la Pseudomonas a las penicilinas naturales.
2. Primaria: Locus del DNA que aparece al azar (Mutación)
3. Secundaria: Mutaciones espontáneas y selección natural
4. Transferible: Intercambio de plásmidos de resistencia

(transformación, transducción, conjugación). Grupos K.E.S. (Klebsiella, E. coli, Serratia).

SELECCIÓN DE UN AGENTE ANTIMICROBIANO:

I. Factores farmacocinéticos

El éxito de la farmacoterapia depende de alcanzar actividad bactericida en el sitio de la infección sin toxicidad significativa en el huésped. Para alcanzar este objetivo terapéutico factores farmacocinéticos y dependientes del huésped deben ser cuidadosamente evaluados.

El acceso del antibiótico al sitio de la infección depende de múltiples factores. Por ejemplo; si la infección es en el SNC, la droga debe atravesar la barrera hematoencefálica y muchos antimicrobianos polares a pH fisiológico no logran atravesarla. Los antimicrobianos que se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas poseen pobre penetración en el LCR, y bajo nivel terapéutico porque sólo la fracción libre es capaz de interactuar con las bacterias.

Existen diferentes criterios al evaluar el efecto terapéutico alcanzado por una actividad antibacteriana constante, frente a la actividad alcanzada por altas concentraciones pico seguidos de periodos subinhibitorios de actividad. La decisión está en dependencia de si la droga evaluada produce inhibición del crecimiento celular tiempo-dependiente o concentración-dependiente. La actividad de los Beta-lactámicos es fundamentalmente tiempo dependiente, mientras que la de los aminoglucósidos es concentración dependiente. Datos experimentales sugieren que los aminoglucósidos son igualmente eficaces y menos tóxicos cuando se administran a altas dosis una sola vez al día que cuando se administran con una frecuencia mayor. Está demostrado que la administración continúa de aminoglucósidos causa toxicidad innecesaria.

Debe mantenerse especial cuidado cuando se usan aminoglucósidos, vancomicina o Fluocitosina ya que estas drogas se eliminan exclusivamente por el riñón y su toxicidad es proporcional a su concentración plasmática.

En pacientes con insuficiencia hepática se debe reducir la dosis de drogas que son metabolizadas y excretadas por el hígado (eritromicina, cloramfenicol, metronidazol, clindamicina). La vida media de la rifampicina y la isoniacida se prolongan excesivamente en pacientes con insuficiencia hepática.

II. Factores dependientes del huésped:

Factores locales

La actividad de los aminoglucósidos y la vancomicina se encuentra muy reducida en focos sépticos que contienen pus, ya que los fagocitos, detritos celulares, fibrina y proteínas contenidas en el pus se unen a estos medicamentos inactivándolos. Las condiciones de anerobiosis encontradas en la cavidad de los abscesos contribuyen a la inactivación de los aminoglucósidos. La hemoglobina contenida en hematomas infectados puede unirse a penicilinas y tetraciclinas reduciendo su actividad. El pH existente en la cavidad de los abscesos e infecciones confinadas (espacio pleural, líquido cefalorraquídeo, orina) es generalmente bajo y disminuye significativamente la actividad de aminoglucósidos, eritromicina y clindamicina. Sin embargo otras drogas como clortetraciclinas, nitrofurantoína y metenamina son más activas en medio ácido. La penetración de los agentes antimicrobianos en la cavidad de los abscesos es muy reducida debido a su escasa irrigación sanguínea. Por tanto el tratamiento exitoso de los abscesos siempre requiere de su drenaje.

La probabilidad de éxito con la terapéutica antimicrobiana esta muy reducida cuando existen cuerpos extraños en el sitio de la infección. Estos factores resultan de vital importancia cuando existen prótesis vasculares, ortopédicas y marcapasos. Las prótesis son percibidas por los fagocitos como cuerpos extraños, y en su intento por fagocitarlos y destruirlos ocurre degranulación y depleción de las sustancias bactericidas intracelulares. Los microorganismos pueden además atascarse en la superficie del cuerpo extraño mediante la elaboración de un sustrato glicosilado lo cual aumenta sustancialmente su resistencia.

Los agentes infecciosos que residen dentro de las células fagocíticas (parásitos intracelulares), poseen mayor resistencia frente a la acción de los antimicrobianos. Esto constituye un problema en infecciones por Salmonella, Brucella, Toxoplasma, Listeria y M tuberculosis. La rifampicina y las fluoroquinolonas penetran bien en el interior de las células y son muy efectivas para erradicar los microbios intraleucocitarios.

COMBINACIÓN DE ANTIBIÓTICO (INDICACIONES):

1. Sepsis grave cuando se desconoce el agente causal. Tan pronto se obtengan los resultados de los estudios microbiológicos deben seleccionarse drogas con la mayor actividad selectiva y los menores efectos adversos.
2. Infecciones polimicrobianas. Algunas infecciones son causadas por dos o más microorganismos, como las infecciones intrabdominales.

hepáticas, abscesos cerebrales y algunas infecciones genitourinarias. Una combinación racional comprende el uso de un aminoglucósido activo frente a Enterobacteriaceae más metronidazol o clindamicina, activos contra microorganismos anaerobios incluyendo *B. fragilis*. Estas combinaciones pueden ser sustituidas con éxito por algunos de los más modernos betalactámicos unidos a inhibidores de las betalactamasas, (cefotetan, ceftizoxime, ticarcilina- ácido clavulánico, imipenem-cilastatina).

3. Sinergismo cuando se sospecha o conoce el germen de alta resistencia. In vitro la monoterapia con penicilina resulta bacteriostática frente a *E. faecalis*, mientras que una combinación de penicilina más gentamicina resulta bactericida. Existen frecuentes recaídas en el tratamiento de la endocarditis por pneumococcus cuando se emplea penicilina solamente, la terapéutica resulta generalmente exitosa cuando se adiciona gentamicina:
 - ? Se recomiendan combinaciones de antibióticos sinérgicos para la terapéutica frente a *Pseudomonas aeruginosa*, resultando muy eficaz la asociación de una penicilina antipseudomónica más un aminoglucósido.
 - ? La combinación fija de trimethoprim más sulfametoxazol es muy efectiva en el tratamiento de las infecciones urinarias recurrentes, neumonía por *Pneumocystis carinii*, fiebre tifoidea, shigelosis y ciertas infecciones por *Haemophilus influenzae* ampicillín resistente.
 - ? En la meningitis por *Cryptococcus* la combinación de flucytosina más anfotericin B por 6 semanas resulta tan efectiva como altas dosis de anfotericina por 10 semanas con menor toxicidad renal.
4. Prevención de la emergencia de microorganismos resistentes. Este enfoque está plenamente justificado en el tratamiento de la tuberculosis.
5. Para reducir dosis y toxicidad. Ej: Imipenem (Thienamicina y Cilastatina).
6. Pacientes inmunodeprimidos.

INTERACCIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Efecto aditivo

Cuando se utilizan dos medicamentos generalmente de la misma familia y esta asociación posee una actividad semejante a la suma de ambos antibióticos por separados.

Ejemplo: Penicilina G más Penicilina antipseudomónica.

Efecto sinérgico

El espectro antimicrobiano de la combinación es muy superior al uso de cada uno de los antibióticos cuando se usan por separado.

- ? Antibióticos que actúan a diferentes niveles, Ejemplo: Penicilinas más Aminoglucósidos.
- ? Combinación de betalactámicos con inhibidores de las betalactamasas (sulbactam, ácido clavulánico, tazobactam)
- ? Inhibición secuencial de una misma vía metabólica, Ejemplo (Trimethoprim-Sulfametoxazol).
- ? La rifampicina es una excepción a esta regla general, aunque es un antibiótico bactericida, la rifampicina también inhibe la síntesis proteica y produce efectos antagónicos o aditivos cuando se combina con otros antibióticos bactericidas.

Efecto antagónico

Combinación de bacteriostáticos con bactericidas.

Ejemplo: Tetraciclinas, eritromicinas, y cloramfenicol frecuentemente antagonizan la acción de beta lactámicos, vancomicina y aminoglucósidos.

Tolerancia:

- ? Es un fenómeno que se observa en bacterias de crecimiento lento.
- ? No hay cambios en la concentración mínima inhibitoria.
- ? Se recomienda (cuando se presenta) alargar el tiempo del tratamiento y no aumentar la dosis de los antimicrobianos indicados.

Ejemplo: Tratamiento de la TB y Endocarditis bacteriana.

Efecto postantibiótico:

Tiempo que tardan en proliferar los gérmenes en el organismo después de exponerlo al antibiótico. Durante este período los microorganismos son más sensibles a la acción de los leucocitos.

Concentración inhibitoria mínima:

Es la concentración mínima que debe alcanzar el antibiótico en sangre para inhibir el crecimiento bacteriano (0.05 mcg/ml).

Concentración bactericida mínima: Es la concentración mínima que debe alcanzar el antibiótico en sangre para matar la bacteria.(1.2 Mcg/ml).

Desventajas de las combinaciones de agentes antimicrobianos.

1. Aumento de la toxicidad medicamentosa.
2. Aumento considerable de los costos.
3. Posibilidad de establecer una selección innecesaria y de efectividad no demostrada.
4. Posibilidad de seleccionar una asociación antagónica.

LOS ANTIBIÓTICOS COMO PROFILAXIS DE LAS INFECCIONES.

Los estudios clínicos han demostrado que existen situaciones clínicas en las cuales la quimioprofilaxis resulta altamente efectiva y otras en que resulta ineficaz y potencialmente deletérea. De forma general un antibiótico no tóxico y efectivo es utilizado de forma simple, para prevenirla infección por microorganismos específicos o erradicar la infección inmediatamente después que se ha establecido, este enfoque resulta frecuentemente satisfactorio. Por otro lado cuando el objetivo de la quimioprofilaxis es prevenir la colonización o la infección por algunos o todos los microorganismos presentes en el ambiente, la profilaxis resulta inefectiva. Además, la flora normal de los pacientes juega un role protagónico en la defensa y prevención de colonización o infección por organismos patógenos. La quimioprofilaxis puede destruir estas defensas y resultar muy perjudicial (Sanders y Sanders, 1990).

Son ejemplos satisfactorios de esta práctica el uso de penicilina G, para prevenir la infección por *Streptococcus* del grupo A, o el uso intermitente de trimetoprim-sulfamethoxazol las infecciones urinarias recurrentes causadas por *E. Coli*.

Está justificado el uso de la quimioprofilaxis para prevenir la endocarditis en pacientes con lesiones estructurales del corazón, sometidos a procedimientos invasivos. Los *Streptococcus* de la boca, los *enterococcus* de los tractos gastrointestinal o genitourinario, y los *staphylococcus* de la piel son propensos a producir endocarditis y la quimioprofilaxis dirigida directamente contra estos organismos está plenamente justificada. La quimioprofilaxis siempre debe utilizarse inmediatamente antes del proceder quirúrgico, ya que está plenamente demostrado que el uso prolongado de los antibióticos puede conducir a la colonización por gérmenes resistentes. Estudios bien controlados han puesto en evidencia, que la profilaxis con agentes antimicrobianos resulta efectiva en pacientes sometidos a cirugía de estómago, páncreas e intestinos.

Factores que determinan el éxito de la quimioprofilaxis:

1. El mayor nivel de quimioterapia debe alcanzarse en el momento del cierre de la herida quirúrgica.

2. El antibiótico debe de ser activo contra el organismo contaminante más probable, y no contra todas las cepas patógenas capaces de producir infección. Este aspecto justifica el amplio uso de las cefalosporinas de primera generación.
3. Hay evidencias de que el uso continuo de antibióticos usados como profilaxis después del proceder quirúrgico no ofrece utilidades adicionales y resulta potencialmente muy peligroso. Está demostrado que el uso de quimioprofilaxis 24 horas después de realizado el proceder quirúrgico propicia la aparición de una flora más resistente y superinfecciones. Constituyen desventajas adicionales el riesgo de toxicidad y el aumento de los costos.

SULFONAMIDAS

INTRODUCCIÓN:

Las Sulfonamidas han sido utilizadas primariamente, para las infecciones del tracto urinario. En combinación con trimethoprim, también se utilizan para el tratamiento de otitis, bronquitis, sinusitis y neumonías por *Pneumocystis carinii*. La emergencia de gérmenes resistentes ha limitado su utilización en otros procesos infecciosos.

Methenamina, sigue siendo un antiséptico urinario de gran valor, en el tratamiento supresivo de las infecciones crónicas del tracto urinario.

SULFONAMIDAS

Las Sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos efectivos empleados de forma sistémica para la prevención y cura de las infecciones bacterianas en los seres humanos. Su descubrimiento y rápida divulgación, produjeron una caída en la morbimortalidad atribuida a enfermedades infecciosas. Con el descubrimiento de la Penicilina y los nuevos agentes antimicrobianos han disminuido considerablemente sus aplicaciones y actualmente ocupan un pequeño lugar dentro del arsenal terapéutico contra las infecciones.

El descubrimiento en la década del 70, del Sulfamethoxazole y sus efectos sinérgicos cuando se asocia a Trimethoprim, ha incrementado el uso de las Sulfonamidas en el tratamiento de infecciones microbianas específicas.

Características químicas: El término sulfonamida ha sido utilizado como nombre genérico para designar los derivados del para-aminobenzenesulfonamida (sulfanilamida); la mayoría de ellas son relativamente insolubles en agua, siendo muy soluble su sal sódica. El grupo SO_2NH_2 no es esencial para su actividad antimicrobiana, que depende del grupo sulfur, unido directamente a un anillo de benceno.

Actividad terapéutica

Inicialmente, las Sulfonamidas eran muy activas contra una amplia gamma de bacterias Gram-positivos y gramnegativas. Aunque la aparición de cepas resistentes se ha vuelto cada vez más común y su utilidad ha disminuido considerablemente.

En términos generales las sulfonamidas ejercen solo un efecto bacteriostático y los mecanismos de defensa humoral y celular son esenciales para la erradicación final de la infección.

Espectro antibacteriano

In vitro, entre los microorganismos usualmente susceptibles se encuentran, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *H. ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calimmatobacterium granulomatis* y *Chlamydia trachomatis*. La Concentración Inhibitoria Mínima (MIC) varía en un rango de desde 0.1 mcg/ml para *C. trachomatis* hasta 4 a 64 mcg/ml, para *Escherichia coli*. las concentraciones plasmáticas pico, alcanzadas in vivo fluctúan aproximadamente entre 100 a 200 mcg/ml.

Durante muchos años las Sulfonamidas fueron empleadas con éxito en las infecciones por meningococcus, en la actualidad, los serogrupos B y C, son resistentes en los Estados Unidos. Una situación similar prevalece con relación a *Shigella*, y *E. coli*, donde las Sulfonamidas fueron empleadas de forma exitosa durante mucho tiempo.

Mecanismo de Acción

Las Sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido para-aminobenzoico (PABA) y por tanto impiden su utilización en la síntesis de ácido fólico. De forma más específica, las Sulfonamidas son inhibidores competitivos de la dihidropteroato sintetasa, enzimas bacterianas responsables de la incorporación del PABA en el ácido dihidropteroico, precursor inmediato del ácido fólico.

Los organismos más susceptibles son aquellos que sintetizan en mayor escala su propio ácido fólico. No son susceptibles las bacterias capaces de utilizar folatos preformados. La bacteriostasis inducida por sulfonamidas es contrarrestada competitivamente por PABA.

Sinergismo de las Sulfonamidas.

Uno de los agentes que ejercen mayor efecto sinérgico cuando se utilizan simultáneamente con las Sulfonamidas, es el trimethoprim. Este agente es un potente inhibidor competitivo y selectivo de la dihidrofolato reductasa microbiana. Enzima que reduce el dihidrofolato a tetrahydrofolato. La administración simultánea de Sulfonamida y trimethoprim produce un doble bloqueo secuencial en la vía metabólica utilizada por los microorganismos en la síntesis de tetrahydrofolato a partir de sus precursores moleculares.

Resistencia bacteriana adquirida.

Se origina por dos mecanismos fundamentales: mutación espontánea y selección natural, o por transferencia de plasmido de resistencia. Este tipo de resistencia cuando se desarrolla generalmente es persistente e irreversible, particularmente cuando se produce en vivo. La resistencia adquirida por las Sulfonamidas no produce resistencia cruzada con otros agentes antibacterianos. En vivo, la resistencia adquirida, tiene escaso o nulo efecto, sobre la virulencia o las características antigénicas de los microorganismos.

La resistencia a la Sulfonamida es consecuencia de una alteración en la constitución enzimática de la bacteria, esta alteración puede estar caracterizada por:

1. Alteración en la enzima que utiliza PABA, dihidropteroato sintetasa.
2. Incremento en la capacidad de destruir o inactivar la droga.
3. Una vía metabólica alternativa para la síntesis de metabolitos esenciales.
4. Un incremento en la producción de metabolitos esenciales o antagonistas de la droga.

Esta última posibilidad, ha recibido la mayor atención. Por ejemplo, algunos *Staphylococcus* sulfamidaresistentes, pueden sintetizar varias veces más PABA, que otros *Staphylococcus* sulfamidasesensibles. Sin embargo, una producción incrementada de PABA, no es un hallazgo constante, entre las bacterias sulfamidaresistentes y las mutaciones resistentes pueden poseer enzimas para la síntesis de folatos, no inhibibles por las Sulfonamidas.

Características farmacocinéticas

Estas drogas son rápidamente absorbidas en el tracto gastrointestinal, con excepción de las especialmente designadas para su efecto local en el intestino. Aproximadamente entre el 70 al 100%, de la dosis oral es absorbida, apareciendo en la orina 30 minutos después.

Los niveles plasmáticos picos se alcanzan entre las 2 y las 6 horas, en dependencia del tipo de droga. El intestino delgado es el sitio de mayor nivel de absorción, aunque parte de la droga también es absorbida desde el estómago. La absorción desde otros sitios como vagina, tracto respiratorio, abrasiones de la piel, es variable y poco relevante, aunque quizás pueda explicar algunos fenómenos de toxicidad y sensibilización atribuidos a la droga. Todas las Sulfonamidas se unen en grado variable a las proteínas plasmáticas, particularmente la albúmina.

Las Sulfonamidas se distribuyen ampliamente a través de todo el organismo. La fracción difusible de sulfadiazina se distribuye uniformemente, a través del agua corporal total, mientras que el sulfisoxazole es mayormente confinado al espacio extracelular.

Las Sulfonamidas penetran ampliamente en el espacio pleural, sinovial y ocular. Después de su administración sistémica a dosis adecuadas, sulfadiazina y sulfisoxazole alcanzan concentraciones en LCR, que resultan efectiva. Las concentraciones varían entre el 10 y el 80% de las plasmáticas. Aunque debido a la emergencia de microorganismos sulfamida-resistente, son utilizadas raramente en el tratamiento de las meningoencefalitis bacteriana.

Las Sulfonamidas, atraviesan la placenta y alcanzan la circulación fetal. Las concentraciones obtenidas en los líquidos fetales, son lo suficientemente altas para producir tanto, efectos terapéuticos, como tóxicos. Las Sulfonamidas son acetiladas por el hígado, el mayor metabolito resultante, es el N4-acetil Sulfonamida, el cual carece de actividad antimicrobiana, pero resulta potencialmente tóxico.

Las Sulfonamidas se eliminan en parte sin metabolizar, y en parte como productos metabólicos. Ambas formas se excretan por la orina, por lo que la vida media de las Sulfonamidas en el organismo resulta dependiente de la función renal. Las Sulfonamidas más antiguas pueden precipitar en forma de cristales en orinas ácidas, donde resultan insolubles. Estos cristales pueden causar obstrucción urinaria. Tan solo una pequeña proporción es eliminada por la bilis, heces, leche y otras secreciones.

Clasificación

Sobre la base de la velocidad de absorción y excreción, las Sulfonamidas pueden ser clasificadas en cuatro grupos:

1. Agentes de rápida absorción y excreción, como sulfisoxazole y sulfadiazina.
2. Agentes de muy escasa absorción cuando se administran por vía oral, resultando activos sólo en la luz intestinal, como sulfasalazine.
3. Sulfonamidas empleadas principalmente para uso tópico, como sulfacetamida, mafenida y sulfadiazina de plata.
4. Sulfonamidas de acción prolongada, de rápida absorción, pero muy lenta excreción, como sulfadoxine.

Clasificación de las Sulfonamidas.

Clasificación	Sulfonamida	Vida media en horas.
Rápida absorción y Excreción.	Sulfisoxazole	5-6
	Sulfamethoxazole	11
	Sulfadiazine	10
Pobre absorción, Activas en la luz intestinal.	Sulfasalazine	-
Uso tópico.	Sulfacetamida	-
	Sulfadiazine de plata	-
Acción prolongada.	Sulfadoxine	100-230

Sulfonamidas de rápida absorción y eliminación.

Sulfisoxazole:

Los primeros estudios demostraron que el Sulfisoxazole era rápidamente absorbido y eliminado por los riñones, su concentración urinaria, excede a la plasmática y resulta bactericida. Su concentración en LCR, es aproximadamente la tercera parte de la plasmática.

La dosis recomendada en niño, es de 150 mg/kg, la mitad de forma inicial y el resto repartido cada 4 a 6 horas, (sin exceder de 6 gramos en 24 horas).

La dosis oral en los adultos, es de 2 a 4 gramos inicialmente, seguido de 4 a 8 gramos diarios, repartidos cada 4 a 6 horas.

Se comercializa en combinación con Phenazopyridine, con el nombre de Azo Gastrisin, (Sulfisoxazole 500 mg, Phenazopyridine 50 mg), como antiséptico y analgésico del tracto urinario. También se expende, en combinación con etilsuccinato de Eritromicina, como Pediazole o Eryzole para uso en niños con otitis media.

Menos del 1% de los pacientes que reciben Sulfisoxazole sufren reacciones tóxicas serias. Debido a su gran solubilidad en orina, produce menos cristaluria y hematuria en comparación con Sulfadiazine y Sulfisoxazole. A pesar de ello, los pacientes deben ser alertados e indicarles tomar mucho líquido, mientras permanezcan bajo tratamiento. Al igual que otras Sulfonamidas, puede producir reacciones de hipersensibilidad, potencialmente fatales.

Sulfamethoxazole: (Gantanol);

Es un congénere cercano, del Sulfisoxazole, aunque su rango de absorción entérica y excreción renal es menor. Se administra de forma oral, para las

infecciones del tracto urinario y urogenital. La dosis inicial en niños es de 50 a 60 mg/kg, seguido de 25 a 30 mg/kg, cada 12 horas. La dosis inicial en adultos es de 2 gramos, seguido de 1 gramo cada 12 horas.

Las indicaciones clínicas del Sulfamethoxazole, son las mismas del Sulfisoxazole. De igual forma se comercializa en combinación con Phenazopyridine y trimethoprim.

Sulfadiazine:

Administrado de forma oral, se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas pico entre 3 a 6 horas. Aproximadamente el 25% de la droga se une a las proteínas plasmáticas. Se alcanzan concentraciones terapéuticas en LCR, en las primeras cuatro horas posteriores a su administración oral. La administración de alcalinos acelera considerablemente el aclaramiento plasmático de Sulfadiazine.

Se recomienda una ingestión de líquido capaz de garantizar una diuresis superior a 1200 ml/24 horas con el fin de disminuir el riesgo de cristaluria.

Sulfamethizole:

Se elimina de forma acelerada, por tanto sus concentraciones plasmáticas son muy bajas después de su administración en dosis convencionales. Se utiliza únicamente, en el tratamiento de infecciones del tracto urinario.

Sulfonamidas de escasa absorción:

Sulfasalazine:

Se absorbe muy pobremente por el tracto gastrointestinal. Se utiliza en el tratamiento de la colitis ulcerativa, la enteritis regional y otras colitis granulomatosas. La Sulfasalazine es desdoblada por las bacterias gastrointestinales en Sulfapyridine, (el cual es absorbido y posteriormente excretado por los riñones) y 5-aminosalicilato, que alcanza elevadas concentraciones en las heces fecales, y resulta un efectivo agente antiinflamatorio. La Sulfapyridine absorbida, es responsable de las reacciones tóxicas del medicamento, las cuales incluyen, anemia hemolítica en pacientes con déficit en glucosa 6 fosfato-deshidrogenasa y agranulocitosis. Se presentan náuseas, fiebre, artralgias, y rash, en el 20% de los pacientes tratados con esta droga. La dosis habitual inicial es de 4 gramos, seguidos de 500 mg cada 6 horas. No hay evidencias de que este medicamento altere la flora microbiana intestinal en los pacientes tratados.

Sulfonamidas de uso tópico.

Sulfacetamida:

Su solubilidad acuosa (1:140), es 90 veces superior a la Sulfadiazine. Soluciones de su sal sódica, son ampliamente empleadas en el manejo de las infecciones oftálmicas, su uso tópico con otros propósitos está poco difundido, ya que carece de eficacia y presenta riesgo elevado de producir sensibilización. La droga penetra en los líquidos y tejidos oculares en grandes concentraciones.

Sulfadiazine de plata:

Esta droga resulta muy activa e inhibe in vitro el crecimiento de casi todos los hongos y bacterias, incluyendo aquellos resistentes a otras Sulfas. Se utiliza tópicamente para disminuir la colonización bacteriana y la incidencia de infección en grandes quemaduras. No debe utilizarse en el tratamiento de infecciones profundas ya establecidas. La plata es liberada lentamente de la preparación alcanzando concentraciones que resultan selectivamente tóxicas para los microorganismos. Las reacciones adversas son infrecuentes y consisten en prurito local, y sensación de quemadura. Muchas autoridades consideran este fármaco la mejor opción en la prevención de infecciones en el quemado.

Mafenida:

Es muy efectiva para prevenir la colonización de las quemaduras por una amplia variedad de bacterias Gram positivos y Gram negativas. Al igual que la Sulfadiazine de plata, no debe utilizarse en el tratamiento de infecciones profundas ya establecidas. En ocasiones pueden presentarse superinfecciones por Candida. La crema suele aplicarse una o dos veces al día. La limpieza y debridamiento de la quemadura debe practicarse antes de cada aplicación. El tratamiento se mantiene hasta que sea posible realizar los injertos. La droga se absorbe significativamente a partir de los puntos de aplicación, la droga y sus metabolitos son inhibidores potentes de la anhidrasa carbónica y producen una significativa alcalinización de la orina. Puede producirse por tanto acidosis metabólica importante con su uso.

Sulfonamidas de acción prolongada.

Sulfadoxine:

Es una Sulfonamida con una vida media entre 7 y 9 días. Se utiliza en combinación con Pirimetamina, en el tratamiento y profilaxis de la malaria causada por *Plasmodium falciparum* resistentes a la Mefloquina. Puede producir reacciones fatales incluyendo el Síndrome de Stevens-Johnson por lo cual sólo se justifica su uso en el tratamiento y prevención de la malaria altamente resistente.

Efectos adversos con el uso de Sulfonamidas.

Los efectos adversos a las Sulfonamidas son numerosos y variados, y alcanzan un 5% como promedio.

Alteraciones urinarias: Aunque el riesgo de cristaluria fue relativamente alto con las más antiguas y menos solubles Sulfonamidas, su incidencia es muy baja con los compuestos más solubles como Sulfisoxazole. Su incidencia aumenta en los pacientes deshidratados, por lo cual se indica un aporte de líquidos abundantes durante su uso, también puede indicarse alcalinizar ligeramente la orina, con lo cual aumenta significativamente la solubilidad de las Sulfas.

Alteraciones de la hematopoyesis: Se han descrito anemia hemolítica aguda, en ocasiones relacionadas con sensibilización y en otras con deficiencia en glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Se presenta agranulocitosis en el 0.1% de los pacientes que han recibido Sulfadiazine, generalmente reversible en el curso de meses o semanas. También puede presentarse anemia aplásica, la supresión medular completa es excepcional.

Reacciones de hipersensibilidad: pueden presentarse todo tipo de rash (morbiliforme, escarlatiniforme, urticariano, erisipeloide, penfigoide y petequial). Eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, y fotosensibilidad. Pueden presentarse simultáneamente fiebre, malestar y prurito. La frecuencia de manifestaciones alérgicas, oscila en un 2%, pero es mucho mayor en pacientes con SIDA. Puede presentarse fiebre medicamentosa en el 3% de los pacientes.

Otras reacciones tóxicas: ocurre necrosis hepática focal en el 0.1% de los pacientes. Anorexia, náuseas y vómitos en el 2% (probablemente de origen focal).

Las Sulfonamidas no deben administrarse a mujeres embarazadas, estas drogas atraviesan la placenta y se secretan con la leche materna.

Interacciones medicamentosas: Las Sulfonamidas inhiben el metabolismo de sulfonilureas y hidantoinas, potenciando sus efectos.

Indicaciones terapéuticas.

El uso de Sulfonamidas se ha visto muy limitado con el surgimiento de nuevas drogas más activas, y potencialmente menos tóxicas. El surgimiento de resistencia bacteriana es otra limitante para su uso. La combinación de trimethoprim-sulfamethoxazol sigue manteniendo sus indicaciones terapéuticas.

Principales indicaciones:

1. Infecciones del tracto urinario.
2. Nocardiosis. Las Sulfonamidas se administra en dosis de 6 a 8 gramos, durante meses.
3. Toxoplasmosis. La combinación de Sulfonamida y Pirimetamina, sigue siendo el tratamiento de elección.
4. Profilaxis de la fiebre reumática. Constituyen una importante alternativa terapéutica en pacientes alérgicos a la penicilina.

TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOL.

La introducción de trimethoprim en combinación con Sulfamethoxazole, constituyó un importante paso al desarrollo de mayor efectividad clínica de los agentes antimicrobianos. Las dos drogas actúan de forma secuencial, en dos pasos de la misma vía metabólica de las bacterias, constituyendo un ejemplo clásico del sinergismo antibacteriano.

Espectro antibacteriano.

El espectro antibacteriano del trimethoprim es similar al del Sulfamethoxazole, aunque este compuesto resulta de 20 a 100 veces más potente. La mayoría de los microorganismos Gram positivos y Gram negativos son sensibles al trimethoprim, aunque puede desarrollarse resistencia rápida, cuando la droga es utilizada como monoterapia. Generalmente resultan resistente, *Pseudomona aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* y *Enterococcus*. Existen considerables variaciones geográficas en la sensibilidad de las *Enterobacteriaceae* debido a la transmisión de resistencia mediada por plásmidos y transposonas.

Chlamydia diphtheriae y *N. meningitidis* resultan muy susceptibles a Trimethoprim-sulfamethoxazol. La mayor parte de los *Streptococcus*

pneumoniae resultan susceptibles, aunque está emergiendo gran resistencia. Del 50 al 90% de las cepas de Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes y viridans, E. coli, Proteus mirabilis, P. morganii, P. rettgeri, Enterobacter, Salmonella, Shigella, P. pseudomallei, Serratia y especies de Alcaligenes resultan inhibidas. También especies de Klebsiella, Brucella abortus, Pasteurella haemolytica, Yersinia pseudotuberculosis, Y. enterocolitica, y N. asteroides y Staphylococcus aureus Meticillin resistente resultan moderadamente sensibles. El efecto sinérgico de esta preparación se mantiene aún frente a cepas resistentes a Trimethoprim o Sulfamethoxazole aisladamente. Aunque el grado máximo de sinergismo ocurre cuando en microorganismo resulta sensible a ambos componentes.

Mecanismo de acción:

La actividad antimicrobiana de la combinación de Trimethoprim-sulfamethoxazol resulta de su acción sobre dos pasos secuenciales de la síntesis enzimática del ácido tetrahidrofólico. La Sulfonamida inhibe la incorporación del PABA en la molécula de ácido fólico y el trimethoprim previene la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato. Las células de los mamíferos utilizan folatos preformados obtenidos de la dieta y son incapaces de sintetizarlos. Además el Trimethoprim es un potente inhibidor selectivo de la hidrofolato reductasa.

Resistencia bacteriana:

La aparición de resistencia es mucho menor para la combinación, que para cada producto de forma aislada. Esto resulta lógico debido a que los microorganismos que han adquirido resistencia para uno de los compuestos, pueden seguir siendo sensibles al otro. La resistencia al Trimethoprim, puede aparecer por mutaciones. La resistencia de las micobacterias frecuentemente se asocia de plásmidos que codifican formas de dihidroreductasa alterando la resistencia del Staphylococcus aureus al trimethoprim parece determinada más por los genes de los cromosomas, que por plásmidos de resistencia.

Absorción, distribución y excreción:

Después de su administración oral, Trimethoprim se absorbe más rápidamente que Sulfamethoxazole y la vida media de la combinación oscila entre 10 y 11 horas. Trimethoprim se distribuye y concentra rápidamente en los tejidos y su volumen de distribución es 9 veces superior al Sulfamethoxazole. La droga penetra sin dificultad en el LCR, y se

concentra en el esputo y bilis. Cerca del 60% del Trimethoprim administrado y del 25 al 50% del Sulfamethoxazole se excretan por la orina en las primeras 24 horas. Su excreción se reduce considerablemente en los pacientes con uremia.

Efectos indeseables:

No existen evidencias de que el Trimethoprim-sulfamethoxazole induzca deficiencia de ácido fólico en humanos cuando se administra a dosis farmacológicas adecuadas. En pacientes mal nutridos puede precipitarse anemia megaloblástica, leucopenia y trombocitopenia.

Cerca del 75% de las reacciones indeseables se presentan en la piel y resultan esencialmente iguales que las presentadas con el uso de las Sulfonamidas. Dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, y necrosis tóxicas resultan infrecuentes y ocurren fundamentalmente en ancianos.

Las principales manifestaciones intestinales incluyen náuseas y vómitos, las diarreas son raras, también pueden presentarse glositis y estomatitis. También puede presentarse ictericia moderada.

Las manifestaciones sobre el SNC, incluyen cefalea, depresión y alucinaciones.

Se han descrito alteraciones hematológicas como anemia (aplásica, hemolítica y macrocítica). Alteraciones de la coagulación. granulocitopenia, púrpura de Schonlein-Henoch, y sulfometaglobinemia.

Si existe insuficiencia renal, pueden agravarse con su uso.

Usos terapéuticos:

Infecciones del tracto urinario: El tratamiento con la combinación de Trimethoprim-Sulfametoxazol resulta muy efectivo, aún en pacientes resistentes al tratamiento con sulfas aisladas. Esta combinación resulta también eficaz en las infecciones urinarias crónicas y recurrentes. Pequeñas dosis una sola vez al día, o dosis completa dos veces por semana reducen el número de infecciones urinarias recurrentes en las mujeres, este efecto puede estar relacionado con la concentración del medicamento a dosis terapéutica en las secreciones vaginales. Esta combinación se concentra en

las secreciones prostáticas, y resulta muy útil en el tratamiento de las prostatitis bacterianas.

Infecciones bacterianas del tracto respiratorio: Resulta muy efectivo en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, y en las infecciones respiratorias cuando el microorganismo involucrado resulta *H. influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*. No resulta efectivo en el tratamiento de la faringitis por *Streptococcus*.

Infecciones gastrointestinales: resulta una alternativa terapéutica a las Quinolonas en el tratamiento de la Shigelosis. Se considera una droga de segunda línea (se prefieren Ceftriaxone y Fluoroquinolonas), en el tratamiento de la fiebre tifoidea.

Resulta efectivo en los portadores asintomáticos de *S. typhi*, el esquema terapéutico más difundido comprende la administración de 800 mg de Sulfamethoxazole más 160 mg de trimethoprim, dos veces al día durante tres meses. Resulta muy útil en el tratamiento de las disenterias agudas por *E. coli*.

Infección por *Pneumocystis carinii*: dosis terapéuticas elevadas (trimethoprim 20 mg/kg/día, Sulfamethoxazole 100 mg/kg/día repartidos en tres o cuatro dosis), resultan muy efectivas en el tratamiento de esta severa infección en pacientes con SIDA. Esta combinación resulta más efectiva que la Pentamidina. En pacientes muy hipoxémicos se asocian esteroides al inicio del tratamiento. Profilaxis con 800 mg de Sulfamethoxazole más 160 mg de trimethoprim, diario o tres veces a la semana ha resultado efectivo en la prevención de la neumonía por *Pneumocystis carinii* en pacientes con SIDA. Las reacciones adversas más comunes con este régimen incluyen fiebre, leucopenia y hepatitis.

Profilaxis en pacientes neutropénicos: se ha demostrado protección significativa de la sepsis por bacterias Gram negativas cuando se administra 800 mg de Sulfamethoxazole más 160 mg de trimethoprim dos veces al día en pacientes neutropénicos severos. Aunque la emergencia de hongos y la aparición de resistencia limitan seriamente su uso.

Otras indicaciones: esta combinación constituye una alternativa terapéutica en el tratamiento de las infecciones por *Nocardia* y *Brucella* (aunque esta última entidad, se trata de forma más satisfactoria con una combinación de Docycycline más Estreptomina o Gentamicina).

Agentes analgésicos y anestésicos en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario:

Introducción: los antisépticos urinarios inhiben el crecimiento de muchas bacterias, ellos no son utilizados en el tratamiento de infecciones sistémicas, por que no alcanzan concentraciones efectivas en plasma. Son concentrados de forma activa por los túbulis renales y esto justifica su uso. También alcanzan concentraciones efectivas en pelvis renal y vejiga.

Methenamina: es una hexamethileneamina, que se descompone en agua para formar formaldehído, el cual constituye el principio activo de este medicamento y amoniaco. La actividad del formaldehído se hace más manifiesta al acidificar la orina.

Actividad antimicrobiana: Casi todas las bacterias son sensibles al formaldehído libre a concentración de 20 mcg/ml. Los microorganismos capaces de desdoblar la urea, como muchas especies de Proteus, tienden a aumentar el pH urinario, y por tanto inhiben la concentración de formaldehído. Las bacterias son incapaces de desarrollar resistencia al formaldehído.

Farmacocinética y toxicidad:

La Methenamina se absorbe de forma oral, pero del 10 al 30% se descompone por los ácidos gástricos a menos que la droga se proteja con una cubierta entérica. Debido a que producen amonio, su uso está contraindicado en la insuficiencia hepática. Cuando el pH urinario es de 6, y el volumen superior a 1500ml en 24 horas, una dosis diaria de 2 gramos, alcanza concentraciones de 18 a 60 mcg/ml de formaldehído, que resulta muy superior a la Concentración Inhibitoria Mínima (MIC), de la mayoría de los patógenos urinarios. El pH urinario bajo, resulta bacteriostático, y por tanto la acidificación de la orina proporciona doble beneficio, con tal fin se ha utilizado el ácido mandélico y el ácido hipúrico.

Se produce marcada intolerancia gástrica con dosis superiores a 500 mg cuatro veces al día, aún con tabletas con cobertura entérica. Cuando se administran dosis entre 4 a 6 gramos días, por más de 3 a 4 semanas, se presenta generalmente, nicturia, hematuria, albuminuria, y rash cutáneo. Por tal razón debe reducirse la dosis de este medicamento tan pronto la orina se haga estéril. El mandelato de Methenamina, esta contraindicado en la insuficiencia renal, debido a la actividad acidificante del ácido mandélico.

Indicaciones terapéuticas: la Methenamina no es una droga de elección en el tratamiento de las infecciones urinarias agudas; pero resulta muy útil en el tratamiento supresivo crónico. Esta droga es más activa frente a infecciones causadas por E. coli, otras bacterias gramnegativas, así como Staphylococcus aureus y epidermidis. Generalmente resultan resistentes, Enterobacter aerogenes y Proteus vulgaris. La mayoría de las bacterias capaces de desdoblar la urea como las del género Proteus, resultan muy poco sensibles al impedir la acidificación de la orina de forma efectiva.

Nitrofurantoina:

Es un nitrofurano sintético usado para el tratamiento y prevención de las infecciones del tracto urinario.

Actividad antimicrobiana: las enzimas capaces de reducir la Nitrofurantoina, resultan cruciales para que este medicamento resulte activo. Sus metabolitos resultan altamente reactivos y resultan determinantes en su acción sobre el DNA. Las bacterias reducen la Nitrofurantoina con mayor velocidad que las células de los mamíferos, esta diferencia resulta determinante en la actividad antimicrobiana selectiva del compuesto. La Nitrofurantoina resulta activa contra muchas cepas de E. coli, y Enterococcus. Aunque la mayor parte de los Proteus y Pseudomonas y algunas cepas de Enterobacter y Klebsiella, son resistentes. La Nitrofurantoina resulta bacteriostática para la mayoría de los microorganismos a concentraciones superiores a 32 mcg/ml. Su actividad aumenta en orinas ácidas.

Farmacocinética y actividad: la Nitrofurantoina se absorbe de forma rápida y total tras su ingestión oral. No alcanza concentraciones plasmáticas activas debido a su rápida eliminación. Su vida media es inferior a una hora, cerca del 40% se elimina sin cambios por los riñones. El rango de eliminación resulta proporcional al aclaramiento de creatinina, por tal razón puede alcanzar niveles plasmáticos tóxicos cuando se administra a pacientes con insuficiencia renal. Con su uso, la orina puede tornarse ligeramente carnosa.

Constituyen efectos indeseables comunes, la aparición de náuseas, vómitos y diarreas. Ocasionalmente se presentan reacciones de hipersensibilidad, fiebre, escalofríos, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica (asociada a déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa), daño hepatocelular e ictericia de tipo obstructivo. Resulta infrecuente, pero potencialmente mortal la aparición de hepatitis activa durante el tratamiento. Puede ocurrir a los pocos horas o días de iniciado el

tratamiento, con escalofríos, fiebre, dispnea, tos, dolor torácico, infiltrados pulmonares y eosinofilia. Estas manifestaciones regresan al suspender el tratamiento. Resulta de presentación más insidiosa la presencia de fibrosis pulmonar intersticial difusa, que puede aparecer durante el tratamiento prolongado y resulta de la generación de radicales libres de oxígeno. La toxicidad pulmonar de la Nitrofurantoina se presenta con mucho mayor frecuencia en individuos ancianos. La anemia megaloblástica resulta de presentación muy rara. Varios desordenes neurológicos, se presentan ocasionalmente y de forma transitoria: cefalea, vértigos, dolores musculares y nistagmo. Signos de polineuropatías sensitivo-motora y desmielinización se han reportado con su uso prolongado o en pacientes con algún grado de insuficiencia renal.

La dosis de Nitrofurantoina oral en el adulto oscila entre 50 a 100 mg cuatro veces al día. (5-7 mg/Kg/día, repartido en cuatro dosis. Sin exceder de 400 mg/día). Una dosis simple de 50 a 100 mg al acostarse resulta suficiente para prevenir las infecciones urinarias recurrentes y las prostatitis recidivantes.

No administrar en mujeres embarazadas, insuficiencia renal y menores de 1 mes de edad.

PENICILINAS

GENERALIDADES

Historia:

En 1928, Alexander Fleming mientras estudiaba cultivos de *Staphylococcus* en el laboratorio de St. Mary's Hospital en Londres, observó que mohos contaminantes de los cultivos producían lisis bacteriana. Caldos en los que había crecido este moho resultaban extraordinariamente resistentes a la contaminación por otros microorganismos. Como el moho pertenecía al género *Penicillium*, Fleming nominó esta sustancia como Penicilina.

Una década después la penicilina fue desarrollada como un agente sistémico por Florey, Chain y Abraham. En 1941 ya se disponía de suficiente principio terapéutico para iniciar el primer estudio en humanos, un paciente con una severa infección por *Staphylococcus* y *Enterococcus*, refractario a otros tratamientos. En esos momentos el principio activo crudo no alcanzaba concentraciones superiores al 10%, y se necesitaban más de 100 litros de caldo en los que el penicilium había crecido para garantizar apenas 24 horas de tratamiento.

Desesperados esfuerzos se realizaban simultáneamente por el grupo de investigadores de Oxford, quienes reportaron su primer paciente tratado con éxito en un policía que sufría una severa infección mixta por *Staphylococcus* y *Streptococcus*, para completar el tratamiento fue necesario recuperar el principio activo de la orina de otros pacientes simultáneamente tratados. El humor inglés recoge el hecho, al referirse a la penicilina como "un principio activo que crecía en las bacinillas y se purificaba a su paso por el Oxford Police Force".

Un amplio programa fue desarrollado en los Estados Unidos durante el año 1942, lográndose sintetizar 122 millones de unidades de penicilina, el primer ensayo clínico a gran escala fue conducido por la Universidad de Yale, y la Clínica Mayo, en la primavera de 1943, 200 pacientes habían sido tratados exitosamente. Las fuerzas armadas de los Estados Unidos autorizaron y financiaron de inmediato los ensayos clínicos en heridos de guerra, siendo la primera entidad en adoptarla de inmediato.

La penicilina pasó de una producción total de miles de unidades en los primeros años, a más de 200 trillones de unidades (cerca de 150 toneladas), en 1950.

Las Penicilinas poseen un anillo Beta-lactámico más tiozolidina (anillo de

ácido 6 aminopenicilínámico)

Mecanismo de acción: Actúan sobre varias enzimas que intervienen en la síntesis de la pared celular.

Propiedades farmacológicas comunes:

Las penicilinas son ampliamente distribuidas a través del organismo, alcanzando concentraciones terapéuticas en tejidos y secreciones como líquido pleural, articular, pericárdico y bilis. Su concentración es pobre en tejido cerebral, secreciones prostáticas y líquidos intraoculares las penicilinas no penetran en el interior de los fagocitos; se concentran pobremente en el LCR, su concentración es menor al 1%, con meninges normales, y puede incrementarse hasta el 5%, con meninges inflamadas. Las penicilinas son eliminadas rápidamente, por filtración glomerular y secreción tubular, con una vida media en el organismo entre 30 y 60 minutos. Sus concentraciones urinarias son elevadas.

La presencia de proteínas y otros constituyentes del pus, el pH bajo y la concentración de oxígeno baja no afectan la actividad de los betalactámicos para matar las bacterias, aunque las bacterias que sobreviven en el interior de las células inmunológicas del huésped son resistentes a la acción de los betalactámicos.

Clasificación.

PENICILINAS NATURALES: (PRIMERA GENERACIÓN)

Son baratas, inocuas y efectivas.

- Penicilina G
- Penicilina V (fenoximetilpenicilina).

Muy activa contra cocos Gram positivos y anaerobios, es decir frente a gérmenes extrahospitalarios que ocasionan infecciones en partes blandas (piel y TCS), y vías respiratorias superiores (orofaringe), muy activas frente a:

Streptococcus (concentración menor a 0.01 mcg/ml son efectivas):

- .Streptococcus pyogenos (grupo A).
- .Streptococcus hemolíticos.
- .Streptococcus viridans.
- .Streptococcus pneumoniae se ha vuelto relativamente resistente por lo que la terapéutica actual sólo es efectiva por vía IV y a altas dosis.

.Streptococcus del grupo D (Enterococcus faecalis y faecium) son muy resistentes.

La mayor parte de los Staphylococcus son resistentes (tanto los coagulasas positivos como los coagulasas negativos) y epidermidis.

Las penicilinas y el Ampicillin son muy activos frente a la Listeria monocytogenes.

Todos los anaerobios son muy sensibles excepto B. fragilis que es el anaerobio más frecuente en las pelvi-peritonitis.

Muy útiles frente a los anaerobios, incluyendo los Clostridium de la flora bucal y frente a las neumonías y los abscesos aspirativos.

Todos las bacterias gramnegativas son resistentes excepto Neisseria meningitidis (N. gonorrhoeae se considera resistente).

Son los fármacos de elección para la sepsis por Streptococcus, y Anaerobios con excepción del B. fragilis y en estas situaciones son insuperables a cualquier otro antimicrobiano.

Actinomyces israelii, Streptobacillus moniliformis, Pasteurella multocida y Listeria monocytogenes son muy sensibles al igual que Treponema palidum y Borrelia burgdorferi, organismo responsable de la enfermedad de Lyme.

Los dos organismos responsables de la enfermedad por mordedura de rata (Rat-bite Fiver), Spirillum minor en el Oriente, y Streptobacillus moniliformis en América y Europa, son muy sensibles a la acción de la penicilina G.

Ninguna penicilina es activa frente a amebas, hongos, plasmodium, rickettsias o virus.

Administración.

Después de la administración parenteral se alcanzan concentraciones pico en plasma entre 15 y 30 minutos. Este valor declina rápidamente debido a que la vida media de la penicilina G, es de 30 minutos.

Muchos intentos han sido hechos para prolongar la vida media de la Penicilina G, en el plasma. El probenecid, bloquea la secreción tubular renal de penicilina, e inhibe su secreción desde el SNC al torrente circulatorio por un mecanismo de transporte activo, elevando por tanto su concentración en el líquido cefalorraquídeo.

Excreción: aproximadamente del 60 al 90% de la Penicilina G acuosa es eliminada por la orina durante la primera hora de su administración. Aproximadamente el 10% de la droga se elimina por filtración glomerular y el 90% por secreción tubular. En niños el rango de eliminación es menor que en el adulto. La anuria incrementa la vida media de la penicilina de su valor normal de 30 minutos a 10 horas. En presencia de insuficiencia renal del 7 al 10% de la droga es inactivada cada hora por el hígado.

II- PENICILINAS ANTIESTAFILOCÓCCICAS. (2DA GENERACIÓN)

- Meticillin.
- Oxacillin.
- Cloxacillín.
- Dicloxacillin.
- Fluocloxacillin.

- ? Menos activas que las penicilinas naturales frente a los organismos sensibles a éstas (incluyendo Staphylococcus no productores de penicilinasas), no tienen actividad alguna contra las Neisserias y anaerobios.
- ? Son nefrotóxicas.

III- AMINOPENICILINAS. (3RA GENERACIÓN)

- Ampicillin.
- Amoxicillin.
- Hetacillin.
- Pivarepicillin.
- Bacampicillin.
- Talampicillin.
- Epicillin.
- Ciclacillin.

- ? Son inactivas frente a Staphylococcus productores de penicilinasas. No tienen mayor actividad que las Penicilinas naturales frente a los gérmenes sensibles a las mismas (Streptococcus, Neisserias y anaerobios).
- ? Son específicas:
 - H. influenzae. (ya se ha reportado un 20% de resistencia).
 - Enterobacterias. (E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella, etc.)
 - Meningococcus y L. monocytogenes son muy sensibles, al igual que H. influenzae y S. viridans.
- ? La mayoría de las Pseudomonas, Klebsiella, Serratia, Acinetobacter y Proteus indol-positivos, son actualmente muy resistentes, aunque el uso

simultáneo de inhibidores de las betalactamasas, expande considerablemente la actividad de estas penicilinas.

- ? El ampicillin, aparece en la bilis y penetra en la circulación enterohepática, se excreta en cantidades apreciables por las heces.
- ? El espectro antibacteriano del ampicillin, es esencialmente idéntico al amoxicillin, con la excepción importante de que amoxicillin, resulta menos activo contra la Shigella.
- ? Los alimentos no interfieren con la absorción de amoxicillin, quizás por su mayor absorción con relación a sus congéneres, produce menos diarreas, el resto de los efectos adversos es similar.
- ? Bacampicillin, se absorbe bien después de administración oral, y es hidrolizada a ampicillin durante su absorción a través del tracto gastrointestinal, alcanza concentraciones en sangre 50 veces superiores a sus congéneres, y puede ser administrado dos veces al día.

Las Aminopenicilinas están indicadas:

- ? Infecciones respiratorias superiores: Ampicillin y amoxicillin, contra S. pyogenes y muchas cepas de Streptococcus pneumoniae y H. influenzae que son los mayores patógenos de las vías respiratorias superiores. Constituyen una terapéutica efectiva en sinusitis, otitis media, exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y epiglotitis. La faringitis bacteriana debe tratarse con penicilina G, ya que son generalmente causadas por Streptococcus pyogenes.
- ? Infecciones del tracto urinario: Las infecciones no complicadas generalmente son causadas por Enterobacteriaceae y E. Coli, ampicillin resulta muy activo contra estos agentes. El Enterococcus del tracto urinario resulta sensible.
- ? Meningitis: la meningitis bacteriana aguda en niños es causada por H. influenzae, Streptococcus pneumoniae o N meningitidis, en la actualidad hasta el 30% de Haemophilus y Streptococcus pneumoniae, son resistentes, por lo cual no se recomienda las Aminopenicilinas como agentes terapéuticos simples. En esta situación, la asociación a una cefalosporina de tercera generación, sería una elección racional.
- ? Infecciones por salmonellas; en las formas graves, las fluoroquinolonas y ceftriaxona son consideradas las drogas de elección. Aunque todavía ampicillin resulta efectivo a altas dosis, tanto en los enfermos como en los portadores.
- ? De forma general se usan en las diarreas infecciosas y en las urosépsis no obstructivas. La mayoría de los bacilos Gram negativos son resistentes.

IV- PENICILINAS ANTIPSEUDOMÓNICAS

- Carboxipenicilinas. (4ta generación)
 - Carbenicillin. (Piopen)
 - Ticarcillin. (Ticarpen)
- Ureido y Piperacinepenicilinas.(5ta generación)
 - Azlocillin.
 - Mezlocillin.
 - Piperacillin.

- ? Todas son menos activas que las penicilinas naturales frente a las bacterias Gram positivos incluyendo los Staphylococcus.
- ? Muy eficaces para las Enterobacterias (E. coli, Enterobacter arizona, Citrobacter, Proteus) y otros bacilos Gram-negativos que no son Enterobacterias (Pseudomona, Acinetobacter, Pasteurella, etc.)
- ? Su actividad frente a Klebsiella es singular.
- ? Estas penicilinas constituyen importantes agentes contra infecciones graves causadas por gérmenes Gram-negativos, sobre todo en sepsis adquiridas en el hospital o en pacientes inmunodeprimidos.

V- ANDINOPENICILINAS. (6TA GENERACIÓN)

- ? Experimentado en Europa, no existe en EE.UU.
- ? No tienen actividad frente a Gram positivos, muy útil frente a Gram negativos, indicado frente a los grupos K.E.S. (Klebsiella, Enterobacter, Serratia).

Farmacocinética.

- ? Se disponen de derivados de adsorción prolongada, por lo tanto se puede lograr un tiempo prolongado de acción con concentraciones séricas bajas.
- ? En presencia de insuficiencia renal se acumulan poco debido a su metabolismo hepático y su eliminación biliar, por lo que se debe tener en cuenta el ajuste de la dosis sólo cuando exista insuficiencia hepatorenal severa.
- ? Su nivel de distribución corporal es amplio, excepto ojo y SNC, en este último sólo atraviesan la barrera hematoencefálica del 1-3% del antibiótico con meninges sanas y el 10% con meninges inflamadas, aunque el porcentaje de penetración hematoencefálica es pobre, resultan muy efectivas frente a gérmenes susceptibles.
- ? Las concentraciones biliares exceden a las séricas en algunos grupos, todas cruzan la placenta y se excretan con la leche materna.

Reacciones adversas y comentarios

I- Penicilinas naturales: Las más comunes son las reacciones de hipersensibilidad, se presenta anafilaxia en el 0.05% de los pacientes (5-10% fatales), convulsiones a dosis de 20 millones de unidades diarias o en insuficiencia renal. Inhiben el PABA, lo cual obliga a tener cuidado en insuficiencia hepatorenal.

II- Penicilinas antiestafilocóccicas (Penicilinas resistentes a las penicilinasas):

Meticillin (bb \$10.81) dosis 2g c/4h EV

? Nefritis intersticial 17%.

? Cistitis hemorrágicas agudas.

Nafcillin (bb \$6.47)

? Produce necrosis tisular cuando se extravasa.

? Neutropenia 10%.

Oxacillin (bb \$11.58).

? Disfunción hepática con dosis mayores de 12g/d, con aumento de TGO en pacientes HIV.

Dicloxacillin (bb \$1.76)

? Cistitis hemorrágicas.

? Dolor abdominal y sangramiento digestivo alto.

Flucloxacillin: dosis 0.25-0.50g po q.i.d 1-2g IV c/4h.

? En Australia se reporta colestasis hepáticas en mujeres mayores de 65 años con más de 2 semanas de tratamiento, 16 muertes en 1980, se recomienda su uso sólo en infecciones severas.

? No disponible en EE.UU.

III- Aminopenicilinas:

Ampicillin (bb \$5.33)(tab \$0.19) 100-300 mg/kg/día

? Rash maculopapular en el 90 % de los pacientes con Leucemia Linfóide Crónica y en 15-20% de los tratados simultáneamente con alopurinol.

? El Amoxicillin más Ácido Clavulánico (Augmentin) produce diarreas que mejoran con la administración de alimentos.

? Hepatitis colestásica e ictericia en 1 x 100 000.

Ampicillin + Sulbactam (Unasyn) (bb \$12.38)

IV- Penicilinas antipseudomónicas.

Ticarcilina. (Ticarcillin disodium) (bb \$9.30) dosis 3g EV 3-6/h ó 250 mg/kg/día

? Interfiere en la función plaquetaria, y aumenta el tiempo de sangramiento.

? Cada gramo aporta 4.7-5 mEq/l de Na.

Mezlocillin (bb \$12.25) dosis 3g EV c/4h.

? Produce íctero, aumento de la bilirrubina, aporta 1.9 mEq/L de Na por gramo.

Piperacillin (bb \$16.03) dosis 3-4g EV c/4-6h.

? Aporta 1.85 mEq de Na por gramo.

Ticarcillin + Ácido clavulánico (Timentin) (bb \$12.85)

? Aporta de 4.5-5 mEq de Na por gramo.

Piperacillin + tazobactam (bb \$14.37)

? El tazobactam tiene actividad inhibitoria mayor que el sulbactam y Ácido Clavulánico, no se recomienda como monoterapia en la infección por Pseudomonas muy resistentes, acción que se supera con el uso simultáneo de aminoglucósidos, pero debe tenerse en cuenta el aumento de la toxicidad.

Manejo de los pacientes con alergia potencial a la penicilina

Las pruebas cutáneas pueden ser de gran ayuda para determinar el posible riesgo de alergia a la penicilina. En algunos países se dispone de mezclas de determinantes antigénicos menores, benzilpeniciloil polilisina (PRE-PEN), este preparado no es inmunogénico, y no ocasiona reacciones inmunológicas severas. La posibilidad de reacciones alérgicas en pacientes con prueba cutánea negativa utilizando este compuesto es menor del 3%.

En ausencia de este producto puede intentarse pruebas cutáneas con dosis muy baja de penicilina. Se comienza con prueba de escarificación de 5 unidades por ml, seguido de 10 000 unidades por ml, si resulta negativa, se realiza prueba intradérmica con 0.02 ml de una solución de 100 unidades por ml. Si esta prueba resulta negativa; la penicilina puede administrarse con precaución.

Inhibidores de las betalactamasas.

Ciertas moléculas pueden unirse a las betalactamasas inactivándolas, de esta forma previenen la destrucción de los antibióticos beta-lactámicos, que son el sustrato sobre el que actúan estas enzimas.

El ácido clavulánico es producido por *Streptomyces clavuligerus*, posee pobre actividad antimicrobiana, pero se une irreversiblemente, a las betalactamasas producidas por bacterias Gram positivas y Gram negativas. Puede administrarse por vía oral o parenteral.

Otros inhibidores disponibles de las betalactamasas, son sulbactam y tazobactam.

Ninguna de estas sustancias aumenta la actividad de sus combinaciones contra *Pseudomonas*.

Tazobactam no tiene actividad frente a las betalactamasas cromosomales inducibles de las *Enterobacteriaceae*.

PROPIEDADES DE LAS PENICILINAS MÁS UTILIZADAS.

Nombre	Absorción oral	Resistencia a las penicilinasas	Espectro
Penicilina G	Pobre	No	Streptococcus N. meningitidis Anaerobios Espiroquetas
Penicilina V	Buena	Si	Idem.
Meticillin	Pobre	Si	Staphylococcus aureus
Oxacillin	Buena	Si	Idem.
Nafcillin	Variable	Si	Idem.
Ampicillin	Buena	No	Listeria monocytogenes Proteus mirabilis Escherichia coli
Amoxicillin	Excelente	No	Idem.
Carbenicillin	No	No	Igual más Pseudomonas Enterobacter Klebsiella Proteus indol positivo

Ticarcillin	No	No	Idem.
Mezlocillin	No	No	Pseudomona Enterobacter Klebsiella
Piperacillin	Pobre	no	Idem.

CEFALOSPORINAS

Son betalactámicos al igual que las penicilinas, bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular.

Constituyen 4 generaciones.

1RA GENERACIÓN (P CEPH 1)

Todas son activas contra los Streptococcus (con excepción de los Streptococcus del grupo D), tienen actividad frente a anaerobios (excepto Bacteroides fragilis), todas tienen actividad frente a Staphylococcus Meticillin sensible, inhiben Escherichia coli y Proteus pero no Haemophilus influenzae.

Usos:

Son antibióticos de primera línea como monoterapia en infecciones de piel y tejidos blandos, excepto escaras y pie diabético que necesitan mayor cobertura frente a anaerobios y Pseudomonas. En estas dos últimas situaciones se recomienda Penicilina antipseudomónica, Cefalosporinas de 3ra generación o Aztreonam más Aminoglucósidos.

Principales cefalosporinas de Primera Generación.

Cephalothin	Keplin	2g	IV c/4h	\$6.84
Cefazolin	Amcef – Ketzol	1-2g	IV c/8h	\$3.00
Cephapirin	Cephapirin			
Cefadyl		1-2g 6h	IV c/4-	\$4.15
Cepharadine	Anspor – Velosef			
Cefadroxil	Duricef			
Cefazaflur				
Cefalotina	Ceporan	1-2g 6h	IV c/4-	

Perfil terapéutico:

- ? Muy activa contra cocos Gram positivos.
- ? Los Enterococcus son resistentes.
- ? Limitada actividad contra bacilos Gram negativos: E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis.
- ? Actividad despreciable frente al resto de las bacterias Gram negativas.

2DA GENERACIÓN (P CEPH 2)

Sin sacrificar su actividad frente a gérmenes Gram positivos son más activas frente a H. influenzae y N. gonorrhoeae.

Usos:

- ? Muy útil para infecciones mixtas por aerobios y anaerobios adquiridos en la comunidad.
Ejemplos: Infecciones intrabdominales como diverticulitis y úlceras perforadas (siempre asociado a Metronidazol, existen opciones más ventajosas).
- ? Heridas penetrantes de abdomen.
- ? Inflamaciones pélvicas y endometritis. (como monoterapia)
- ? Neumonías aspirativas y abscesos periodontales (como monoterapia).
- ? Infecciones crónicas de tejidos blandos en asociación con un aminoglucósido.

Sub-grupo del Cefuroxime sodium:

Sub-grupo Cefuroxime sodium	Kefurox - Zinacef - Zefzil)	1-1.5g	IV c/8h	
Cefamandole	Mandol	1-2g 6h	IV c/4-	\$10.62
Cefonicid	Monocid			
Cefaclor	Ceclor			
Cefuroxime axetil	Ceftin	0.75-1.5g c/8h	IV	\$ 9.46
Cetprozil	Cefzil			
Loracorbil	Lorabid			

Perfil Terapéutico:

- ? Actividad semejante a la 1ra generación contra cocos Gram positivos.
- ? Más activos contra E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis.
- ? También activos contra H. influenzae, algunos Enterobacter, Serratia, anaerobios, y Neisserias.
- ? No activo frente a pseudomonas.

Sub-grupo de Cefhamycin:

Sub-grupo Cefhamycin			
Cefoxitin	Mefoxin	1-2g c/4-6h	
Cefotetan	Cefotan	1-2g c/12h	\$11.16
Cefmetazole	Zefaxone		

Perfil terapéutico:

- ? Menos activa que la 1ra generación contra aerobios Gram positivos y anaerobios.
- ? Mayor actividad contra Bacteroides sp.

3RA GENERACIÓN (P CEPH 3)

Indicadas frente a bacilos Gram negativos muy resistentes, intrahospitalarios.

Usos:

- ? Neumonías nosocomiales.
- ? Infecciones postoperatorias.
- ? Uropatías obstructivas y pacientes con sonda vesical.
- ? Monoterapia en dosis únicas para N gonorrhoeae.
- ? Muy eficaz en meningitis producidas por Meningococcus, Pneumococcus y H. influenzae (en el menor de 2 meses asociadas al ampicillin).
- ? Pie diabético.
- ? Escaras.

Cefotaxime	Claforan	1-2g c/8h	\$20.34
Moxalactam	Moxan	1-2g c/8-12h	
Ceftizoxime	Cefizox	1-2g c/8-12h	\$21.14
Ceftriaxone	Rocephin	1-2g c/24h	
Cefodizime			
Cefixime	Suprax		
Cefpodoxime	Proxetil-Vantin		

Perfil Terapéutico:

- ? Modesta actividad antipseudomónica.
- ? Menor actividad que la 1ra generación contra cocos Gram positivos.
- ? Más activas contra la E. coli, Klebsiella sp. , Proteus sp.
- ? Actividad inconsistente contra Serratia, Enterobacter y Acinetobacter.

? Sólo modesta actividad contra anaerobios.

(P CEPH 3-AP) CON ACTIVIDAD ANTIPSEUDOMÓNICA

Para algunos consideradas de 4ta Generación (P Ceph 4):

Más activas frente a cocos Gram-positivos que la 3ra generación.
Incrementan su actividad frente a la familia Enterobacteriaceae y Ps aeruginosa:

Cefoperazone	Cefobid	4 g c/6h	\$33.79
Ceftazidime	Fortaz- Tazidime	1-2 g c/8-12h	\$31.35
Cefsulodine			
Cefepime	Maxipime	1-2 g c/8-12h	
Cefpirome		1-2 g c/12h	

? Cefepime: Activo contra Pseudomona aeruginosa y cepas resistentes de Serratia, Enterobacter y C. freundii, resistentes a Ceftazidime, Cefotaxime y Aztreonam.

? Cefpirome: Similar a Cefepime. Más activa contra enterobacterias, Pseudomonas aeruginosa y Gram positivos. Menos activo que Cefoxitin contra los anaerobios y más activo que Cefotetan.

Perfil Terapéutico:

? Actividad contra cocos Gram positivos mayor que P Ceph 3.

? Mayor actividad que P Ceph 3 contra enterobacterias y Pseudomona aeruginosa.

Ninguna Cefalosporina resulta activa frente a:

? Estafilococos Meticillin resistente

? Enterococcus (Streptococcus del Grupo D) Sólo sensible a las Penicilinas antipseudomónicas, efecto sinérgico con los aminoglucósidos. Estos gérmenes son frecuentes en la Endocarditis y Meningoencefalitis bacterianas.

Resumen:

Podemos considerar que la primera generación de cefalosporinas, posee excelente actividad contra bacterias Gram-positivos y escasa actividad contra algunos microorganismos Gram-negativos. La mayoría de los cocos

Gram positivos (con excepción del *Enterococcus*, y los *Staphylococcus* Meticillin resistente), son muy susceptibles. Resultan muy sensibles las bacterias anaerobias de la cavidad oral a excepción de *B. fragilis*. Mantienen buena actividad contra *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, y *Proteus mirabilis*.

La segunda generación de cefalosporinas incrementa su actividad frente a organismos Gram-negativos, pero no llegan a alcanzar el nivel de actividad de la tercera generación, el Sub-grupo de Cefhamycin, es activo contra *B. fragilis*.

La tercera generación de cefalosporinas, es menos activa que la primera generación contra cocos Gram-positivos, pero son muy eficaces frente a las *Enterobacteriaceae*, incluyendo cepas productoras de betalactamasas. Algunos miembros de esta generación, como Ceftazidime y Cefoperazone poseen excelente actividad antipseudomónica (estos dos últimos antibióticos son considerados por algunos autores dentro de la cuarta generación).

La cuarta generación de cefalosporinas, representada por Cefepime, tiene un mayor espectro y mucho mayor actividad que la tercera generación contra bacilos aerobios Gram-negativos, son medicamentos insustituibles para la sepsis intrahospitalarias.

Ninguna cefalosporina debe considerarse activa contra: *Streptococcus pneumoniae* penicilino resistente, *Staphylococcus* Meticillin resistente, *Enterococcus*, *L. monocytogenes* *Legionella pneumophila*, *P. putida*, *Campylobacter jejuni*, *Acinetobacter* y *Candida albicans*.

Farmacocinética

- ? Todas las Cefalosporinas alcanzan concentraciones terapéutica en la mayoría de los tejidos corporales, La primera y segunda generación no penetran en el LCR y se eliminan por la orina. La tercera generación se elimina por la bilis, de ahí su vida media más prolongada, penetra bien el LCR (10-31.4%), cefuroxime, moxalactam, cefotaxime, ceftriaxone, cefepime y ceftizoxime, se consideran muy útiles en el tratamiento de las meningoencefalitis.
- ? Los agentes de la tercera generación, cuando se administra de forma parenteral, poseen buena penetración, en el humor acuoso, pero su penetración, en el humor vítreo es muy pobre.
- ? Se consideran categoría B en el embarazo y se excretan en baja concentración en la leche materna.

Toxicidad

- ? Las reacciones de hipersensibilidad, son el efecto más común reportado

con el uso de cefalosporinas. Los estudios inmunológicos han demostrado sensibilidad cruzada con al menos 20% de los pacientes alérgicos a la penicilina. Rash, urticaria, eosinofilia, y verdaderas reacciones anafilácticas se han presentado con su uso.

- ? Las cefalosporinas, principalmente las de primera generación, son nefrotóxicas, pero en mucho menor grado que aminoglucósidos o polimixina.
- ? Se presentan diarreas, con el uso de cefalosporinas cuya depuración hepática es importante, principalmente reportadas con el uso de cefoperazone.
- ? Se presenta pseudocolelitiasis sintomática en el 9% de los casos.
- ? Se han reportado manifestaciones hemorrágicas secundarias a hipoprotrombinemia, trombocitopenia y disfunción plaquetaria con el uso de moxalactam. Estas manifestaciones son más frecuentes en ancianos, mal nutridos y pacientes con insuficiencia renal.
- ? Reacciones tipo disulfiram se han reportado con la ingestión de alcohol y el uso simultáneo de Moxalactam, Cefoperazone, Cefomandol, Cefotetan.
- ? Se han presentado diarreas y convulsiones principalmente con Cephotin y Cefazolin.

AMINOGLICOSIDOS

Todos los aminoglucósidos contienen en su estructura un grupo de aminoazúcares unidos a un anillo de aminociclitol, constituyen policationes y su gran polaridad es responsable de la mayor partes de sus propiedades farmacocinéticas, como su nula absorción oral, su inadecuada penetración en el LCR y su rápida excreción renal.

Mecanismo de acción

Los aminoglucósidos difunden a través de los poros proteicos de la cara exterior de la pared celular de las bacterias gramnegativas, penetrando en el espacio periplásmico. El transporte subsecuente de los aminoglucósidos a través de la membrana citoplasmática depende del transporte de electrones (transporte activo), esta fase ha sido denominada, transporte dependiente de energía de fase 1, Energy-dependent phase I, (EDP 1). Esta fase puede ser bloqueada o inhibida por cationes divalentes como Ca^{+2} , o Mg^{+2} , hiperosmolaridad, reducción de pH, y anaerobiosis. Después de ser transportados a través de la membrana citoplasmática, los aminoglucósidos se unen a los polisomas e interfieren con la síntesis proteica, causando una lectura aberrante y prematura del RNAm, al insertarse en la membrana celular, estas proteínas estructuralmente alteradas, aumentan su permeabilidad y provocan una mayor penetración de aminoglucósidos dentro de la bacteria, esto es denominado transporte de fase II, Energy-dependent phase 2, (EDP 2), la progresiva disrupción de la membrana celular explica la acción bactericida de los aminoglucósidos.

Resistencia

Las bacterias pueden ser resistentes a la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos, por tres mecanismos básicos:

1. Escasa permeabilidad de la membrana celular y penetración insuficiente.
2. Escasa afinidad de la droga por los ribosomas bacterianos.
3. Inactivación de la droga por enzimas microbianas.

Cuando los antibióticos alcanzan el espacio periplasmático, pueden ser alterados por enzimas microbiales que fosforilan, adenilan o acetilan, grupos específicos hidroxilos o adenilos. La información genética de tales enzimas es adquirida por las bacterias de forma primaria por conjugación y transferencia de DNA como plásmidos y factores de resistencia. Estos

plásmidos están ampliamente distribuidos en la naturaleza, (especialmente en el medio hospitalario) y codifican un gran número de enzimas capaces de inactivar la acción de los aminoglucósidos. La amikacina es la menos vulnerable a la inactivación enzimática, por su especial protección molecular de sus cadenas laterales. Por tal razón es un antibiótico altamente eficaz en las sepsis intrahospitalarias.

La elaboración de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos mediadas por plásmidos se ha convertido en una seria preocupación en las infecciones por *Enterococcus*. Un problema adicional es su capacidad de adquirir plásmidos de resistencia para la codificación de betalactamasas y resistencia a la vancomicina. Cepas de *Enterococcus faecium* resistentes a todos los antibióticos han sido reportadas en los Estados Unidos, en unidades de cuidados intensivos.

Farmacocinética

- ? Menos del 1% de los aminoglucósidos, se absorbe tras su administración oral o rectal.
- ? Se absorben bien tras su instilación en cavidades con superficies serosas y pueden producir gran toxicidad. Semejante situación ocurre cuando se aplica sobre quemaduras extensas por largo tiempo.
- ? Debido a su gran polaridad y escasa liposolubilidad, los aminoglucósidos presentan escasa penetración celular, en SNC y estructuras anatómicas del ojo. El volumen de distribución de la droga sólo alcanza el 20% del peso seco corporal y es aproximadamente igual al volumen de líquido extracelular. Su concentración en secreciones y tejidos es baja.
- ? Su penetración en secreciones bronquiales es baja.
- ? Con la inflamación aumenta la penetración de los aminoglucósidos en las cavidades pericárdica y peritoneal.
- ? Los aminoglucósidos alcanzan concentraciones subterapéuticas en LCR después de su administración parenteral.
- ? Los aminoglucósidos se eliminan casi exclusivamente por filtración glomerular, alcanzando concentraciones en orina de 50 a 200mcg/ml.
- ? En pacientes con anemia severa alcanzan concentraciones plasmáticas más altas.

Características farmacocinéticas atípicas:

- ? **Obesidad:** Los aminoglucósidos no penetran en el tejido adiposo, en pacientes obesos debe ajustarse la dosis según peso ideal.
- ? Los neonatos necesitan una dosis mayor por presentar aumento del

espacio intracelular. Generalmente se requiere un incremento del 35% en las dosis habituales.

- ? En pacientes muy edematosos, (ascitis, insuficiencia cardiaca congestiva, etc): debe incrementarse de la dosis inicial (overload). La primera dosis debe ser igual a la dosis total para 24 horas, después debe continuarse con las dosis habituales de administración.
- ? Quemados: incremento de la dosis para compensar pérdidas por la piel.
- ? Cuando existe fiebre persistente y elevada la dosis debe incrementarse, ya que la depuración del medicamento aumenta de forma significativa al aumentar el flujo plasmático renal y el filtrado glomerular.
- ? No administrar por vía intramuscular en pacientes en shock, ya que los aminoglucósidos se absorben de forma errática a partir de tejidos hipoperfundidos.

Aminoglucósidos de importancia clínica:

- Estreptomina (1944)
- Neomicina (1949)
- Kanamicina (1957)
- Amikacina (1972)
- Gentamicina (1963)
- Tobramicina (1975)
- Sisomicina (1970)
- Netilmicina (1983)

Indicaciones específicas

ESTREPTOMICINA

- ? Es el menos activos de los aminoglucósidos contra gérmenes Gram-negativos.
- ? Resulta muy útil, en dosis de 1 gramo día, y en combinación con la Penicilina G, en el tratamiento de la endocarditis por Enterococcus.
- ? Muy útil en el tratamiento de la tularemia a dosis de 15 a 25 mg/Kg/día, durante 7 a 10 días.
- ? La estreptomina es el agente más efectivo en el tratamiento de todas las formas de peste.
- ? Forma parte de los esquemas terapéuticos de la tuberculosis multiresistente.

GENTAMICINA

Es el aminoglucósido de primera elección, por su bajo costo y su relativa

actividad frente a gérmenes Gram-negativos aerobios. Excelente actividad, en combinación con las aminopenicilinas frente a *Enterococcus* (*faecalis* y *faecium*). Activo frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

TOBRAMICINA

- ? Es el menos tóxicos de los aminoglucósidos.
- ? Sus indicaciones son similares a la gentamicina.
- ? A diferencia de otros aminoglucósidos es inactiva contra las micobacterias.
- ? Marcada actividad antipseudomónica, su actividad se potencializa con el uso simultáneo de una Penicilina antipseudomónica, Ceftazidime o Aztreonam.

AMIKACINA

- ? El espectro antimicrobiano de la Amikacina, es el más amplio de todos los aminoglucósidos.
- ? Presenta resistencia única frente a enzimas inactivadoras de aminoglucósidos.
- ? Es uno de los antibióticos de preferencia en el tratamiento de infecciones nosocomiales graves por bacilos Gram-negativos, en hospitales con resistencia significativa a la gentamicina y la Tobramicina.
- ? Es activa contra una amplia gama de bacilos Gram-negativos, que incluye *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, y *E. coli*.
- ? Es activa contra el 99%, de los *M. Tuberculosis*.
- ? La mayor resistencia a la Amikacina se encuentra en patógenos Gram-negativos poco comunes como *Acinetobacter*, *Providencia*, *Flavobacter* y otras *Pseudomonas* no aeruginosa.
- ? Es menos activa que la gentamicina contra los *Enterococcus*.

NETILMICINA

- ? Después de la Amikacina, es el aminoglucósido más estable frente a los organismos productores de enzimas inactivadoras de aminoglucósidos.
- ? Al igual que la Amikacina, resulta muy útil en el tratamiento de infecciones graves, producidas por *Enterobacteriaceae* y otros bacilos Gram-negativos, intrahospitalarios.

KANAMICINA

- ? Su uso a declinado ostensiblemente, debido a la alta resistencia y espectro limitado, cuando se compara con otros aminoglucósidos.

? Se administra por vía oral en el coma hepático, en dosis de 4 a 6 gramos/día.

Comentarios

- ? Usadas ampliamente en el tratamiento de las sepsis urinarias.
- ? También utilizadas en infecciones mixtas de abdomen y aparato reproductor en la mujer aunque la necesidad de un pH estable y un medio aerobio hacen más útil a las Quinolonas y Aztreonam en esta situación.
- ? Pueden asociarse con efectos sinérgicos con un amplio grupo de antibióticos bactericidas que actúan a nivel de la pared.
- ? Son activas contra el Staphylococcus meticillin sensible y L. Monocytogenes.
- ? Uso limitado en Ortopedia, donde se requieren tratamientos prolongados.
- ? No penetran en el LCR:
- ? Se inactivan con el pH ácido de las secreciones bronquiales.

Dosis:

Gentamicina	Dosis: 3-5 mg/Kg/día t.i.p
Tobramicina	Dosis: 3-5 mg/Kg/día t.i.p
Netilmicina	Dosis: 3-5 mg/Kg/día t.i.p
Sisomicina	
Dosis intraraquídea: 5-15mg/ día.	
Kanamicina	Dosis 15 mg/Kg/día b.i.d.
Amikacina	Dosis 15 mg/Kg/día b.i.d.
Dosis intraraquídea: 25-50 mg/día de Kanamicina, la Amikacina no está aprobado su uso intratecal.	

Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

Existen dos formas de ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal:

A. Aumentar el intervalo entre las dosis (no la cantidad). Como las condiciones del funcionamiento renal son extraordinariamente variables en los pacientes críticos, este método puede ser inadecuado. Su utilidad es mayor en la I.R.C.

$\text{Creatinina mg \%} \times 8 = \text{intervalo en horas de la dosis habituales.}$

Para convertir la creatinina de mmol/l a mg% se divide entre 88.4.

B. Disminuir la dosis total del medicamento y mantener intervalos habituales de administración.

Como primer paso se calcula el % de depuración utilizando la siguiente fórmula.

$$\% \text{ Depuración} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (Kg)}}{72 \times \text{creatinina (mg\%)}}$$

El resultado se multiplica por 0.85 si es una mujer u obeso.

Este resultado es igual al porcentaje de la dosis total habitual de aminoglucósidos a administrar en 24h.

Es bueno señalar que esta fórmula es válida, pero no exacta (en la insuficiencia renal) para todo tipo de medicamento con depuración predominantemente renal.

Los resultados son más exactos cuando se considera el peso ideal del paciente, en lugar de su peso real. El mismo se determina con la siguiente fórmula:

Peso ideal:

$$H = 50.0 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg} \times (\text{Número de pulgadas por encima de 5 pies})$$

$$M = 45.5 \text{ kg} + 2.3 \text{ kg} \times (\text{Número de pulgadas por encima de 5 pies})$$

$$1 \text{ pie} = 12 \text{ pulgadas} = 30 \text{ cm}$$

$$1 \text{ pulgada} = 2.5 \text{ cm}$$

$$5 \text{ pies} = 150 \text{ cm}$$

Espectro

El espectro de acción se ha modificado ampliamente con la aparición de formas de resistencia transferibles

- ? Poseen gran actividad contra bacilos Gram-negativos aerobios.
- ? Los miembros menos activos del grupo, están representados por Kanamicina y Estreptomicina, las infecciones causadas por Serratia y Pseudomona aeruginosa son en la actualidad casi totalmente resistente a estos dos antibióticos.
- ? Todos los aminoglucósidos carecen de actividad contra gérmenes anaerobios.

- ? Presentan actividad limitada contra bacterias Gram-positivos. En la actualidad *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* resultan muy resistentes
- ? Tanto la gentamicina como la Tobramicina son activos in vitro contra el 90% de los *Staphylococcus aureus* y el 75% de *Staphylococcus epidermidis*. La eficacia de los aminoglucósidos en la sepsis grave por *Staphylococcus* no ha sido establecida y no deben utilizarse como monoterapia.
- ? La gentamicina en combinación con antibióticos betalactámicos o Vancomicina sigue siendo muy útil para el tratamiento de la sepsis grave por *Enterococcus*.

Toxicidad

Ototoxicidad. Todos los aminoglucósidos son capaces de producir tanto disfunción vestibular, como auditiva, generalmente irreversible. Se ha demostrado que los aminoglucósidos interfieren con el transporte activo de sistemas esenciales para el mantenimiento del balance iónico de la endolinfa, provocando daño en la actividad eléctrica y la conducción nerviosa. Este efecto es más manifiesto en pacientes que reciben tratamiento con furosemida y ácido etacrínico.

Aunque todos los aminoglucósidos son capaces de afectar tanto la función vestibular, como la coclear, existen ciertas selectividades. Estreptomina, y gentamicina, afectan preferencialmente el aparato vestibular, mientras que Kanamicina, Amikacina y Neomicina presentan mayor selectividad sobre las funciones auditivas. La Tobramicina, afecta ambas funciones por igual.

Síntomas clínicos de toxicidad coclear. El primer síntoma generalmente consiste en tinnitus para tonos altos. De continuar en uso la droga se presenta hipoacusia pocos días después. Al comenzar la pérdida de la audición por los tonos altos, el individuo puede no percatarse de ella, ya que la conversación normal ocurre en tonos mucho más bajos que los inicialmente afectados. Esto obliga a la realización de audiometrías periódicas en pacientes bajo tratamiento con aminoglucósidos prolongado. Si la pérdida auditiva progresa, la conversación también se hace difícil.

Síntomas clínicos de toxicidad vestibular. La disfunción vestibular, generalmente es precedida de cefalea moderada 1 o 2 días antes. Después aparece el estado agudo en el cual náuseas, vómitos y pérdida del equilibrio se desarrollan y persisten por 1 a 2 semanas. El vértigo al incorporarse, y la dificultad para pararse o sentarse sin ayuda visual, son síntomas

prominentes. La prueba de Romberg positiva y el nistagmo son signos comunes. El estadio agudo finaliza súbitamente y es seguido de manifestaciones de laberintitis crónica en el cual, el paciente se mantiene asintomático mientras permanece encamado, pero se presenta ataxia al tratar de incorporarse o caminar. Estos síntomas se mantienen aproximadamente por dos meses, dando lugar a un estado compensatorio en el cual los síntomas se presentan solamente al cerrar los ojos.

Nefrotoxicidad. Se presenta en el 8 al 26% de los pacientes que reciben tratamiento con aminoglucósidos y es generalmente reversible. Se presenta por acumulación y retención del fármaco en las células tubulares proximales, las cuales pueden ser regeneradas. Esto explica reversibilidad del proceso.

Se ha demostrado de forma consistente que la administración de aminoglucósidos en un régimen de una sola dosis en 24 horas resulta igualmente efectiva y menos tóxica que un régimen de dosis múltiples.

Otras drogas como Anfotericin B, Vancomicina, Cephalothin, Cisplatin y Ciclosporinas potencian la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. Los diuréticos del asa también han sido implicados en el aumento de la toxicidad renal producida por los aminoglucósidos. El daño renal generalmente es reversible, pero el resultado final es disminución marcada en la excreción de la droga, con aumento de su concentración plasmática y mayor ototoxicidad.

Factores de riesgo en la producción de nefrotoxicidad:

- Senectud.
- Empleo previo en menos de un año.
- Nefropatía preexistente no diagnosticada.
- Empleo con Cefalosporinas de 1ra generación.
- Empleo simultáneo con diuréticos del asa.
- Nefrotoxicidad idiopática, generalmente aparece en las primeras 48 horas.

Bloqueo neuromuscular. En orden decreciente la capacidad de producir bloqueo es mayor con la Neomicina, Kanamicina, Amikacina, Gentamicina y Tobramicina. Los pacientes con Miastenia gravis y sometidos a procedimientos anestésicos resultan particularmente sensibles.

Otros efectos indeseables. La administración de estreptomina puede producir disfunción del nervio óptico. En general los aminoglucósidos poseen escaso potencial alérgico. Su administración parenteral no ha sido asociada con colitis pseudomembranosa, debido a que ellos no actúan sobre la flora anaerobia normal.

Principales ventajas de los Aminoglucósidos

- ? Estables.
- ? Bactericidas.
- ? Sinergismo con betalactámicos.
- ? Experiencia en su uso.
- ? Bajo costo.

Principales desventajas

- ? Nefro-ototóxico.
- ? No tiene efecto frente a gérmenes anaerobios.
- ? Aumento creciente de resistencia. (excepto amikacina)
- ? Baja concentración en LCR y secreciones bronquiales.
- ? Monitoreo engorroso y costoso (medir concentración sérica cada 3er día, audiometría, función renal, etc)

QUINOLONAS

- ? Guardan relación estructural con el ácido nalidíxico, al añadir un átomo de flúor en C6, se hacen activas frente a estafilococos incluyendo el Meticillin resistente (el uso indiscriminado de las mismas ha provocado la perdida de esta selectividad).
- ? La actividad de la primera generación frente al Pneumococcus y Streptococcus pyogenos puede considerarse débil, por lo que no se justifica su uso frente a los mismos.
- ? La adición de una cadena de piperazina en C7, rescata la actividad del ácido nalidíxico frente a los gérmenes Gram-negativos, reforzando su actividad contra Pseudomonas y Enterobacterias resistentes a los Betalactámicos, Aminoglucósidos y Trimethoprim. (Ej: pacientes sometidos a instrumentaciones médicas, quemados y escaras sépticas).
- ? Con excepción de Trovafloxacin y Esparfloxacin, no poseen actividad contra especies anaerobias. Su asociación con Metronidazol y Clindamicina resulta sinérgica, ya que actúan sobre diferentes estructuras de las bacterias, con esta asociación se supera la carencia de efectos sobre micro-organismos anaerobios de la primera generación de quinolonas.

Farmacocinética

- ? Adecuada absorción gastrointestinal.
- ? Concentración pico 1-2 horas después de su ingestión oral.
- ? Se excretan por secreción tubular renal de forma activa.
- ? Actúan a nivel del núcleo inhibiendo la síntesis de DNA.
- ? Hay discreta resistencia cruzada entre las Quinolonas pero no con el resto de los antimicrobianos.
- ? Son bactericidas.
- ? Tienen penetración aceptable en LCR. Su nivel de actividad se desconoce.

Clasificación y dosificación

QUINOLONAS DE PRIMERA GENERACIÓN

Norfloxacin	400 mg	t.i.p	po
Pefloxacin	500 mg	t.i.p	po
Enoxacin	400 mg	b.i.p	po
Ofloxacin	600mg	t.i.p	po
	200-400 mg	b.i.p	IV
Ciprofloxacina	400 mg	b.i.p	po
	200 mg	b.i.p	IV
Rufloxacin (N.U.S)			
Lomefloxacina	400 mg	día	po

QUINOLONAS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Levofloxacina			
Esparfloxacina	200 mg	t.i.p	IV
Clinafloxacina			
Grepafloxacina	200-600 mg	día	po
Trovafloxacina	100-200 mg	día	Po – día,

Características especiales de la segunda generación de Quinolonas

- ? Poseen excelente actividad frente a cocos Gram-positivos, incluidas sepas de *Pneumococcus* resistentes a Penicilinas y Cefalosporinas.
- ? Tratamiento de elección en las neumonías de presentación muy grave en pacientes alérgicos a los beta lactámicos.
- ? Trovafloxacina y Esparfloxacina tienen la ventaja adicional de incluir en su espectro una excelente acción frente a bacterias anaerobias.
- ? Presentan excelente difusión hacia las estructuras broncopulmonares, y su actividad no disminuye en medios con pH bajo o hiperosmolaridad.
- ? Alta disponibilidad por vía oral y factibilidad para el tratamiento secuencial. Esto justifica que estos medicamentos estén desplazando a los aminoglucósidos en el tratamiento de la sepsis grave.
- ? Muy activas contra *Micobacterias* multiresistentes.

Usos clínicos

- ? Infecciones de vías urinarias (crónicas o complicadas).
- ? Enfermedades venéreas: Gonococcus, Chlamydia, Chancroide y Mycoplasma.
- ? Infecciones de las vías respiratorias superiores solo si es por H. influenzae (las aminopenicilinas resultan igualmente efectiva, y más económicas).
- ? Enfermedad de las vías respiratorias inferiores por gérmenes Gram-negativos intrahospitalarios.
- ? La mucoviscidosis es la única justificación de las Quinolonas en la edad pediátrica.
- ? Enfermedades diarreicas bacterianas. (Shigella, E. coli, Salmonella, Campylobacter).
- ? Osteomielitis crónicas.

En resumen, la primera generación de quinolonas presenta:

- ? Excelente actividad contra: Enterobacterias, Gonococos, H. influenzae y Staphylococcus Meticillin sensibles.
- ? Actividad intermedia contra: Acinetobacter y Pseudomona aeruginosa.
- ? Resistencia relativa: Pseudomona cepacia, Pseudomona maltophilia.
- ? No activa frente a Streptococcus anaerobios.

Las Quinolonas de segunda generación pueden ser consideradas como antibióticos de muy amplio espectro, y ser utilizadas como monoterapia en infecciones graves.

COMPARACION DE ESPECTROS ANTIMICROBIANOS:

	C I P R O F L O X A C I N A	O F L O X A C I N A	P E F L O X A C I N A	E S P A R F L O X A C I N A	L E V O F L O X A C I N A	T R O V A F L O X A C I N A	G R E P A F L O X A C I N A
GRAM-POSITIVOS:							
Strep. Grupos A, B, C, G	+	+	0	++	++	++	++
Strep. Pneumoniae	0	0		++	++	++	++
Strep. Viridans	+	+	0	+	++	++	++
Enterococcus faecalis	+	+	0	+	++	++	++
Enterococcus faecium	0	0	0	+	0	+	+
S. aureus (SASM)	++	++	++	++	++	++	++
S. aureus (SARM)	0	0	0	+	+	+	+
S. epidermidis	++	++	++	++	++	++	++
C. jeikeium	++	++				0	
L monocytogenes	++					++	++
GRAM-NEGATIVOS:							
N. gonorrhoeae	++	++	++	++	++	++	++
N. meningitidis	++	++	++	++	++	++	++
M. catarrhalis	++	++	++	++	++	++	++
H. influenzae	++	++	++	++	++	++	++
E. coli	++	++	++	++	++	++	++
Klebsiella sp	+++	++	++	++	++	++	++
Enterobacter sp	++	++	++	++	++	++	++
Serratia sp	++	++	++	++	++	++	++
Salmonella sp	++	++	++	++	++	++	++
Shigella sp	++	++	++	++	++	++	++
Proteus mirabilis	++	++	++	++	++	++	++

Proteus vulgaris	++	++	++	++	++	++	++
Providencia sp	++	++	++	++	++	++	++
Morganella sp	++	++	++	++	++	++	++
Citrobacter sp	++	++	++	++	++	++	++
Aeromonas sp	++	++		++	++	++	++
Acinetobacter sp	++	+		+	++	++	++
P. aeruginosa	++	+		0	++	++	
B. cepacia	0	0		0			
S. maltophilia	++	++		0	0	+	
Y. enterocolitica	++	++	++	++	++	++	++
Legionella sp	++	++	++	++	++	++	++
P. multocida	++	++	++	++		++	
ANAEROBIOS:							
Actinomyces	0	+					
Bacteroides fragilis	0	0	0	0	0	++	0
P. melanogénica	0	0		0		++	0
Clostridium difficile	0			0		++	0
Clostridium no difficile	+	+		++	++	++	+
Peptostreptococcus sp	+	+		++	++	++	+

++: Usualmente eficaces (más del 60%).

+ : Menos eficaces (entre 30-60%).

0 : No eficaces.

Efectos adversos

- ? Síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarreas.
- ? El uso combinado con teofilinas aumenta su nivel tóxico provocando convulsiones.
- ? Erosiona el cartílago de crecimiento por lo que está contraindicado en niños y embarazadas.
- ? Inhiben el GABA en el SNC provocando somnolencia, mareos y depresión mental.
- ? Raros casos de anafilaxia fatal con la primera dosis.
- ? Se han reportado casos de insuficiencia hepática, tendinitis y ruptura del tendón de Aquiles.
- ? La Ciprofloxacina produce cristaluria en orinas alcalinas.
- ? Ofloxacina produce hiper o hipoglicemias en el 1% de los casos.

Comentarios:

- ? Son de elevado costo (más de \$30 preparados parenterales).
- ? No se justifican como droga de elección de 1ra línea en infecciones urinarias no complicadas.
- ? Inhiben el GABA.
- ? Categoría C del embarazo.
- ? Concentración en LCR 30-60% con relación al plasma.
- ? Pobre relación bilis/suero < 2%.

Interacciones

- ? Los cationes multivalentes metálicos, incluyendo Sucralfato, disminuyen la adsorción las Quinolonas en un 50 al 90%.
- ? La Cimetidina, aumenta los niveles plasmáticos.
- ? Los niveles séricos disminuyen con el uso simultáneo de Ciclosporinas.
- ? Aumentan el tiempo de protrombina por interacción con los anticoagulantes orales. (potencian su acción).

OTROS BETALACTAMICOS

MONOBACTAMICOS

Los monobactámicos poseen en su estructura sólo la mitad del anillo Beta-lactámico, lo que les confiere algunas particularidades como su gran difusibilidad y su escasa sensibilidad cruzada con otros antibióticos betalactámicos (menor 1%). Al igual que otros betalactámicos son antibióticos bactericidas que actúan inhibiendo la síntesis de la pared celular, inhiben el PABA por lo que tienen toxicidad sobre el SNC a altas dosis o cuando hay insuficiencia en vías de excreción. Se consideran categoría B cuando se administran durante el embarazo.

AZTREONAM

Principales características:

- ? Bactericida
- ? Distribución celular muy amplia (difusibilidad).
- ? Penetra en el LCR *.
- ? Estable a pH bajo y medio pobre en oxígeno *.
- ? Se excreta por la orina.
- ? No es oto-nefrotóxico*

* Estas características lo diferencia y le ofrece ventajas especiales sobre los aminoglucósidos.

Espectro

- ? Específico sobre bacterias aerobias Gram negativas.
- ? Es activo frente a muchas cepas de *Pseudomona aeruginosa* resistentes a los aminoglucósidos.
- ? Es más estable frente a las *Pseudomonas* que las penicilinas antipseudomónicas.

Usos

- ? Infecciones urinarias
- ? Infecciones respiratorias bajas (nosocomiales o del anciano) estables a pH bajo.
- ? Infecciones de la piel. (incisiones, úlceras, quemaduras)
- ? Infecciones de los huesos y articulaciones.

- ? Infecciones intrabdominales, peritoneales y del aparato reproductor femenino, (asociada con Metronidazol, Vancomicina, Penicilina o Clindamicina).
- ? Gonorrea (1 sola dosis).

Toxicidad

Rash, vómitos, diarreas y en menos del 1% reacciones cruzadas con la Penicilina, forma precipitados menos de 1%.

Las cadenas laterales del Aztreonam son idénticas a las cadenas laterales de la ceftazidima (Frotaz), en este caso particular la posibilidad de alergia cruzada es muy grande.

OTROS MONOBACTÁMICOS

- . Carumonan (Parenteral).
- . Tigemonan (Oral).

Unidos a las Penicilinas son útiles en abscesos pulmonares y cerebrales pero no en sepsis intrabdominal donde el anaerobio más frecuente es el *B. fragilis* sobre el cual las penicilinas carecen de actividad.

Farmacocinética

- ? Vida media de 1½-2 horas que aumenta significativamente en la insuficiencia renal y ligeramente en la insuficiencia hepática.
- ? Se excreta sin cambios por la orina tanto por filtrado glomerular como por secreción tubular activa, útil en sepsis urogenitales.
- ? Hasta el 12% puede eliminarse por las heces fecales, en caso de insuficiencia renal avanzada debe ajustarse la dosis.
- ? No se ha reportado ningún grado de toxicidad renal.
- ? Penetra en gran número de tejidos y fluidos, su concentración del líquido peritoneal es igual a la sérica, penetra en el LCR.
- ? Debido a su morfología no induce las betalactamasas por lo que el mecanismo de resistencia bacteriana es infrecuente (al menos por este mecanismo). Mantiene su actividad con un pH entre 6-8 y en presencia de anaerobiosis, resultando muy útil en el tratamiento de los abscesos.
- ? Actúa sinérgicamente junto a los aminoglucósidos en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias y bacilos Gram-negativos aerobios.
- ? No modifica la microflora anaerobia intestinal.
- ? Produce bajo nivel de disbacteriosis y colitis pseudomembranosa.

- ? Son bien tolerados.
- ? No deben diluirse con anestésicos.

Dosis: 500 mg c/12h hasta 2 g c/6h (bb 1g \$15.10).

Comentarios:

- ? Específicos contra Gram negativos.
- ? Producen menos convulsiones que los Carbapénicos.
- ? Pueden ser usados en pacientes con alergia a la Penicilina y Cefalosporinas, a excepción de Ceftazidime (Fortaz).
- ? Nivel del LCR de 8-40% del plasma con actividad variable.
- ? Relación bilis-suero 0.6%.
- ? No interactúan de forma importante con otros medicamentos.
- ? Categoría B durante el embarazo.

CARBAPENICOS

Son los compuestos de más amplio espectro de acción entre los antibióticos. El Imipenem (Primaxin) fue el primero en obtenerse, está compuesto por Thienamicina (1970), la cual tiene un anillo Beta-lactámico y es muy nefrotóxica, por lo que se le agregó la Cilastatina la que interfiere en el metabolismo renal de la misma, inhibiendo de forma reversible la dihidropeptidasa renal reduciendo de esta forma su nefrotoxicidad.

IMIPENEM

(Bb \$23.34).

Farmacocinética

- ? Muy difusible, alcanza concentración de 10-40% en LCR, no altera la flora intestinal, se concentra poco en la bilis.
- ? Su mecanismo de acción es igual a los otros Beta - lactámicos, no es útil en las colangitis.

Solo se conoce resistencia a:

- ? Gram positivos: Staphilococcus Meticillin resistentes y Streptococcus grupo D (faecium).
- ? Gram negativos: Pseudomona cepacia (Burkholderia cepacea) y maltophilia (Xanthomonas).

Indicaciones

Infecciones nosocomiales a microorganismos muy resistentes.

Empíricamente después de múltiples tratamientos y procedimientos terapéuticos.

Infecciones polimicrobianas como monoterapia.

Infecciones urinarias complicadas cuando no se pueden usar Quinolonas.

Infecciones por P. aeruginosa resistente a otros agentes.

Ejemplos:

Infecciones respiratorias baja nosocomial. (Gram negativos)

Peritonitis fecaloidea. (Polimicrobianas)

Infección ginecológica. (Polimicrobianas)

Sepsis generalizada. (Shock séptico)

Infección hueso y articulaciones.

Endocarditis

En las meningitis, su utilidad no ha sido demostrada.

Dosis y administración: 50 mg/Kg/día, no exceder de 4 gramos por día, 250-500 mg en 20-30 min. O un gramo por hora. Si insuficiencia renal ajustar dosis.

Reacciones adversas

Locales: Tromboflebitis menos 3%.

Sistémicas:

Náuseas 2%.

Vómitos 1.6%

Hipotensión 0.9%.

Somnolencia 0.2%.

Diarreas 1.8%.

Convulsiones 0.4%.

Urticaria 0.2%.

Rash 0.9%.

La Colitis Pseudomembranosa y la hepatitis se presentan raramente.

Se presenta sensibilidad cruzada con las Penicilinas en un 50% de los pacientes.

Se han reportado necrosis tóxica epidérmica.

Se debe reducir la dosis en ancianos, epilépticos y AVE.

Convulsiones cuando hay historia previa o dosis 1 g c/6h.

MEROPENEM

Produce menos convulsiones que el Imipenem.

No requiere Cilastatina. Resulta relativamente estable a la deshidropeptidasa 1 humana (DHP-1). Presenta mayor actividad frente a bacterias aerobias Gram negativas que el Imipenem.

Ligeramente inferior al Imipenem contra Streptococcus y Staphylococcus.

Igual actividad frente anaerobios.

No se recomienda usar Meropenem en infecciones causadas por Staphylococcus resistentes al Meticillin.

Se ha determinado que Stenotrophomonas (Pseudomonas cepacia, Burkholderia cepacia) y Enterococcus faecium son resistentes.

Comentarios:

Mayor espectro de acción antibacteriano conocido.

Nivel LCR 10-40% del plasma.

Moderadamente útil en las sepsis por Pseudomonas 50% se recomienda una precaución particular al utilizar el Meropenem en monoterapia de pacientes en estado crítico con infecciones confirmadas o presuntas de las vías

respiratorias inferiores causadas por *Pseudomonas aeruginosa*.

Útil frente a las enterobacterias de elevada resistencia.

Relación bilis/suero 0.04%

Interactúa con la Ciclosporinas aumentando su concentración en LCR pudiendo ocasionar convulsiones, confusión y temblores.

No se ha evaluado la seguridad del Meropenem en el embarazo humano.

Se detecta en muy bajas concentraciones en la leche materna.

Dosis:

Habitual 500 mg cada 8 horas. La dosis puede elevarse a 1 gr IV cada 8 horas en las sepsis graves.

En las meningitis, la dosis recomendada es de 2 gr cada 8 horas IV.

Se pueden diluir para su administración en soluciones de cloruro de sodio, glucosa y manitol.

ANTIANAEROBIOS

Clasificación de las bacterias anaerobias

Fuentes:

Formadores de esporas: Se encuentran en el suelo.

No esporulados: Forman parte de la flora del intestino, vías biliares y aparato genitourinario.

Formadores de esporas:

. Bacilos Gram positivos:

Clostridium perfringens (gangrena gaseosa o mionecrosis)

Clostridium tetani

Clostridium difficile (colitis pseudomembranosa)

Elaboran exotoxinas con actividad enzimática.

No esporulados:

. Bacilos Gram negativos:

Bacteroides fragilis (más común en el peritoneo)

Bacteroides melaninogenicus

Bacteroides oralis

Fusobacterium

. Cocos Gram positivos:

Peptococcus: Frecuentes en el pulmón y lóbulo frontal.
(microaerófilus)

Peptococcus

Cocos aislados

Streptococcus microaerófilos

. Bacilos Gram positivos raros:

Fusobacterium

Propionibacterium

Eubacterium

Actinomyces

Comentarios:

Ningún órgano o tejido es inmune a la infección por gérmenes anaerobios, en las cuales, generalmente se asocian dos o más especies. Debe

sospechase sepsis por anaerobios ante la presencia de olor desagradable y pútrido, necrosis tisular extensa con presencia de tejidos desvitalizados, tromboflebitis séptica y cultivos usualmente negativos, presencia de gas en los tejidos, infecciones relacionadas con malignidad y sobre infección después de tratamientos con antibióticos de amplio espectro.

Antibióticos con mayor utilidad en el tratamiento de la sepsis por anaerobios:

METRONIDAZOL

Mecanismo de acción desconocido (se piensa que actúa en el DNA, causando la pérdida de su estructura helicoidal y la ruptura de sus cadenas).

Características farmacocinéticas

- ? Se absorbe completa y rápidamente después de su administración oral.
- ? Elevado volumen de distribución (LCR, hueso, ojo, abscesos, secreciones vaginales, semen, saliva y leche materna).
- ? La droga es metabolizada en el hígado, los metabolitos resultan de la oxidación de las cadenas laterales, y mantienen sus propiedades bactericidas.
- ? Se elimina por el riñón tanto en forma activa como sus metabolitos, en un 60-80%. El 15% restante es eliminado con las heces.
- ? Resulta más tóxico en la insuficiencia hepática que en las nefropatías o insuficiencia renal.
- ? Concentración LCR 30-100% la del plasma.

Espectro de acción.

1. Protocida: Trichomonas, Amebas, Giardia, Balantidium.
2. Bactericida contra:
 - Todos los cocos anaerobios (Peptococcus y Peptostreptococcus).
 - Bacilos Gram-negativos anaerobios, incluyendo Bacteroides.
 - Bacilos Gram-positivos anaerobios formadores de spora (Clostridium y Eubacterium).
3. Presentan elevada resistencia:
 - Bacilos anaerobios Gram-positivos no esporulados.
 - Bacterias anaerobias facultativas.
 - Bacterias aerobias, Chlamydia, y Mycoplasma.

Indicaciones

- ? Sepsis intrabdominal (incluyendo el absceso hepático).

- ? Infecciones de piel y partes blandas.
- ? Infecciones del SNC, excepto lóbulo frontal.
- ? Infecciones ginecológicas.
- ? Infecciones de huesos y articulaciones.
- ? Endocarditis por *B. fragilis*.
- ? Se prefiere la Clindamicina en las infecciones por anaerobios del pulmón.
- ? Es una alternativa útil en el tratamiento de la Colitis pseudomembranosa cuando no está indicada la Vancomicina.
- ? Profilaxis quirúrgicas de las infecciones por anaerobios.
- ? Infecciones por *Helicobacter pylori*, en pacientes ulcerosos.

Dosis: 15 mg/kg Ataque

Mantenimiento: 7.5 mg/kg/dosis en infusión de 30-60 min. c/6-12h.

Debe pasarse a la vía oral cuando se estabiliza el paciente.

La dosis debe reducirse en pacientes con enfermedades hepáticas obstructivas, cirrosis alcohólica o disfunción renal severa.

Efectos adversos

Los más comunes, son manifestaciones gastrointestinales: náuseas, lengua seca y sabor metálico. Puede producir distensión abdominal, vómitos y diarreas. Se ha presentado de forma súbita glositis y estomatitis, (quizás por exacerbación de monilias), cefalea, vértigos y mareos. Muy raramente ocurren manifestaciones encefalopáticas como convulsiones, incoordinación y ataxia, la presencia de las mismas obliga a suspender el tratamiento. Se han descrito con su uso prolongado severas neuropatías periféricas sensitivas.

Al ingerir alcohol, se presentan reacciones tipo disulfiram.

Administrado durante largos periodos de tiempo, resulta cancerígeno en las ratas.

Interacciones

- ? Potencia el efecto de los anticoagulantes orales.
- ? Acelera su eliminación la difenilhidantoína y el fenobarbital.
- ? Deprimen su eliminación la administración de cimetidina y la presencia de hepatopatías, en estas situaciones está indicado disminuir la dosis a la mitad.
- ? Alcohol: reacción tipo disulfiram.
- ? Disulfiram (antabuse): Reacción psicótica aguda.
- ? Ciprofloxacina: Aumenta el umbral convulsivo, por lo que no se deben

- administrar a los pacientes epilépticos.
- ? Categoría B (durante el embarazo).

ORNIDAZOL

- ? Posee una estructura nitro-imidazólica
- ? Se administra únicamente por perfusión IV
- ? Se metaboliza en el hígado en un 95%
- ? Sus metabolitos se eliminan por vía hepato-renal.
- ? Penetración excelente en LCR.

Espectro de acción

- ? Muy activo frente a bacterias anaerobias (Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, y cocos anaerobios).
- ? En afecciones protozoarias (amebiasis, tricomoniasis y lambliasis).

Dosis:

Inicial: 500-1000 mg.
Mantenimiento: 500 mg c/12h.

Efectos adversos

- ? Generalmente muy bien tolerado.
- ? Mareos, cefalalgia y trastornos gastrointestinales.
- ? Se han reportados síntomas del SNC tales como temblor, rigidez, ataxia y neuropatías periférica.

CLINDAMICINA

- ? Derivado de la Lincomicina.
- ? Antibiótico bacteriostático.
- ? Actúa a nivel ribosomal (50S), suprimiendo la síntesis de proteínas.
- ? Compite con Cloramfenicol y Eritromicina.
- ? Administración oral y endovenosa.
- ? Excelente difusión a todos los líquidos y tejidos del organismo con excepción del SNC.
- ? No penetra en el LCR, concentración menor al 1% de la plasmática.
- ? Se acumula en polimorfos y macrófagos alveolares (muy útil en el tratamiento del absceso del pulmón).
- ? Se inactiva en el hígado, y sus metabolitos son excretados con la orina y bilis.

- ? Su actividad antimicrobiana persiste en las heces por más de 5 días posteriores a su administración parenteral.
- ? Debe ajustarse la dosis en la insuficiencia hepática.

Espectro

- ? Posee igual actividad que la Eritromicina, contra *Streptococcus Pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridans*.
- ? Los *Staphylococcus* resultan sensibles con excepción de las cepas *Meticillin* resistentes.
- ? No tiene actividad frente a los *Enterococcus* (*faecalis* y *faecium*).
- ? Excelente actividad contra gérmenes anaerobios, con excepción de *Clostridium difficile*.
- ? Todas las bacterias gramnegativas resultan resistentes con excepción de *H. ducreyi*.

Indicaciones

- ? Alternativa terapéutica en sepsis graves por Gram positivos en pacientes alérgicos a la Penicilina.
- ? Infecciones de las vías respiratorias bajas.
- ? Infecciones de los huesos largos y articulaciones.
- ? Sepsis ginecológicas e intrabdominal.
- ? En combinación con primaquina, ha sido muy útil en la infección por *Pneumocystis carinii*, en pacientes con SIDA.

Dosis: 600-4800 mg c/6-12h en infusión de 30-60 min.

Reacciones adversas

1. Se ha reportado diarreas, en el 2 al 20% bajo tratamiento con Clindamicina.
2. Colitis pseudomembranosa entre el 0.01% hasta el 10%.
3. Potencia el efecto de los bloqueadores neuromusculares (puede producir apnea).
4. Poco frecuente rash (más común en pacientes con SIDA), íctero y neutropenia.
5. Hipotensión si se administra rápidamente.
6. Elevación reversible de las transaminasas hepáticas.

Interacciones

- ? Teofilinas: Convulsiones.

- ? Caolín: Disminuye su absorción.
- ? Bloqueadores neuromuscular: Apnea.
- ? Categoría C en el embarazo.

CLORAMFENICOL

Al iniciar un tratamiento con Cloramfenicol, debe de valorarse el posible beneficio en relación con su toxicidad potencial. Siempre que estén disponibles, se prefiere el uso de otras drogas igualmente efectivas y menos tóxicas.

Farmacocinética

- ? Se hidroliza en el hígado, pulmones y riñones. Del 20 al 30% de la droga se excreta por los riñones sin metabolizar.
- ? Muy amplio volumen de distribución. Concentración en LCR, ente un 45 a 90% de su concentración plasmática.
- ? La droga sin modificar y sus metabolitos, se filtran y secreta por los riñones.
- ? Solo se utiliza en el caso de fracaso frente a agentes menos tóxicos.
- ? Bacteriostáticos: actúa a nivel del ribosoma (50S).
- ? Su eliminación biliar es escasa, por lo cual resulta excepcional, la alteración de la flora intestinal y la aparición de colitis pseudomembranosa (relación bilis/plasma es igual a 0.2).

Espectro de actividad

1. Bactericida frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *H. influenzae*.
2. Bacteriostático:
 - Anaerobios Gram positivos:
 - Peptococcus*, *Peptostreptococcus*.
 - Propionibacterium acnes*.
 - Clostridium perfringens*.
 - Clostridium sp.*
 - Anaerobios Gram negativos:
 - Bacteroides fragilis*.
 - Bacteroides melanogenicus*.
 - Fusobacterium*.
 - Aerobios Gram negativos:
 - Salmonella typhi*.
 - Shigella*.
 - Yersinia enterocolitica*.

Neisseria gonorrhoeae.
Moraxella (Branhamella) catarrhalis.
Aeromonas.
E. coli.
Burkholderia (Pseudomona) cepacia.
Stenotrophomonas (Xanthomonas, Pseudomonas) maltophilia.
Francisella tularensis.
Haemophilus ducreyi (chancroide).
 Aerobios Gram positivos:
Streptococcus A, B, C, G.

Otros:

V. colerae.
Mycoplasma Pneumoniae.
Chlamydia trachomatis.
Rickettsias.

3. Moderadamente resistente:

Klebsiella sp.
Proteus vulgaris.
Enterococcus (faecalis, faecium).
Staphylococcus aureus Meticillin sensible.

4. Altamente resistentes:

Staphylococcus aureus Meticillin resistente.
Corynebacterium jeikeium.
Enterobacter sp.
Pseudomona aeruginosa.
Serratia marcescens.

A pesar de su amplio espectro y su elevado volumen de distribución, la toxicidad del Cloramfenicol ha limitado su uso a las siguientes situaciones clínicas.

Indicación	Cloramfenicol (dosis)	Alternativa terapéutica	Comentarios
Fiebre tifoidea.	1 gr c/6h por 4 semanas	Ceph 3 G. Quinolonas.	El tratamiento resulta más efectivo por vía oral.
Meningitis			
H influenzae.	50 a 75 mg/Kg/día..	Ceph 3 G.	Efecto sinérgico con Ampicillin.

N. meningitidis.	Dividido c/ 4-6 horas Por 2 semanas.	Ceph 3 G.	Alternativa terapéutica en alérgicos a los betalactámicos.
S. Pneumoniae		Ceph 3 G.	
Infecciones por Anaerobios.	100 mg/kg/día.	Clindamicina. Metronidazol.	Asociar a la penicilina en el absceso cerebral.
Rickettsias	50 mg/kg/día.	Tetraciclina.	Solo usar en embarazo o menores de 8 años.
Brucelosis.		Tetraciclina.	Igual.

Toxicidad

La principal toxicidad del Cloramfenicol es sobre la médula ósea, y la misma puede manifestarse de dos formas diferentes:

Toxicidad medular por idiosincrasia (dosis independiente): se presenta inicialmente como anemia, trombocitopenia o leucopenia aislada, que puede progresar a pancitopenia. Es mucho más común en pacientes sometidos a tratamientos prolongados, o en aquellos que han sido sometidos a la droga en más de una ocasión. Su incidencia aproximada, es de 1/30,000 aproximadamente. Su mortalidad es elevada, y generalmente se presentan leucosis agudas en aquellos pacientes que se recuperan. El pronóstico empeora en proporción al tiempo transcurrido entre la última dosis de Cloramfenicol y la aparición de los síntomas. La mortalidad alcanza un 100%, cuando el periodo de tiempo transcurrido entre la supresión del medicamento y la supresión de los síntomas es superior a dos meses.

Se piensa, que el componente estructural del Cloramfenicol, responsable de su toxicidad, es un grupo Nitro, que puede ser metabolizado por las bacterias intestinales, originando intermediarios tóxicos. Esto explicaría la mayor incidencia de toxicidad medular producida por Cloramfenicol, cuando se administra por vía oral. La aparición de esta complicación en mellizos homocigóticos, ha hecho sospechar la posibilidad de predisposición genética.

Toxicidad medular dosis dependiente: Esta forma de toxicidad es relativamente común y predecible, se manifiesta por supresión eritroide reversible, atribuida a la acción inhibitoria de la droga sobre la síntesis de

proteínas mitocondriales. Suele presentarse reticulopenia entre los 5 a 7 días de iniciado el tratamiento, seguido de anemia y aumento del hierro sérico, aparecen además vacuolas citoplasmáticas en los precursores eritroides y granulocitos. Pueden aparecer además leucopenia y trombocitopenia.

La toxicidad medular por Cloramfenicol, aumenta en presencia de ascitis e ictericia.

El síndrome del bebé gris, (gray baby syndrome) se presenta en prematuros y neonatos, usualmente comienza a los 4 días de iniciado el tratamiento, se inicia con vómitos, rechazo a la lactación, respiración rápida y superficial, cianosis, distensión abdominal y diarreas verdosas. Este cuadro se agrava críticamente en las primeras 24 horas, apareciendo flaccidez, hipotermia y coloración grisácea terminal. La mortalidad del síndrome es superior al 40%. No deben utilizarse en recién nacidos, dosis de Cloramfenicol superiores a 25 mg/kg/día.

Son raras las reacciones alérgicas o por hipersensibilidad.

Se han presentado reacciones tipo Jarisch-Herxheimer con su uso en el tratamiento de la sífilis, brucelosis y fiebre tifoidea.

Con la administración oral, pueden presentarse náuseas, vómitos, diarreas y distensión abdominal.

Ocurre neuritis óptica en el 3 al 5% de los niños tratados por mucoviscidosis.

Interacciones medicamentosas

- ? El Cloramfenicol inhibe de forma irreversible las enzimas microsomales hepáticas P-450 y prolonga la vida media de drogas que son metabolizadas por este sistema como los anticoagulantes dicumarínicos, fenitoína, clorpropamida y tolbutamida. Su uso simultáneo (sin ajuste de las dosis), puede producir toxicidad mayor y muerte.
- ? Anticoagulantes: potencian su acción.
- ? Hipoglucemiantes orales: potencia su acción.
- ? Fenitoína: aumenta su toxicidad (ataxia, nistagmo).
- ? El fenobarbital y la rifampicina, mediante un fenómeno de inducción enzimática, acortan la vida media del Cloramfenicol, llegando a producir concentraciones subterapéuticas.

ANTIBIOTICOS GLICOPECTIDICOS

VANCOMICINA

Sintetizada 1955 a partir de la cepa del *Streptomyces orientalis* (ahora *Nocardia orientalis*), su nombre proviene de Vanquish que significa Vencedor. No se absorben por vía oral, es el medicamento de elección en la colitis pseudomembranosa. En el año 1958 con el advenimiento del Meticillin más económico y menos tóxico queda relegada a un segundo plano, hasta que aparecen cepas de *Staphylococcus Meticillin* resistente y retoma su importancia actual.

Mecanismo de acción.

Es bactericida, inhibe la síntesis de la pared, además afecta la membrana citoplasmática de los protoplastos en reposo y proliferación. Inhiben la síntesis de RNA.

Espectro:

- ? Muy activo frente a cocos Gram positivos (el *Enterococcus* es la excepción), contra el cual se comporta como bacteriostático.
- ? Los *Clostridium* son sensibles.
- ? No ha aparecido resistencia debido a sus múltiples puntos de acción.

Farmacocinética.

Pobre adsorción oral, su uso IM es muy doloroso por lo que es obligatorio su uso EV de forma sistémica, gran volumen de distribución (penetra todas las cavidades), relación bilis/suero 0/5, la concentración del LCR 7-30% con relación al plasma lo que hace que tenga actividad despreciable.

Uso clínico.

- ? Tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus* graves resistentes a las penicilinas (Osteomielitis, Endocarditis, infecciones de las heridas).
- ? Alergia a los Beta-lactámicos.
- ? *Staphylococcus epidermidis* (piel), en infecciones nosocomiales de inmunodeprimidos o instrumentados (catéter, prótesis valvulares).
- ? Enfermedades por *Streptococcus* graves en pacientes alérgicos a los Beta-lactámicos.
- ? Uso oral en la colitis pseudomembranosa.

Dosis: 40 mg/kg/día q.i.d.; concentración 2.5 mg/ml a pasar en 1-2h;
En Colitis pseudomembranosa: 125 mg po q.i.d.

Reacciones adversas.

- . Ototóxicas 1%.
- . Nefrotóxicas 5%.
- . Anafilaxia muy rara.
- . Red Neck Síndrome: Prurito, hipotensión y broncoespasmo por liberación de histamina.
- . Hipotensión con uso EV en bolo en menos de 10 min.
- . Flebitis 30%.

Estas reacciones disminuyen cuando se administra diluido 2.5 mg/ml y en infusión lenta de 1-2 horas.

TEICOPLANINA.

Es un nuevo antibiótico glicopeptídico dotado in vitro de actividad bactericida frente a los Gram-positivos, tanto anaerobios como aerobios. Desarrolla su actividad mediante inhibición de la biosíntesis de la pared celular en un punto distinto del afectado por los betalactámicos.

Espectro.

- ? Es activa frente a Staphilococcus incluyendo los Meticillin resistentes, Enterococcus, Streptococcus, Listeria monocytogenes, micrococos, Corynebacterium del grupo J/K y anaerobios Gram positivos, incluidos Clostridium difficile y Peptococcus.
- ? Presenta sinergismo (pero no compatibilidad) bactericida con los aminoglucósidos frente a Enterococcus y Staphylococcus.
- ? No es efectivo frente a bacterias Gram negativas.

Farmacocinética.

Tras su administración intravenosa o intramuscular, Teicoplanina se distribuye ampliamente por los tejidos. Su vida media es de 150 horas con dosis de 3-6 mg/kg.

No se absorbe por vía oral. Se excreta por vía renal.

Uso clínico:

Tratamiento de las infecciones producidas por gérmenes Gram-positivos

incluyendo los resistentes a Meticillin y cefalosporinas.

Profilaxis de la endocarditis en pacientes de alto riesgo, en particular los pacientes con alergia a los beta lactámicos

Posología:

Se administra IM o IV por lo general una sola vez al día 6 mg/kg.

En sepsis muy grave 400 mg IV c/12h, los primeros 4 días, seguido de 400 mg IV o IM diario.

En insuficiencia renal moderada, (aclaramiento de creatinina entre 40 y 60 ml/min), reducir la dosis a la mitad.

En insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min), reducir la dosis a la tercera parte.

No administrar a niños menores de 2 meses.

El medicamento se presenta de forma liofilizada, debe reconstituirse en su propio diluyente evitando la formación de espuma.

Puede administrarse de forma rápida, en inyección IV directa.

Reacciones adversas: escasas, el medicamento generalmente es muy bien tolerado.

DROGAS ANTIVIRALES

Los virus son agregados moleculares de tamaño submicroscópico, insensibles a los antibióticos, parásitos intracelulares obligatorios, constituidos por un solo ácido nucleico, están cubiertos por una capa proteica llamada cápside y ésta a su vez formada por las capsómeras, en algunos existe una envoltura lipídica.

Drogas antivirales:

AMANTADINA (SYMMETREL)

Profilaxis frente a la influenza A (instituciones y conglomerados), en los inmunodeprimidos. Tratamiento de la influenza A sí menos de 20 horas de comenzado el cuadro clínico.

Dosis: 100 mg c/12h p.o

Eficacia: 70% prevención; 50% curación.

Tiene efectos colaterales sobre el SNC en un 6% de los casos (confusión, visión borrosa, alteraciones del sueño).

RIMANTADINA (FLUMADINE)

Dosis: 100 mg po b.i.d.

Ligera toxicidad en menos de 2% de los casos.

RIVAVIRIN (VIRAZOLE)

Efectivo contra el virus sincitial respiratorio en pacientes de alto riesgo.

Dosis: 1.1 g c/24h (aerosol) dilución 20 mg/ml de 3-7 días

En la fiebre Lassa, y Hantavirus la dosis es: 2 g EV dosis de ataque, 1 g c/6h por 4 días y continuar con 0.5 g c/8h por 6 días.

Es de muy baja toxicidad y cursa con pocos cambios en sangre, hígado y riñón.

TRIFLURIDINE (VIROPTIC)

Uso en el tratamiento de la queratoconjuntivitis por Herpes virus tipo 1 y 2 con un porcentaje de respuesta mayor que la idoxuridine.

Dosis: 1 gota c/2h; máximo de 9 gotas/día, por un tiempo máximo de 21 días.

ACICLOVIR (ZORIVAX)

Uso contra Herpes simple: Genital, recurrente genital, mucocutáneo y en inmunodeprimidos.

Dosis: 5 mg/kg EV en 1h c/8h por 7 días.

En el caso de la encefalitis la dosis es de 10 mg/kg EV en 1h cada 8h por 10 días.

Herpes Zoster: en el huésped normal 800 mg po 5/día por 7 días.

En el inmunocomprometido no severo la dosis se mantiene igual, en el severo la dosis es de 10-12 mg/kg c/8h en 1h por 7-14 días, esta dosis es igual para la Varicela Zoster.

Efectos colaterales:

- ? Flebitis.
- ? SNC: letargia, convulsiones, temblor < 5%.
- ? Renal: aumento de la creatinina, hematuria 5%.
- ? Hepática: aumento de la TGO.

FAMCICLOVIR (FAMVIR)

Uso en Herpes Zoster, simple y recurrente.

Menos tóxico.

GANCICLOVIR (CYTOVENE)

Uso en la infección por Citomegalovirus (CMV)

? Toxicidad total en 32%.

Granulocitopenia 40%.

Trombocitopenia 20%.

Fiebre, Rash, aumento de la TGO 2%.

Dosis: 5 mg/kg EV 1h c/12h de 14-21 días.

Si resistencia usar Foscarnet.

FOSCARNET (FOSCAVIR)

Alternativa en la retinitis por CMV resistente al Ganciclovir, también en la varicela y el Herpes Zoster.

Muy tóxico: Cefalea y fatiga 100% de los casos, náuseas 80%, fiebre 25%, aumento de la creatinina y proteinuria 50%, disminución del Ca, K y Mg, convulsiones y úlceras peneales.

Dosis: Inducción 60 mg/kg en 2h c/8h por 14 días.

Mantenimiento 90-120 mg/kg diario en 2 horas.

INTERFERONES

Inmunomodulador, antiviral inespecífico que inhibe la replicación viral.

Usos:

Hepatitis B crónica: 5 millones S/C o IM/día durante 4 meses \$5973.36.

Hepatitis C crónica: 3 millones S/C o IM 3 veces/semana durante 6 meses

Efectos colaterales:

- ? Fiebre pseudogripal (flu-like fever) 98%.
- ? Cefalea 71%.
- ? Mialgias 73%.
- ? Anorexia 46%.
- ? Diarrea 29%.
- ? Vértigo 21%.
- ? Rash 18%.
- ? Aumento de la TSH y tiroiditis autoinmune.
- ? Leucopenia 49%, anemia 27% y trombocitopenia 35%.

ANTIMICOTICOS

Introducción

Las micosis profundas y/o diseminadas se asocian a:

- ? Tratamientos radiantes.
- ? Indicaciones de esteroides e inmunosupresión.
- ? Malignidad y/o enfermedades crónicas.

Algunas particularidades de las infecciones por hongos:

- ? Poseen distribución geográfica.
- ? Evolucionan de forma crónica y poco sintomática (fiebre, sudores nocturnos, anorexia, pérdida de peso y depresión).
- ? Las pruebas serológicas y las cutirreacciones son poco útiles en el diagnóstico.
- ? El diagnóstico se basa en el aislamiento del hongo en esputos, médula ósea, orina, LCR, sangre, nódulos linfáticos o biopsia del pulmón e hígado (diagnóstico histopatológico).
- ? No son transmisibles.
- ? Presentan exudados característicos en el fondo de ojo.

Clasificación práctica de los hongos de importancia clínica:

I.- Endógenos:

- Cándida albicans.
- Francisella tularensis.

II.- Exógenos (esporas):

- Histoplasma capsulatum.
- Aspergillus.
- Criptococcus neoformans.
- Coccidioides immitis.
- Paracoccidioidis braziliensis.
- Penicillium marneffeii.
- Blastomyces dermatidis.

Solo deben tratarse las formas diseminadas y potencialmente mortales.

ANFOTERICIN B

(Fungizone); bb 50 mg

- ? Antimicótico de amplio espectro, según la concentración alcanzada es fungioestático o fungicida.

? Resulta un medicamento muy efectivo, pero tóxico, por tal razón se presenta actualmente en el mercado en cinco formas farmacológicas:

1. Anfotericin B, más la sal biliar desoxicolato (Fungizone, DOC, no lipídico).
DOC, puede encontrarse en el mercado mezclado con un 20% de lípidos emulsionados, y recibe el nombre comercial de Intralipid.
Dosis: 1 mg/kg/24 horas.
2. Disperso en suspensión coloidal con sulfato de colesterol (ABCD, Amphocil).
Dosis: 7.5 mg/kg/24 horas.
3. Combinado con lípidos y disperso en pequeñas vesículas unilamelares (SUV).
Anfotericin B 50 mg + 350 mg de lípidos (Lecitina, colesterol y fosfatilglicerol).
Dosis: 3 mg/Kg/24 horas.
4. En forma de complejo lipídico con fosfatidil colina más fosfatidil colesterol. (ABLC):
Dosis: 5 mg/Kg/24 horas.
5. Anfotericin B liposomal (AmBisome):
Dosis: 3-5 mg/Kg/24 horas.

En la actualidad sólo existe experiencia clínica con el uso de DOC, la dosis óptima y eficacia comparativa de los otros preparados esta sujeta a investigación, hasta ahora sólo han demostrado ser menos tóxicos, lo que permite alcanzar dosis terapéuticas plenas con menos efectos adversos y en un menor tiempo, lo cual resulta una gran ventaja en pacientes críticamente enfermos.

Farmacocinética

- ? Altera la permeabilidad de la pared celular, al unirse a los esteroides (ergosterol), presentes en la misma.
- ? No se absorbe por el tracto gastrointestinal.
- ? La droga es liberada del complejo Anfotericin B-desoxicolato a nivel del torrente sanguíneo.
- ? El 90% de la droga liberada, circula unido a las proteínas plasmáticas, principalmente a las lipoproteínas Beta.
- ? Se excreta muy lentamente por los riñones, del 1 al 5% de la droga se

elimina sin sufrir alteraciones.

- ? El metabolismo de la droga no se afecta significativamente en la insuficiencia hepato-renal.
- ? Presenta gran solubilidad en los lípidos y la droga puede recuperarse sin cambio en los tejidos de pacientes autopsiados, la mayor concentración se alcanza en hígado y bazo, aunque también se concentra en pulmones y riñones.
- ? Su concentración en la pleura, peritoneo, sinovia y humor acuoso es dos tercios de la plasmática.
- ? Penetra pobremente en LCR, humor vítreo y líquido amniótico. Su concentración en estos fluidos es 2.5% de la plasmática.
- ? Debido a su unión a las proteínas plasmática y su gran penetración tisular, su vida media es de 15 días aproximadamente.
- ? Ha sido aprobado para uso intratecal.
- ? Relación bilis-plasma 2:7.

Precauciones para su uso:

- ? Realizar urea, creatinina, hemograma, K, Mg y perfil hepático semanal.

Reacciones adversas

Ocurre azoemia, en el 80% de los pacientes tratados. Puede presentarse además acidosis tubular renal y pérdida de potasio y magnesio durante varias semanas posteriores a su uso. La toxicidad renal disminuye ostensiblemente con la administración simultánea de 1500 ml de cloruro de sodio, durante su administración.

Es muy frecuente la aparición de escalofríos y fiebre durante su infusión endovenosa. En ocasiones se presenta hipotensión arterial y dificultad ventilatoria, aunque las reacciones de tipo anafiláctico son muy raras. Estas manifestaciones disminuyen con la premedicación con esteroides y aspirina.

Puede aparecer anemia microcítica hipocrómica hasta en el 27% de los pacientes tratados, la cual se atribuye a un déficit de eritropoyetina causado por el Anfotericin.

El riesgo de tromboflebitis es importante cuando este medicamento se administra por venas periféricas.

Para algunos investigadores, la premedicación con acetaminofen, difenhidramina, hidrocortisona (25-50 mg), y heparina (1000 unidades), no influye sobre las manifestaciones febriles y los escalofríos. Estas manifestaciones las hacen dependientes de reacciones de hipersensibilidad mediadas por citokinas inflamatorias, y la única forma de evitarla sería la premedicación con antiinflamatorios no esteroideos AINES, y altas dosis de esteroides, los cuales podrían disminuir las manifestaciones de

intolerancia a la administración del Anfotericin, con el riesgo prohibitivo de inmunodeprimir al paciente y facilitar la diseminación de la enfermedad. De forma eventual, la meperidina a dosis de 25 mg, resulta muy útil, en el control de los escalofríos febriles.

Dosis

Iniciar con una dosis de 1 mg EV en 30 min. Si no se presentan serias reacciones adversas, completar la infusión con una dosis de 0.25 mg/Kg. Luego se debe continuar la administración diaria con aumentos de 5 a 10 mg por día.

Este medicamento se administra en Dextrosa al 5%, o emulsiones lipídicas. (No administrar en solución salina), en un tiempo de infusión no menor de 4 horas.

La dosis máxima no debe exceder de 1 mg/Kg/día. o 1.5 mg/Kg en días alternos. No infundir en concentraciones superiores a 0.1 mg/ml.

Indicaciones

El Anfotericin B sigue siendo el medicamento más efectivo para el control de las micosis diseminadas o profundas, con excepción de *Pseudallescheria boydii*, su principal inconveniente es su elevada toxicidad que en ocasiones limita su uso. Se considera un antimicótico de amplio espectro, y está indicado en el tratamiento de mucormicosis, aspergilosis invasiva, esporotricosis extracutánea, criptococcosis, fusariosis, alternariosis, trichosporosis, y penicilliosis marneffeii.

Aunque los Imidazoles y Triazoles resultan muy útiles en muchos pacientes con blastomycosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis y paracoccidioidomycosis, el Anfotericin B, sigue siendo el agente de elección cuando estas micosis son rápidamente progresivas o se desarrollan en huéspedes inmunocomprometidos.

Anfotericin B, presenta limitada utilidad contra algunas infecciones ocasionadas por protozoos, como *Leishmania braziliensis* y *Naegleria fowleri*.

Se ha utilizado de forma muy satisfactoria en irrigación continua en concentraciones de 50 mcg/ml, en las cistitis por *Candida*.

Su uso tópico sólo está autorizado en las infecciones por *Candida*. De igual forma se dispone de tabletas de uso enteral, para disminuir la colonización por *Candida* del tracto gastrointestinal.

Interacciones:

- ? Interactúa con adrenocorticoides produciendo marcada hipopotasemia.
- ? Aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos y ciclosporinas.

- ? Aumenta la sensibilidad a los preparados digitálicos.
- ? Potencia los efectos de los bloqueadores neuromusculares.

Se considera seguro para su administración en el embarazo. Categoría B.

FLUCITOSINA

Mecanismo de acción:

Todos los hongos susceptibles son capaces de transformar la Flucitosina en 5 fluorouracil, el cual es un antimetabolito potente. Como resultado de su acción, los hongos se ven imposibilitados de sintetizar DNA. La toxicidad selectiva de este compuesto se debe a que las células de los mamíferos son incapaces de metabolizar la Flucitosina a fluorouracilo.

Farmacocinética

La Flucitosina, se absorbe rápidamente después de su administración oral y alcanza un amplio volumen de distribución que resulta aproximadamente igual al agua corporal total. La droga se une pobremente a las proteínas plasmáticas. El 80% de la droga se elimina en forma activa en la orina, alcanzando concentraciones entre 200 a 500 mcg/ml. La vida media de este compuesto es de 3 a 6 horas, pero puede aumentar a 200 horas en presencia de insuficiencia renal. Penetra fácilmente en el LCR, alcanzando concentraciones del 65 al 90% de las plasmáticas.

Indicaciones terapéuticas

Se administra por vía oral, a razón de 100 a 150 mg/Kg, dividido en intervalos de 4 a 6 horas. Su uso ha sido restringido como monoterapia, al tratamiento de la cromoblastomicosis, salvo esta excepción, en la actualidad, se usa siempre en combinación con el Anfotericin B, con el objetivo disminuir la aparición de resistencia.

Efectos indeseables

La Flucitosina, resulta un tóxico medular potente, y puede producir leucopenia y trombocitopenia en el 22% de los pacientes tratados. Esta contraindicada en el tratamiento de pacientes leucopénicos. Esta toxicidad es atribuida a su conversión en 5-fluorouracilo por parte de las bacterias del tracto gastrointestinal.

Se han reportado además, aumento de las enzimas hepáticas en un 5% de los pacientes tratados. Otras manifestaciones tóxicas incluyen, rash,

nauseas, vómitos, diarreas y enterocolitis.

Dosis: 100-150 mg/kg por día.

IMIDAZOLES Y TRIAZOLES

Características generales:

Esta familia comparte, el mismo mecanismo de acción y el mismo espectro antifúngico. Los Triazoles tienen la ventaja adicional de su metabolismo más lento y su menor toxicidad.

Aunque estas drogas pueden tener sus propias individualidades dentro de su espectro de acción, en general resultan muy activas contra: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, y *Coccidioides immitis*.

Aspergillus spp; resulta moderadamente resistente.

Candida krusei y las diferentes cepas de mucormicosis, pueden considerarse resistentes.

Principales miembros de esta familia.

Imidazoles:

- ? Clotrimazol.
- ? Miconazol.
- ? Ketoconazol.
- ? Econazol.
- ? Butoconazol.
- ? Oxiconazol.
- ? Sulfoconazol.

Triazoles:

- ? Terconazol.
- ? Itraconazol.
- ? Fluconazol.

KETOCONAZOL (NIZORAL)

Farmacocinética

- ? Su absorción oral depende del pH gástrico y se ve favorecida en un medio ácido. Su biodisponibilidad disminuye considerablemente en pacientes que toman antiácidos o inhibidores H₂ histamínicos (Cimetidina, ranitidina o famotidina).
- ? Se metaboliza rápidamente por el hígado.
- ? Se elimina de un 14-22% por la orina en forma de metabolitos inactivos.
- ? Su farmacocinética no se altera en la IRA.
- ? Su amplio uso inicial ha quedado restringido a las infecciones por *Pseudallescheria boydii* y en la profilaxis antimicótica de los pacientes febriles inmunopénicos.
- ? Es utilizado en crema en el tratamiento de la tiña versicolor, dermatofitosis y candidiasis cutánea.
- ? En la actualidad se utiliza raramente como monoterapia, ya que el beneficio terapéutico puede demorar años en alcanzarse, lo cual lo hace inapropiado para el tratamiento de los pacientes severamente enfermos o en enfermedades rápidamente progresivas. En la actualidad el Itraconazol, ha desplazado al Ketoconazol de todos sus usos.

Dosis: 200-800 mg/día. Por 2 a 20 semanas.
Intratecal 20 mg/dosis.

Interacciones(pueden resultar potencialmente mortales)

- ? La administración simultánea de Miconazol, Terfenadine, Astemizol, Cisaprida, Triazolam oral y Midazolam oral, esta totalmente contraindicada, ya que Miconazol bloquea el metabolismo enzimático de estas drogas al inhibir la biosíntesis de esteroides y el sistema enzimático citocromo P-450 dependiente. Esto provoca un ostensible aumento de la concentración sérica de las drogas que utilizan este sistema metabólico pudiendo desencadenarse arritmias mortales.
- ? Potencia el efecto de los anticoagulantes e hipoglucemiantes orales.
- ? Disminuye los niveles de Rifampicina.
- ? Altera el metabolismo de las Fenitoínas.
- ? Aumenta los niveles de Ciclosporinas por lo que incrementan su nefrotoxicidad.

Efectos indeseables

- ? Resulta hepatotóxico con su uso prolongado.

- ? Cuando se utiliza en dosis superiores a 800 mg/día, provoca disminución de los niveles de cortisol y testosterona plasmáticos.
- ? En ocasiones se han reportado crisis Addisonianas con su uso a dosis elevadas. Otras indicaciones de este fármaco, incluyen su uso a dosis de 1200 mg/día, en la enfermedad de Cushing).
- ? Resulta teratogénico en animales al producir sindactilia.

MICONAZOL: (MONISTAT)

- ? Se presenta en formulaciones para uso intravenoso o intratecal, disuelto en aceite de castor, vehículo que resulta sumamente tóxico.
- ? No se comercializa en los Estados Unidos.
- ? Su única indicación ha quedado restringida a pacientes críticos por *Pseudallescheria boydii*.

ITRACONAZOL (SPORANOX)

Guarda una estrecha relación con Ketoconazol, cuando se administra de forma oral, su espectro terapéutico es más amplio y sus reacciones adversas son más discretas.

Farmacocinética

- ? Su absorción intestinal se duplica cuando se administra con alimentos o bebidas ácidas (refrescos de cola).
- ? Se une a las proteínas plasmáticas en más de un 99%, esto explica su no penetración en el LCR.
- ? Posee una amplia difusión tisular.
- ? Su eliminación renal, es despreciable.
- ? Se metaboliza en el hígado a hidroxí-itraconazol, metabolito que resulta muy activo y alcanza en el plasma concentraciones dos veces superiores a la droga sin metabolizar.

Indicaciones terapéuticas

- ? El Itraconazol ha desplazado al Ketoconazol en el tratamiento de cualquier forma grave de histoplasmosis con excepción de la meníngea.
- ? Su administración, 200 mg dos veces al día, resulta el tratamiento de elección para la terapia de mantenimiento en pacientes con SIDA, cuando se han estabilizados con el uso de Anfotericin B.
- ? Ha sido utilizado con éxitos en pacientes inmunodeprimidos con formas diseminadas de aspergilosis, pseudallescheriasis, y phaeohyphomycosis

extramenígea.

- ? Aunque es útil en el tratamiento de la Cryptococcosis, es superado por Fluconazol o Anfotericin.

Dosis:

Se presenta en cápsulas de 100 mg que deben administrarse con alimentos. Actualmente se experimenta con una suspensión oral en ciclodextrina. La dosis usual es de 400 mg/día, repartido en dos dosis.

Efectos indeseables

Se presentan reacciones adversas en el 39% de los pacientes con su uso prolongado. Las más comunes son náuseas y vómitos que se presentan en el 10%; hipertrigliceridemia 9%; hipokalemia 9%, aumento de las enzimas hepáticas 5%. Con dosis superiores a 600 mg/día, se han reportado reacciones potencialmente mortales como: insuficiencia adrenal, hipertensión arterial severa, edemas generalizados y rhabdomiolisis.

Interacciones

- ? La concentración plasmática de Itraconazol disminuye con la administración simultánea de Rifampicina, Fenitoina, y Carbamazepina.
- ? Las drogas antiácidas, H₂ antagonista y bloqueadoras de la bomba de protones gástrica, interfieren con su absorción intestinal.
- ? Al igual que Ketoconazol y Fluconazol; Itraconazol eleva las concentraciones plasmáticas de las drogas que se metabolizan por el sistema enzimático citocromo P450, incluyendo Digoxina, Ciclosporinas, Fenitoina, Cisaprida, Midazolam y Triazolam oral. Con la administración simultánea de Terfenadine, Astemizol puede prolongar el intervalo QT, y provocar arritmias potencialmente mortales como torsades de pointes.

FLUCONAZOL (DIFLUCAN)

Farmacocinética

- ? A diferencia de otros Imidazoles, su absorción oral es casi total, y no depende del pH gástrico o el estado de ayuno del paciente.
- ? Entre el 11 al 12% de la droga administrada se une a las proteínas plasmáticas.
- ? Su excreción renal alcanza un 90%.
- ? Su vida media es de 25 a 30 horas.
- ? Difunde rápidamente a todos los fluidos del cuerpo incluyendo esputo y saliva.

- ? Su concentración en la leche materna es el 85% de la plasmática.
- ? Alcanza concentraciones en LCR, entre el 50 al 90% de la obtenida simultáneamente en el plasma.

Indicaciones terapéuticas

Candidiasis: Sus principales indicaciones son la candidiasis orofaríngea, esofágica y vaginal.

No es efectivo en la candidiasis sistémica de pacientes inmunopénicos.

Candida krusei, Candida glabrata, y Candida norvegensis resultan resistentes al Fluconazol y todos los azoles.

Cryptococcosis:

Se utiliza, en dosis de 200 mg/día, para la prevención de las recaídas, en pacientes previa y exitosamente tratados con Anfotericin B.

Su utilidad en pacientes inmunocompetentes no ha sido demostrada.

Otras micosis:

Resulta más activo y menos tóxicos que el Anfotericin B en el tratamiento de la meningitis por Coccidioides immitis.

Fluconazol resulta menos activo que Itraconazol en el tratamiento de la histoplasmosis, blastomycosis, esporotricosis y dermatofitosis.

Dosis:

Adultos; 50 a 400 mg una vez al día.

Niños; 3 mg/kg una vez al día.

Interacciones (Idénticas al Ketoconazol)

Efectos colaterales:

- ? En forma general 16%, en pacientes con HIV 21%.
- ? Hepatitis tóxicas.
- ? Dermatitis exfoliativas.
- ? Anafilaxia.
- ? Náuseas 3.7%.
- ? Cefalea 1.9%.
- ? Diarrea 1.5%.
- ? Aumento de la TGO 20%.
- ? Rash 1.8%.
- ? Dolor abdominal 1.7%.
- ? Vómitos 1.7%.

- ? Trombocitopenia y Leucopenia.
- ? Alopecia.

GRISEOFULVINA (FULVICIN, GRISACTIN, GRISIN)

Farmacocinética:

- ? Absorción intestinal variable, aumenta con la ingestión de alimentos grasos.
- ? Se elimina lentamente por la orina, la mayor parte en forma de su metabolito 6-metilgriseofulvina. El 50% de la droga se detecta en la orina, en los primeros 5 días.
- ? Su vida media es de 24 horas.
- ? Se deposita en todas las células precursoras de queratina.
- ? El sudor y los líquidos transepidermicos, juegan un papel determinante en la transferencia de la droga al estrato córneo.

Mecanismo de acción

Actúa en el ámbito de los husos mitóticos, causando disrupción de los mismos, interactuando con la polimerización microtubular. Como resultado de su acción, la droga inhibe la multiplicación celular y produce células multinucleadas.

Indicaciones terapéuticas

Esta droga resulta fungistática en las dermatofitosis causadas por *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Tricophyton*.

Su única utilidad es en las enfermedades micóticas del cabello, uñas y piel.

Carece de actividad en el tratamiento de las micosis del tejido subcutáneo y profundas.

Debido a que esta droga a resultado ser carcinogénica y teratogénica en animales de experimentación, debe evitarse su uso siempre que sea posible utilizar otros agentes tópicos.

Dosis:

Adultos; 500mg a 1 gramo/día.

Niños; 10-15 mg/Kg.

Efectos colaterales:

- ? Fotosensibilidad.
- ? Leucopenia.
- ? Exacerbación del LES.

- ? Interfiere en el metabolismo de las porfirinas.
- ? Reacciones semejantes a las del disulfiram.

TERBINAFINE (LAMISIL)

- ? Inhibe el metabolismo de los esteroides de la pared celular del hongo.
- ? Resulta efectiva en el tratamiento del 90-100% de las onicomicosis y no producen alteraciones hepatorenales.
- ? Utilizada en forma de crema, resulta muy útil en el tratamiento de la tiña corporis, tiña cruris y tiña pedis.

Dosis: 125 mg PO c/12h x 4 semanas.

ANTIMICROBIANOS EN SITUACIONES ESPECIFICAS

NEUMOCOCCEMIA

Cien años después de la identificación del *Streptococcus pneumoniae* como patógeno en humanos y más de 70 años después del advenimiento de la era de los antibióticos, el *Pneumococcus* sigue siendo una causa significativa de morbimortalidad en todo el mundo. La presencia de *pneumococcus* viables en la sangre se conoce como pneumococemia. Su gravedad varía desde una enfermedad leve hasta una enfermedad fulminante acompañada de respuesta inflamatoria sistémica. *S. pneumoniae*, también produce infección localizada en el oído medio, neumonía y meningitis. La endocarditis pneumocócica, la artritis séptica y la peritonitis, ocurren con menor frecuencia.

Perspectiva histórica.

El *S. pneumoniae*, fue descrito por primera vez en 1880 por Stemberg, cuando inoculaba conejos con su propia saliva. Pasteur, identificó este organismo, cuando inoculaba conejos con la saliva de niños que habían muerto de rabia. En 1884, Friedlander, identifica la pneumococemia como entidad patológica. En 1992, Cole publica el primer caso de un paciente que presentaba pneumococemia, artritis y otitis media sin lesiones pulmonares. Wandel presenta evidencias de que el *pneumococcus* es capaz de migrar de los pulmones a la sangre a través del sistema linfático. En 1964, Austrian describe una segunda vía por la cual podía producirse pneumococemia: las bacterias eran capaces de pasar del tracto respiratorio superior (oído medio o senos), al espacio subaracnoideo, y desde allí, a través de las vellosidades aracnoideas, a los senos venosos. En 1967, Belsey, describe bacteriemia por *pneumococcus* en un niño sin focos previos o subsecuentes de infección por *pneumococcus*.

La primera vacuna se introduce en 1940, pero no llega a elaborarse en escala comercial debido al advenimiento en igual fecha de la penicilina. Esta vacuna permaneció en el laboratorio por más de 30 años.

Epidemiología.

El *pneumococcus* permanece entre las primeras causas de muerte por enfermedades infecciosas a pesar de la disponibilidad de modernos antibióticos y vacunas. Las infecciones por *pneumococcus* aparecen esporádicamente en individuos normales o en pacientes con alteraciones en

sus mecanismos de defensa. Las epidemias de infecciones por pneumococcus ocurren raramente, aunque determinados serotipos pueden quedar limitados en determinadas áreas geográficas. La mayor parte de las infecciones por pneumococcus se adquieren en la comunidad, con una mayor incidencia en los meses de invierno.

La verdadera incidencia de la enfermedad no se conoce, ya que la misma no está comprendida entre las enfermedades de declaración obligatoria, y no todas las neumonías no complicada reciben estudios microbiológicos. Se estima que la incidencia de pneumococemia es de 15 a 19 casos por 100,000 habitantes anualmente. Siendo mucho mayor en ancianos y niños menores de 2 años. Algunas poblaciones como los nativos norteamericanos y los mineros sudafricanos presenta una incidencia sustancialmente mayor. Los hombres se enferman en mayor proporción que las mujeres. La pneumococemia ocurre en el 20 al 25% de los pacientes con neumonía por pneumococcus.

Entre los pacientes con mayor riesgo de pneumococemia se encuentran los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas y cardiovasculares, los alcohólicos, los drogadictos, pacientes cirróticos o diabéticos, pacientes esplenectomizados, con insuficiencia renal crónica, síndrome nefrítico, trasplante de órganos, linfomas, mielomas y SIDA. Pueden presentarse casos epidémicos en colectivos humanos que viven hacinados. La Pneumococemia, puede ser la primera manifestación del SIDA. Aunque de forma poco común, puede ocurrir recaídas y reinfecciones por el mismo serotipo de pneumococcus en pacientes inmunosuprimidos, asplénicos, con deficiencia en el complemento e hipogammaglobulinemia.

La mortalidad global por pneumococemia es del 20% de los casos, con un aumento sustancial en ancianos, pacientes con otras enfermedades crónicas de base y en las formas meníngeas de la enfermedad. La mortalidad tiene tendencia a aumentar debido al aumento de los pacientes con SIDA y a la emergencia de resistencia antibiótica.

Definiciones.

Pneumococemia; es la presencia de *S. pneumoniae* en sangre, su severidad clínica varía desde formas medias hasta enfermedad fulminante. La bacteriemia oculta se presenta en pacientes febriles en los cuales la única indicación directa de pneumococemia son cultivos de sangre positivos, generalmente 24 a 48 horas después de la primera evaluación clínica.

Sepsis; es la respuesta sistémica a la infección, manifestada por uno o más de los siguientes indicadores:

1. Temperatura mayor de 38⁰C o menor de 36⁰C.
2. Frecuencia cardiaca mayor de 90 por minuto.
3. Frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto o Pa CO₂ menor de 32 mm Hg.
4. Conteo de leucocitos mayor de 12,000/mm³ o menor de 4,000 mm³ o más de un 10% de formas inmaduras.

Toxicidad; es la apariencia clínica de los pacientes con sepsis, la misma incluye letargia, hipoperfusión distal, cianosis, e hiper o hipoventilación.

Tanto la bacteriemia como la sepsis pueden ocurrir en pacientes con infección localizada.

Etiología y patofisiología.

S pneumoniae es una bacteria Gram positiva lanceolada, frecuentemente se presenta en pares, de allí su denominación de diplococcus pneumoniae, los polisacáridos presentes en su membrana poseen actividad antigénica y resultan la base para la clasificación de los 84 serotipos descritos. Ciertos serotipos resultan más virulentos que otros. La bacteria se comporta como facultativa anaerobia.

El *S pneumoniae* penetra en la sangre desde los pulmones a través de los nódulos linfáticos pulmonares, de allí al conducto torácico y luego a la circulación general desde los nódulos linfáticos pulmonares. También puede difundir desde el tracto respiratorio superior al espacio subaracnoideo desde las vellosidades subaracnoideas hasta los senos venosos y desde estos al torrente circulatorio (con o sin participación meníngea).

El espectro clínico de la enfermedad varía desde una infección febril inespecífica hasta una enfermedad fulminante con shock y muerte. Las diferencias capsulares le confieren varios niveles de resistencia a la fagocitosis de la cual resulta las diferencias en la virulencia de los diferentes serotipos. Los escalofríos y temblores que acompañan a la pneumococcemia se creen causados por endotoxinas.

La diversidad de las reacciones clínicas individuales a la pneumococcemia no esta bien estudiada. Los pacientes que demuestran mayor resistencia resultan capaces de desarrollar inmunidad activa. Estudios pediátricos demuestran que pacientes jóvenes pueden recuperarse en el curso de la bacteriemia sin el uso de antibióticos. En los pacientes inmunocompetentes

aparecen anticuerpos contra los diferentes serotipos capsulares en los primeros días de enfermedad y esta respuesta inmunológica resulta similar a la provocada por la vacuna.

Diagnostico.

La presentación clínica de la enfermedad varía desde una enfermedad de comienzo insidioso hasta una enfermedad fulminante que conduce a la muerte en pocas horas. La historia clínica debe reflejar enfermedades previas, uso de antibióticos, descripción de la fiebre, escalofríos, tos, disnea, cefalea, rash de la piel, y todo nuevo síntoma. También debe realizarse una valoración de la situación social del paciente, incluyendo posibilidades de traslado a servicios de emergencia y calidad del cuidado y seguimiento ambulatorio.

En niños, la pneumococemia se presenta de forma similar a otras enfermedades febriles con excepción de las convulsiones febriles que son mucho más frecuentes. En ocasiones la enfermedad se presenta sin infección focal y la única indicación de pneumococemia es la presencia de fiebre y otros signos de toxicidad bacteriana.

La mayoría de los adultos presentan fiebre, tos, escalofrío y dolor pleurítico. Ocurren síntomas gastrointestinales en aproximadamente la tercera parte de los pacientes. Muchos pacientes sólo refieren síntomas generales vagos como aquellos que acompañan a una virosis inespecífica. Ocurre hipertermia severa (más de 38.5⁰C), en el 90% de los pacientes jóvenes y en menos del 60% de los ancianos. Los hallazgos al examen físico varían según el lugar y la extensión de la infección. Los pacientes con signos severos de sepsis presentan la mayor probabilidad de desarrollar formas fulminantes con rápido deterioro.

El diagnóstico de bacteriemia en el anciano, en ocasiones resulta un reto, pueden no modificarse la temperatura y las cifras de polimorfonucleares, en muchos casos el diagnóstico depende de los hallazgos del laboratorio.

Complicaciones.

Puede presentarse shock, cuando ocurre pneumococemia fulminante. Los pacientes que han desarrollado formas severas de la enfermedad, pueden presentar insuficiencia multiorgánica secundaria al déficit de perfusión, CID, embolismo séptico y otras complicaciones. Estas incluyen distress

respiratorio, hipotermia, sangramiento digestivo, coma hepático e insuficiencia renal.

En ocasiones se presenta diseminación hematógena, con producción de peritonitis, artritis, endocarditis y celulitis. Los pacientes con asplenia (post-quirúrgica o funcional), pueden desarrollar un tipo fulminante de pneumococcemia denominado OPSI (overwhelming postsplenectomy infection), que se caracteriza por shock, hemorragia suprarrenal y CID. Aunque la verdadera incidencia de OPSI se desconoce, las evidencias indican que el riesgo persiste todo el tiempo después de la esplenectomía.

Los estudios de un paciente con bacteriemia incluyen conteo de leucocitos, cultivos de sangre y orina, glucosa, determinación de electrolitos, creatinina sérica, radiografías de tórax, coloración de Gram y cultivo de esputo y pruebas inmunológicas (sueros paridos). En pacientes con alteraciones del status mental o signos meníngeos deben practicarse punción lumbar.

Diagnóstico diferencial.

La pneumococcemia en sus formas leves debe diferenciarse de otras enfermedades febriles, como las infecciones virales. La interpretación de los hallazgos clínicos y los exámenes de laboratorio permiten distinguir entre bacteriemia e infección de otro origen. La presencia de shock y rash sugiere la posibilidad de sepsis por *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae* y otros streptococcus.

Tratamiento.

El tratamiento se dirige a la estabilización de las funciones vitales, erradicación de la infección, y tratamiento de las condiciones predisponentes o coexistentes. Aunque los mediadores de toxicidad en la pneumococcemia no están bien establecidos, la eliminación de los microorganismos mediante una antibioticoterapia enérgica resulta esencial para reducir la mortalidad.

Para simplificar la selección de la estrategia terapéutica, los pacientes pueden dividirse en tres grupos generales:

1. Sepsis o bacteriemia supuesta sobre la base de los hallazgos clínicos, aunque el organismo no halla sido identificado: los pacientes dentro de este grupo deben recibir antibióticos de amplio espectro, con una

selección basada en organismo más probable, edad, estado inmunológico, presencia de otras enfermedades subyacentes, y patrones locales de resistencia bacteriana. El régimen de antibióticos debe cambiarse a uno más selectivo, cuando se identifique el organismo causal y su sensibilidad.

2. Identificación del *S. pneumoniae* en hemocultivos previos. Se inicia tratamiento para posible bacteriemia oculta guiados por la edad, historia de la enfermedad, y examen físico. Frecuentemente el antibiótico seleccionado en la visita inicial para la infección localizada (ejemplo amoxicillin) resulta suficiente para tratar la bacteriemia por pneumococcus, esta debe mantenerse con reevaluaciones frecuentes de su estado general, la decisión de ingreso se toma en la reevaluación inmediata si no hay signos evidentes de recuperación.
3. Bacteriemia o sepsis supuesta más identificación de *S. pneumoniae* en el sitio local de infección. El tratamiento antibiótico se focaliza de forma estrecha.

En pacientes adultos con diagnóstico de certeza, el tratamiento se inicia con penicilina G, de 6 a 12 millones de unidades en 24 horas divididas cada 4 horas IV. Cuando la pneumococcemia es acompañada de meningitis, la dosis se eleva a 24 millones/día. En niños la dosis es de 250,000 U/kg/día; en dosis divididas cada 4 horas IV hasta un máximo de 20 millones. Cuando existe meningitis deben seleccionarse antibióticos que alcancen concentraciones terapéuticas en el LCR. (ver antibióticos en infecciones del sistema nervioso).

El ceftriaxone está indicada en niños con supuesta bacteriemia mientras se espera el resultado de los cultivos. Ceftriaxone (hasta una dosis de 100 mg/kg/día, en dosis divididas cada 12 horas hasta un máximo de 4 gramos), ofrece la ventaja de ser un excelente antibiótico contra la *N. Meningitidis* y *H. influenzae*. Otras alternativas terapéuticas en pacientes alérgicos a los beta lactámicos, incluyen vancomicina y cloramfenicol. El cloramfenicol tiene los riesgos de su toxicidad y su interacción con las drogas anticonvulsivantes.

En años recientes ha emergido una fuerte resistencia a la penicilina. Otras drogas que pueden ser utilizadas en la pneumococcemia, incluyen ceftriaxone, cefotaxime, y vancomicina. La resistencia a la penicilina se define como concentración inhibitoria mínima (MIC), mayor de 0.1 mcg/ml. Se considera alto nivel de resistencia cuando el MIC es superior a 2.0 mcg/ml. En 1992, el CDC identificó 1.3% de cepas con alto nivel de resistencia comparado con 0.02% de resistencia encontrado durante los años 1979 al 1987. En algunas poblaciones pediátricas la resistencia a la

penicilina alcanza el 30%, incluyendo la aparición de cepas multiresistentes. En la actualidad el 16.4% de las cepas aisladas resultan resistentes a: penicilina, cefalosporinas, macrólidos, cloramfenicol y sulfamethoxazole-trimethoprim.

El desarrollo de resistencia ocurre paso a paso a través de sucesivas mutaciones genéticas. Aunque las cepas resistentes se difunden rápidamente cuando son transportadas a zonas geográficas distantes por personas infectadas. Las dosis recomendadas de penicilina IV, y cefalosporinas alcanzan concentraciones séricas varias veces superior a la MIC. En casos de alta resistencia a la penicilina, se recomienda el uso de vancomicina, imipenem, o cefalosporinas de amplio espectro. La meningitis ocasionada por cepas altamente resistente, causa un problema adicional debido a los altos niveles de antibióticos necesarios para esterilizar el LCR. Ceftriaxone y cefotaxime, se prefieren para el tratamiento empírico de las meningitis por pneumococcus, aunque han sido reportados fracasos terapéuticos. En áreas donde existe alta resistencia a los beta lactámicos se recomienda la asociación de Ceftriaxone con vancomicina en el tratamiento empírico. Las pruebas sucesivas de sensibilidad pueden orientar sobre la selección de los antibióticos. Los pacientes con pneumococcemia responden al tratamiento después de las primeras 24 a 48 horas.

Prevención.

La vacunación es efectiva para prevenir la infección, la vacuna de 23 valencias disponible en los Estados Unidos, confiere inmunidad contra el 88% de las cepas que circulan. Aunque el beneficio promedio es de sólo el 56% de los pacientes, se considera segura, barata y de mucha utilidad en determinados grupos de riesgo. Desdichadamente, la vacuna posee limitada inmunogenicidad en menores de 2 años. El CDC recomienda la vacunación en los siguientes pacientes:

1. Adultos inmunocompetentes con enfermedades crónicas (cardiovasculares, pulmonares, DM, alcoholismo, cirrosis), o mayores de 65 años.
2. Adultos inmunocomprometidos (asplenia, linfomas, mieloma múltiple, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico y transplante de órganos asociado con inmunosupresión).
3. Mayores de 2 años portadores de VIH.
4. Niños mayores de 2 años, con enfermedades crónicas (asplenia, siclemia, síndrome nefrótico, fístula de LCR, y condiciones asociadas con inmunosupresión). La vacuna no está indicada en niños con

infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior, como otitis media y sinusitis.

5. Personas que viven en grupos sociales de riesgo (nativos americanos).

Se recomienda fuertemente la vacunación en mayores de 6 años con posibilidad de desarrollar un rápido deterioro de su status inmunológico, (insuficiencia renal, trasplante de órganos y síndrome nefrótico) y aquellos con riesgo de infecciones fatales (asplenia). Niños mayores de 10 años con estos factores de riesgo deben revacunarse en los 3 a 5 años siguientes.

Otras medidas preventivas incluyen inmunización pasiva con inmunoglobulina en pacientes con inmunodeficiencias adquiridas o congénitas, y antibioticoterapia en individuos de alto riesgo.

INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO

Complejas interacciones inherentes al huésped, agente causal y medio ambiente hacen necesario la determinación de categorías que determinan en última instancia los detalles del tratamiento. Por tal razón consideremos:

1. Desde el punto de vista patológico: Bronquitis, Neumonías, Absceso del Pulmón y Empiema.
2. Desde el punto de vista del hospedero: Niños, adultos, ancianos, previamente sanos, previamente enfermos e inmunocomprometidos.
3. Desde el punto de vista del medio ambiente: Infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, infecciones adquiridas dentro del hospital e infección respiratoria en el paciente ventilado.

CLASIFICACION DE LOS PATOGENOS EN LA NEUMONIA COMUNITARIA.

Patógenos comunes.

- Streptococcus pneumoniae.
- Mycoplasma pneumoniae.
- Chlamydia pneumoniae.
- Coxiella burnetii.
- Chlamydia psittaci.
- Virus respiratorios.

Patógenos no habituales (o comunes):

- Legionella pneumophila.
- Haemophilus influenzae.
- Enterobacterias.
- Flora saprófita bucal.
- Moraxella catarrhalis.
- Staphylococcus aureus.
- Mycobacterium tuberculosis.
- Algunos oportunistas.

A. NEUMONIAS ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD.

Etiología.

Aunque se han hecho múltiples intentos para establecer la frecuencia verdadera de los diferentes agentes biológicos, estos intentos han resultado poco veraces debido al frecuente uso de la automedicación o los intentos de tratamiento sin indicarse los estudios microbiológicos necesarios para establecer la etiología de la enfermedad. A esto se añade las dificultades para la obtención de la muestra de esputo, la poca colaboración de niños y ancianos, y dificultades del laboratorio, para el diagnóstico de virus, Chlamydia y Mycoplasma. Los estudios serológicos sólo han demostrado utilidad retrospectiva, al demostrar aumento de anticuerpos en poblaciones seleccionadas. Aunque se realicen los mayores esfuerzos, para establecer la etiología de las Pneumonias adquiridas en la Comunidad PAC; el diagnóstico etiológico, solo logra establecerse en menos del 30% de los pacientes.

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae, o *Pneumococcus*, es una bacteria Gram positiva lanceolada, anaerobia facultativa, que comúnmente se agrupa en parejas. Es el agente etiológico del 25 al 60%, de los casos de CAP, en los Estados Unidos. Son bacterias encapsuladas por un polímero polisacárido de alto peso molecular. Atendiendo a variaciones de su cápsula se han identificado 84 distintos tipos. Esta cápsula aumenta en 100,000 veces la virulencia de la bacteria, y le confiere resistencia contra la ingestión por fagocitos. Puede ser diagnosticado directamente en esputo, al mezclarse con suero homólogo anticapsular, el cual hincha la cápsula y la hace visible al microscopio (reacción de Neufeld). Los cultivos son poco confiables por que los *Pneumococcus* pueden resultar bacterias contaminantes y dar lugar a falsos positivos. La detección de polisacáridos antigénicos por contraelectroforesis, promete ser un método diagnóstico rápido y seguro.

Los *Pneumococcus*, son habitantes comunes del tracto respiratorio superior, y se aíslan en el 5 al 70% de poblaciones adultas normales, su frecuencia aumenta en individuos que habitan en colectividades. La neumonía por *Pneumococcus* sólo ocurre cuando están disminuidas las defensas del huésped, y esta entidad no puede ser considerada altamente contagiosa. Su frecuencia aumenta en invierno y en enfermos con malignidades. El periodo de incubación es de 1 a 3 días, y generalmente la enfermedad comienza abruptamente, con fiebre elevada y escalofríos severos. En personas jóvenes, suele presentarse fiebre sostenida de 40°C.

característica que sólo se presenta en la neumonía por Legionella. Es frecuente la producción de esputo de color herrumbroso, característica que impone el diagnóstico diferencial con la hemoptisis. En el 75% de los pacientes esta neumonía es de presentación lobar, pudiendo extenderse a dos lóbulos en el 10 al 25% de los casos restantes. La extensión multilobar, es excepcional. Se presenta derrame pleural generalmente pequeño, acompañado de dolor torácico de tipo pleurítico en el 70% de los enfermos, la formación de verdaderos empiemas es infrecuente.

Aunque la bacteriemia ocurre en el 25% de los pacientes, sólo se acompaña de escasas siembras a distancias, generalmente en meninges, endocardio y grandes articulaciones.

Existe una forma clínica muy grave, acompañada de bacteriemia severa y coagulación intravascular diseminada de presentación usual en individuos esplenectomizados.

Esta enfermedad cursa por cuatro estados anatomopatológicos: congestión, hepatización roja, hepatización gris y resolución (usualmente completa). La necrosis pulmonar se presenta raramente, con excepción del serotipo 3.

La terapéutica antimicrobiana abrevia el curso natural de esta enfermedad, aunque la mortalidad en las primeras 24 horas de los pacientes bacteriémicos, no es modificada por el tratamiento antimicrobiano.

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae es un anaerobio facultativo móvil, de crecimiento lento, que carece de pared celular. Puede asumir diferentes formas, pero generalmente es filamentosos, alcanzando un tamaño de 10×200 nm, lo cual lo hace el organismo más pequeño de vida libre conocido.

Fue reconocido por Reimann en 1938, como el agente causante de la neumonía atípica. Chanock, logró cultivar este agente al que denominó agente de Eaton. Esta entidad afecta preferentemente individuos entre 5 y 20 años de edad, donde es responsable del 30 al 60% de las CAP. Se presenta en verano, en el 50% de los pacientes.

La neumonía por Mycoplasma resulta muy contagiosa entre los contactos cercanos, su presentación dentro de miembros de una misma familia del 64 al 81% en niños y del 17 al 58% en adultos. A diferencia de otros agentes, esta entidad puede presentarse en personas previamente sanas. La infección es frecuentemente asintomática, y puede quedar limitada a faringitis o traqueitis. La neumonía sólo se desarrolla en el 5 al 33% de los pacientes, de los cuales menos de la tercera parte requiere hospitalización.

El periodo de incubación comprende de 2 a 3 semanas, y es seguido de la presencia de síntomas generales como cefalea, fiebre y malestar general,

que preceden en 2 a 4 días, la aparición de tos persistente y seca. La ausencia de tos hace muy improbable el diagnóstico de esta entidad. Son raros el dolor torácico pleurítico, los escalofríos, y la hemoptisis. Generalmente se presentan síntomas respiratorios altos, coriza, odinofagia, y otalgia, con miringitis bullosa franca en el 15% de los pacientes y otitis media en el 20%. Otras manifestaciones de la enfermedad comprenden la presentación de artralgiyas y mialgiyas (no artritis), rash epitelial maculopapular. Los síntomas sobre el sistema nervioso varían desde polineuropatías ligera a francas encefalitis. Se describe con frecuencia alarmante la presentación de miocarditis. Se desconoce el papel del *Mycoplasma* en la producción de estos síntomas, ya que se aísla muy raramente en corazón y sistema nervioso.

El patrón radiográfico es muy variable. Pueden presentarse tanto infiltrados lobares como en parches diseminados, el derrame pleural es infrecuente y usualmente pequeño. No ocurre, formación de empiemas o abscesos.

El examen directo de esputo no demuestra la presencia del organismo y generalmente sólo se observan polimorfonucleares. Estos organismos crecen bien en medio SP-4, y pueden ser aislados en la garganta (60%); y el esputo (50%), pero estas investigaciones no se indican de forma rutinaria. El diagnóstico se basa en la mayor parte en estudios serológicos para demostrar la presencia de aglutininas en frío. Este anticuerpo, el cual es una IgM, con especificidad sobre los glóbulos rojos, se puede detectar hasta en el 50% de los pacientes con neumonía por *Mycoplasma*. Aunque puede demostrarse la presencia de aglutininas en frío, en otras enfermedades, títulos mayores de 1:128, pueden considerarse diagnósticos, en presencia de manifestaciones clínicas. El diagnóstico es de certeza cuando un test serológico inicialmente negativo, se torna positivo.

Se considera a esta entidad el prototipo de neumonía, que puede ser tratado ambulatoriamente. No obstante su pronóstico es muy malo, cuando se presenta en pacientes sicléimicos.

Especies de *Legionella*:

Legionella pneumophila es una bacteria aerobia, sin cápsula, ligeramente Gram negativa, que no crece en los medios de cultivo habituales.

Usando como base la superficie de los lipopolisacáridos, se han podido identificar, 14 serotipos diferentes. Los tipos 1,4 y 6 producen la mayor parte de las infecciones en los humanos. Las diferentes especies de *Legionella*, causan del 1 al 15% de las CAP.

Fue identificada por primera vez 1976, en la epidemia ocurrida durante la convención de los legionarios del estado de Filadelfia, aunque estudios

serológicos retrospectivos han demostrado circulación de la enfermedad desde 1947.

El medio natural de la Legionella, aparentemente queda confinado a lagos, ríos y corrientes de agua donde está presente en bajas concentraciones. Receptores terminales de agua, como torres de calentamiento, evaporadores, calentadores y sistemas de agua potable, pueden contener gran número de microorganismos que han sido implicados en la transmisión de la infección por aerosoles. Este microorganismo resulta muy ubicuo, y puede sobrevivir frente a una amplia gama de condiciones medioambientales. Por tanto debe ser considerado en el diagnóstico diferencial de cualquier tipo de neumonía de etiología incierta. Aunque se han reportado casos aislados, son comunes las infecciones epidémicas vinculadas a zonas geográficas o construcciones con servicios de agua contaminados. En la epidemia de Filadelfia de 1976, 221 personas que transitaron por el hotel implicado, contrajeron la enfermedad y 34 murieron. Esta enfermedad puede presentarse en personas previamente sanas y no guarda preferencias estacionales. No ha sido demostrada la transmisión de persona a persona y esta entidad no debe ser considerada, como altamente contagiosa.

Las respuestas conocidas del huésped a esta infección varían desde el individuo asintomático, hasta casos autolimitados de enfermedad febril acompañada de cefalea, escalofrío y mialgias asociadas con neumonía (fiebre de Pontiac), que puede progresar rápidamente (enfermedad de los legionarios). La variabilidad en las formas clínicas de expresión, pudieran guardar relación con el tamaño del inóculo, su virulencia y la susceptibilidad individual del huésped. La Legionella, es un parásito intracelular obligado y aunque la inmunidad celular constituye el mecanismo de defensa principal del huésped, no se ha demostrado aumento de la frecuencia de la enfermedad en pacientes con SIDA.

El periodo de incubación varía entre 2 a 10 días, y los síntomas comienzan de forma insidiosa con fiebre, cefalea, malestar, mialgias y anorexia. La tos es moderada y se acompaña de expectoración escasa que puede contener estrías de sangre. Ocasionalmente se presenta dolor pleurítico. En el 20% de los pacientes la temperatura excede los 40.5⁰C. aunque el cuadro clínico, frecuentemente es inespecífico, los siguientes indicadores ayudan al diagnóstico:

1. Tinción de Gram del esputo, donde aparecen abundantes polimorfonucleares y muy escasos microorganismos.
2. Hiponatremia o sodio plasmático menor de 130 mEq/l.

3. Ocurrencia de la enfermedad en un medio donde se sabe que existen aguas contaminadas.
4. Presencia de diarreas, principalmente en pacientes muy graves.

Las manifestaciones radiológicas iniciales, comprenden lesiones usualmente unilaterales y típicamente alveolares, pero pueden presentarse lesiones intersticiales o en parche. A diferencia de otras neumonías atípicas, los infiltrados pueden progresar rápidamente y ocurrir consolidación multilobar. Generalmente no ocurren cavitaciones. Pueden ocurrir derrames pleurales grandes en el 50% de los pacientes. Los empiemas resultan muy raros.

El diagnóstico puede ser hecho por cultivo (en buffered charcoal yeast extract agar), por la aplicación de anticuerpos fluorescentes directamente al esputo, lavado bronquial o tejidos o por el aumento del título de anticuerpos fluorescentes indirectos en pacientes sin fibrosis quísticas o exposición previa a la Legionella. Recientemente se ha incorporado la prueba de hibridación del DNA, para detectar RNA ribosomal de la Legionella, en muestras de sangre y orina.

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae es un pleomórfico coccobacillus Gram negativo aerobio, pequeño, e inmóvil, que resulta patógeno sólo a los seres humanos y responsable del 4 al 15% de los casos de CAP. Aunque fue aislado por primera vez en 1933, por Pfeiffer en las vías respiratorias superiores de individuos con influenza, no es hasta 1942, que se le reconoce su papel en la etiología de la neumonía primaria por influenza. Actualmente se reconoce como agente causal en infecciones invasivas como meningitis, epiglotitis, artritis séptica, en niños y ancianos afectados de formas respiratorias primarias. Al igual que los Pneumococcus, los polisacáridos capsulares determinan su identidad y virulencia, han sido descritos 6 antígenos distintos (designados de a hasta f), resultando el serotipo b, el responsable de la mayor parte de los casos invasivos. La frecuencia de CAP, suele ser mayor a cepas encapsuladas, aunque en individuos inmunológicamente debilitados, son frecuentes las infecciones por cepas no capsuladas.

La neumonía por Haemophilus influenzae tiene un periodo de incubación de 1 a 3 días. Y el comienzo de los síntomas es generalmente agudo, pero no tan dramático como los producidos por el Pneumococcus. El esputo siempre es purulento y resulta teñido de sangre en la tercera parte de los

pacientes. Debido al pleomorfismo y pequeño tamaño de los microorganismos, frecuentemente no se diagnostica en muestras obtenidas de esputo estudiadas por coloraciones de Gram. Los hemocultivos sólo resultan positivos en el 10% de los pacientes.

Las radiografías de tórax, muestran consolidación segmentaria o global con derrame pleural en el 50% de los pacientes. Son muy raros el empiema y las cavitaciones.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus es una bacteria Gram positiva, facultativa anaerobia, que puede agruparse en pares, tétradas, racimos o cadenas cortas y posee una gran variedad de enzimas hidrolíticas que contribuyen a su virulencia. Es parte de la flora normal de la nariz en el 20 al 35% de los adultos sanos y ha sido responsabilizado con el 2 al 10% de las CAP, usualmente en ancianos o drogadictos por vía endovenosa. De forma general, no se presenta en adultos sanos a excepción de sobreinfecciones ocurridas en epidemias de influenza.

Los parámetros clínicos de esta entidad no están bien establecidos, debido a que esta neumonía frecuentemente se añade a enfermos con otras enfermedades debilitantes. Se presentan infiltrados inflamatorios multilobares y derrame pleural en el 50% de los enfermos y resultan muy frecuentes la formación de empiemas y abscesos. Las coloraciones de Gram del esputo son positivas en el 92%, pero su especificidad es baja debido a la alta incidencia de portadores. Los hemocultivos resultan diagnósticos en el 33% de los casos. Esta entidad cursa con una mortalidad superior al 50%.

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia pneumoniae, antes conocida como agente TWAR (derivación de laboratorio para designar las cepas TW-183 y AR-39, es el nombre de especie para el microorganismo que posee diferencias morfológicas y serológicas netas de *C. Psittaci* y *C. trachomatis*), es responsable del 1 al 13% de los casos de CAP. No ha sido demostrada en reservorios no humano, por lo cual su difusión es únicamente de persona a persona. Su verdadero nivel de contagiosidad no ha sido establecido, pero se han demostrado anticuerpos en la mayor parte de los adultos jóvenes, lo que sugiere que esta entidad puede causar una gran variedad de manifestaciones clínicas que varían desde infecciones respiratorias altas y faringitis, hasta verdaderas neumonías. Esta enfermedad frecuentemente aparece en

pacientes con enfermedades crónicas, pero también ha sido identificada como patógeno en el 13% de las PAC en poblaciones escolares.

Sus síntomas son similares a otras enfermedades por *Mycoplasma*, con fiebre de baja intensidad, y tos no productiva aunque la frecuencia de severa odinofagia, disfonía y ronquera son síntomas prominentes. Las radiografías de tórax generalmente muestran, infiltrados pulmonares simples y pequeños o parches multilobares. Derrames pleurales discretos se observan en el 25% de los pacientes. No se han reportado: cavitaciones, empiemas o cultivos positivos.

El cultivo de este organismo resulta muy difícil y el diagnóstico, usualmente se basa en pruebas serológicas. Pero ningún método diagnóstico es empleado de forma rutinaria y se desconoce la sensibilidad y especificidad de los mismos. Esta entidad debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial de las neumonías con características atípicas y sobre todo en aquellas que no responden al tratamiento con penicilinas o cefalosporinas.

Anaerobios.

Las infecciones pleuropulmonares debido a microorganismos anaerobios obligatorios como *Peptostreptococcus*, especies de *Fusobacterium* y especies *Bacteroides* excluyendo a *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides melaninogenicus*, *Bacteroides oralis* y otros expanden su espectro clínico y son responsables de neumonitis anaerobias agresivas, neumonías lobares, abscesos del pulmón, y fístulas broncopulmonares y empiemas. Estos microorganismos forman casi siempre parte de una infección polimicrobiana que incluye algunos microorganismos de la flora aerobia de la boca generalmente resistentes a penicilinas y cefalosporinas como *Capnocytophaga* y especies *Eikenella*.

Los anaerobios aparecen reconocidos cada vez con mayor frecuencia como causa de PAC, y pueden ser responsables o asociados a las mismas en un 25 a 50% de los casos, aunque las dificultades para establecer su diagnóstico rutinario, muchas veces causan un subregistro de las mismas.

Cerca del 60 al 90% de los pacientes con neumonías aspirativas debido a condiciones predisponentes como pérdida de la conciencia, disfagias u obstrucción de las vías aéreas superiores por cuerpos extraños o malignidad son propensos al desarrollo de esta entidad patológica. Esta entidad se presenta mayormente en pacientes con dientes y/o sepsis odontales donde el inóculo aspirado puede ser significativamente mayor. El segmento pulmonar implicado está en dependencia de la gravitación, (los segmentos superiores de los lóbulos inferiores o los segmentos posteriores de los

lóbulos superiores cuando el paciente se encuentra acostado o los segmentos basales de los lóbulos inferiores cuando el paciente se encuentra semierecto). Las características clínicas de esta entidad son muy variables, pero generalmente recuerdan la neumonía por *Pneumococcus*, con las excepciones de que estos pacientes raramente presentan escalofríos, tienen un periodo de incubación mucho menor, y tienen como antecedentes factores predisponentes a la broncoaspiración.

La expectoración pútrida permite el diagnóstico de certeza, pero la misma sólo se presenta en el 5% de los pacientes con neumonía, y en el 50% de los pacientes con abscesos. La coloración de Gram sólo pone en evidencia gérmenes de la flora bacteriana normal de la boca.

Los estudios radiológicos sólo ponen evidencia infiltrados, en las porciones de declive donde ha ocurrido la broncoaspiración, con cavitaciones en el 50% de los pacientes. Se presentan derrames pleurales y empiemas hasta en el 50% de los pacientes. Muy raramente (menos del 2%), los hemocultivos resultan positivos.

Klebsiella pneumoniae y otros patógenos Gram negativos:

Klebsiella pneumoniae fue por primera vez descrita en 1882, por Friedlander y asociada con la neumonía lobar en los alcohólicos en 1943 por Hyde y Hyde. Es una bacteria aerobia gran negativa, inmóvil, de gran tamaño. Posee una cápsula que determina los diferentes serotipos y le brinda resistencia contra la fagocitosis. Clásicamente fue descrita como una neumonía de comienzo sobre agudo con producción de esputo espeso como gelatina de grosella "currant-jelly" constituido por mucus mezclado con sangre, frecuentes en alcohólicos o pacientes crónicamente enfermos, portadores de *K. pneumoniae* en la orofaringe. Este germen es muy infrecuente como causa de PAC, reportando los grandes hospitales sólo de 1 a 4 casos por año.

Puede aparecer en las radiografías de tórax, una protuberancia o arqueamiento de la fisura ("bulging" o "bowed fissure"), debido a la repleción del lóbulo por los exudados inflamatorios, esta imagen aparece hasta en el 65% de los pacientes con neumonía por *Klebsiella*, pero en ningún momento puede considerarse patognomónica. Se presenta cavitaciones hasta en el 59% de los pacientes y resultan muy sugestiva cuando se presentan en los primeros días de iniciado el cuadro clínico. La complicación más dramática es la gangrena pulmonar masiva, fétida con destrucción rápida y total de una parte del pulmón, debido a un compromiso vascular y casi siempre ocasionada por *K pneumoniae*.

De forma general *K pneumoniae* y otras bacterias gramnegativas pueden considerarse una causa rara de CAP, aún en individuos alcohólicos.

Acinetobacter calcoaceticus:

Acinetobacter calcoaceticus es un coccobacillus Gram negativo aerobio cuya apariencia puede recordar a *Haemophilus* o especies de *Neisseria* (especialmente esta última), y ocasionalmente causa confusión a la hora de interpretar los resultados de la coloración de Gram en esputo. Este agente se presenta con mayor frecuencia en las neumonías nosocomiales, aunque puede ser causa rara de CAP. *A. calcoaceticus* es identificado como causa frecuente de traqueobronquitis en niños sanos. La neumonía en adultos generalmente se presenta en individuos inmunocomprometidos (alcoholismo, enfermedades respiratorias crónicas, diabetes, e insuficiencia renal).

Ninguna manifestación clínica puede considerarse característica de esta entidad, el espectro clínico incluye, consolidación lobar o multilobar; cavitaciones, derrames, shock séptico y muerte. Estos organismos generalmente resultan muy resistentes (penicilinas, ampicillin, cefalosporinas de primera y segunda generación etc).

Moraxella (*Branhamella*) *catarrhalis*:

Moraxella (*Branhamella*) *catarrhalis* (antes conocida como *Neisseria catarrhalis*) es un diplococcus Gram negativo aerobio, que forma parte de las vías respiratorias superiores en el humano. Esta bien reconocido como causa de sinusitis o otitis media. Al igual que *A. calcoaceticus*, fue reconocido durante años como causa de neumonía nosocomial y sólo recientemente se le ha prestado atención como causa de CAP en niños o adultos. Se presenta frecuentemente en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. La presencia de diplococcus Gram negativos intracelulares en esputo de pacientes con neumonía, debe hacer considerar esta posibilidad diagnóstica. Estos patógenos frecuentemente resultan productores de betalactamasas y son muy sensibles a los macrólidos.

Virosis:

Los virus son la causa más importante de neumonías primarias en niños, siendo el virus sincitial respiratorio y el parainfluenza tipo 3 los mayores patógenos. Pero con excepción del virus de la influenza, ellos juegan un papel menor en el adulto.

En algunas comunidades, el 40% de los casos de neumonías que requieren hospitalización, ocurren en un período de 10 semanas cada año, en los cuales la influenza es epidémica. La neumonía viral primaria es poco

frecuente y la mayor parte de los casos se debe a infección bacteriana secundaria, usualmente por *Pneumococcus*, *S. aureus* y ocasionalmente *H. influenzae*.

Cuando una infección de influenza se complica con neumonía, pueden surgir tres cursos clínicos:

1. El más frecuente es una infección bacteriana secundaria en la cual el clásico resfriado, es seguido de un periodo de mejoría de 4 a 14 días, pasados los cuales, ocurre una dramática recurrencia de los síntomas, especialmente los secundarios a infección bacteriana del tracto respiratorio inferior. El curso y respuesta terapéutica de esta neumonía, no difiere de los de una neumonía de novo. La infección por influenza puede ser demostrada serologicamente, pero el microorganismo no puede aislarse en las secreciones del paciente
2. Infección concomitante del virus de la influenza y patógenos bacterianos en el cual el paciente hace una recaída clínica tras un período muy breve de bienestar, o las dos enfermedades pueden emerger casi simultáneamente. Tanto el virus de la influenza como los patógenos bacterianos pueden aislarse en estos pacientes; y la mortalidad aproximada es del 30%.
3. Una minoría de los pacientes generalmente portadores de enfermedades crónicas, pueden desarrollar una neumonía hemorrágica fulminante, donde el virus de la influenza es el único patógeno aislado. Después de un comienzo típico de neumonía, aparecen rápidamente fiebre, tos, disnea y cianosis. El examen físico y las radiologías de tórax demuestran alteraciones bilaterales compatibles con Distress Respiratorio del Adulto, sin signos de consolidación. El conteo de células blancas es muy elevado, y las coloraciones de Gram del esputo muestran abundantes neutrófilos, con escasas bacterias. Los cultivos de virus ponen en evidencia títulos altos de Influenza A. Los antibióticos no modifican la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento con Amantadina, no ha sido fehacientemente demostrada. La mortalidad de esta forma clínica de neumonía por influenza es del 80%.

Hantavirus

Reconocido como causa de síndrome pulmonar en 1993, parece estar confinada a una parte de los Estados Unidos. El contagio se produce a través de excrementos aerosolizados de los roedores que actúan como reservorio. Tras una primera fase que recuerda un proceso respiratorio común, con trastornos gastrointestinales y cefalea, se desarrolla un cuadro de edema agudo del pulmón no cardiogénico extremadamente grave. Con

frecuencia es necesaria la ventilación mecánica y el soporte hemodinámico. Cursa con una alta mortalidad que llega al 52%.

Tratamiento.

El tratamiento de una neumonía no depende solamente de los antibióticos, es igualmente importante el soporte nutricional y el manejo de los líquidos y electrolitos, tratamiento de los problemas médicos asociados y manejo de las complicaciones pulmonares y extrapulmonares. La mayoría de los pacientes con PAC, pueden recibir atención ambulatoria, aunque la hospitalización, siempre esta indicada en presencia de uno o más de los factores de riesgo que hemos explicados. Puede hacerse un uso juicioso de antitusivos, pero los narcóticos y sedantes fuertes deben de evitarse. La fisioterapia respiratoria es útil en niños y ancianos, con el fin de ayudarlos a eliminar las secreciones traquiobronquiales.

Los agentes etiológicos más frecuentes lo constituyen *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, Virus respiratorios y *Haemophilus influenzae*. La *Legionella sp* es poco frecuente.

Estos pacientes pueden ser inicialmente tratados con Eritromicina, Azitromicina o Claritromicina a dosis habituales; una alternativa útil es la Doxiciclina 100 mg c/12 horas por 10 días. En el Reino Unido se recomienda iniciar la terapéutica con Amoxicillin seguido de Eritromicina. En Francia las Quinolonas han resultado muy útiles frente a la *Legionella*.

Manejo terapéutico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad:

1. Neumonía leve:

Sin riesgo de etiología no habitual

Amoxicillin o macrólido.

Con riesgo de etiología no habitual

Amoxicillin-clavulánico

ó Cefuroxime + macrólido.

2. Neumonía grave:

Sin riesgo de etiología no habitual

Cefalosporinas de tercera generación parenteral

ó Amoxicillin-clavulánico.

Con riesgo de etiología no habitual

Cefalosporinas de tercera generación parenteral

ó Amoxicillin- clavulánico + Claritromicina.

3. Neumonía de presentación muy grave:
Cefalosporinas de tercera generación parenteral
ó cefalosporinas de cuarta generación
+ Claritromicina + Rifampicina.

Factores de riesgos de complicación o mortalidad en neumonías adquiridas en la comunidad PAC (The American Thoracic Society):

1. Edad mayor de 65 años.
2. Otras enfermedades asociadas: insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedades pulmonares crónicas, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, alcoholismo, drogadictos, malignidad, asplenia, inmunosupresión, mal nutrición, status mental alterado, hospitalización reciente menor de un año y riesgo de broncoaspiración.
3. Inestabilidad de los signos vitales: temperatura mayor de 38.3°C, o hipotermia relativa, frecuencia respiratoria mayor de 30/min, hipotensión sistólica menor de 90 mm Hg, o diastólica menor de 60 mm Hg.
4. Anormalidades de laboratorio: pO₂ menor de 60 mm Hg, con oxígeno ambiental, hipoventilación (pCO₂ mayor de 50 mm Hg), leucocitosis superior a 30,000 por mm², o leucopenia menor de 3,000 mm², disfunción renal (urea mayor de 20 mg/dl, o creatinina mayor de 1.2 mg/dl), anemia (Hb menor de 9 gr/l).
5. Alteraciones radiológicas (participación multilobar, progresión rápida, derrame pleural grande o cavitaciones).
6. Evidencias de sepsis o infecciones extrapulmonares.

En pacientes previamente sanos que comienzan de forma súbita con fiebre, tos, escalofrío o esputos teñidos con sangre, dolor pleurítico e infiltrado lobar, es razonable sospechar neumonía por *Pneumococcus* e iniciar tratamiento con penicilina. Los *Pneumococcus* resistentes a la penicilina se reconocen cada vez con mayor frecuencia, y cuando esta se presenta puede ir acompañada de resistencia a múltiples antibióticos (*Pneumococcus* multiresistentes) con excepción de la vancomicina. Esta afirmación no debe sobrestimarse y la mayor parte de las neumonías que no evolucionan bien se deben a complicaciones (derrame exudativo, empiema, infección metastásica, etc), y no a una verdadera drogo resistencia.

Cuando se sospechen organismos atípicos, el tratamiento inicial debe ser con macrólidos. En pacientes ancianos, fumadores o con enfermedades concomitantes el tratamiento debe expandirse para cubrir gérmenes Gram-negativos incluyendo microorganismos productores de betalactamasas, como *H. influenzae*, o *M. Catarrhalis*.

Los pacientes con gravedad suficiente que motive su hospitalización por PAC, deben recibir una antibioticoterapia empírica que comprenda Legionella y gérmenes Gram-negativos.

Los aminoglucósidos resultan de escasa utilidad en el tratamiento de las PAC, debido a su limitada actividad contra los patógenos más comunes, su escasa penetración en las secreciones traquiobronquiales, y su toxicidad potencial. La infección por Staphylococcus debe considerarse cuando se presentan cavitaciones en las radiografías de tórax, o en pacientes con factores de riesgo como drogadictos o pacientes convalecientes por influenza.

Cuando se sospecha broncoaspiración, el tratamiento con Clindamicina resulta más ventajoso y produce un control más rápido de los síntomas con menos probabilidades de fracaso terapéutico.

Ningún tratamiento puede considerarse infalible y los especialistas deben prestar especial atención a la evolución clínica. La mejoría clínica, incluyendo disminución de la fiebre, y sensación de bienestar se presenta entre el tercero y quinto día de iniciado el tratamiento. La tos puede persistir por más tiempo especialmente en las infecciones por Mycoplasma (1 a 2 semanas), la expectoración y el dolor pleurítico deben desaparecer en menor tiempo. La persistencia de la fiebre, con deterioro clínico y taquicardia, debe hacer pensar en complicaciones como superinfección, abscesos, empiemas, o dispersión extrapulmonar de la sepsis. También hay que tener en cuenta la posibilidad de patógenos inusuales.

La persistencia de las alteraciones radiológicas generalmente acompañadas de retraso en la resolución de la sintomatología, se presenta generalmente en ancianos o en pacientes afectos de lesiones multilobares. La presencia de alteraciones radiográficas por más de 6 semanas debe hacernos pensar en neoplasias endobronquiales.

PAC: Factores de riesgo para etiología no habitual:

1. Senilidad.
2. Patologías crónico debilitantes asociadas:
 - ? Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - ? Insuficiencia cardiaca.
 - ? Cirrosis hepática.
 - ? Insuficiencia renal crónica.
 - ? Diabetes mellitus.
 - ? Alcoholismo.
 - ? Diversos tipos de inmunodepresión.
3. Falta aparente de respuesta al tratamiento empírico correcto pasada 72 horas.

4. Presencia de signos radiológicos indicativos de patógeno no habitual (cavitación).
5. Sospecha de aspiración.
6. Brote epidémico de Legionella.

Manejo terapéutico inicial en las PAC. Según Sociedad Española de Pneumología:

1. Neumonía leve:

- ? Sin riesgo de etiología no habitual
Amoxicillin ó macrólido
- ? Con riesgo de etiología no habitual
Amoxicillin - clavulánico ó cefuroxime + macrólido.

2. Neumonía grave:

- ? Sin riesgo de etiología no habitual
Cefalosporina de tercera generación parenteral
ó Amoxicillin - clavulánico.
- ? Con riesgo de etiología no habitual.
Cefalosporina de tercera generación parenteral ó
Amoxicillin - clavulánico + Claritromicina.

3. Neumonía de presentación muy grave:

Cefalosporina de tercera generación parenteral
ó Cefalosporina de cuarta generación
+ Claritromicina + Rifampicina.

Complicaciones.

La sola presencia de neumonía, implica una gran cantidad de alteraciones locales y sistémicas como; fiebre, taquicardia, hipotensión, delirio, deshidratación, azoemia, nauseas, vómitos y compromiso respiratorio. Desdichadamente muchos pacientes con enfermedades crónicas asociadas (principalmente cardiovasculares), son incapaces de tolerar dichos síntomas y fallecen. La mortalidad entre los pacientes que requieren hospitalización por CAP, oscila entre el 6 y el 15%. Aunque algunos patógenos se asocian con una mortalidad mayor (*S. aureus*, *K. pneumoniae*, y *Mycoplasma*), la mortalidad depende más del estado de salud premórbido, que del patógeno asociado. Aunque los patógenos más agresivos tienden a desarrollarse en pacientes crónicamente enfermos.

Las complicaciones secundarias a la medicación, encamamiento, inestabilidad hemodinámica o ventilación mecánica, insuficiencia renal o hepática o alteraciones del estado de conciencia, son mucho más frecuentes.

La acumulación de pus en el espacio pleural (empiema), muchas veces requiere de drenajes y en ocasiones de toracotomía. El diagnóstico precoz y las intervenciones tempranas mejoran el pronóstico: la toracocentesis diagnóstico-terapéutica es necesaria en todo derrame importante. Siempre que se presentan empiemas, la resolución de los síntomas resulta muy demorada, generalmente 29 días después que el paciente se hace afebril.

La formación de abscesos ocurre con frecuencia, en las infecciones por *S. aureus*, *K. pneumoniae* y anaerobios. Generalmente responden bien al tratamiento conservador con antibióticos, y aunque la mayoría de los pacientes se tornan afebriles en una semana, la cavidad puede demorar meses en cerrarse. Cuando los abscesos ocurren en presencia de otros gérmenes resulta mandatorio descartar la presencia de obstrucción bronquial.

La extensión local a pericardio (pericarditis), o distante (meninges, articulaciones), ocurre en ciertas neumonías bacterianas, especialmente por *Pneumococcus*, pero era mucho más común en la era pre-antibióticos. La hipotermia es frecuente en la legionelosis, pero raramente es severa o sintomática. Se han asociados con el *Mycoplasma*, una gran variedad de signos neurológicos, cardiacos, renales, hematógenos y en piel, pero raramente resultan fatales.

Prevención.

Las neumonías adquiridas en la comunidad se asocian con una morbimortalidad significativa y su tratamiento es caro. Debido a que el 21% de los casos pueden seguir a infecciones por el virus de influenza, y a que más del 60% de las PAC, son producidas por *Pneumococcus* resulta muy útil la vacunación contra ambos tipos de microorganismos. En pacientes no vacunados el uso preventivo de Amantadina o Rimantadina, resulta de mucha utilidad en la prevención o disminución de la gravedad de las infecciones causadas por el virus A de la influenza. La vacunación contra *H. influenzae* tipo b, no ha demostrado ser útil, ya que la infección muchas veces es causada por microorganismos no encapsulados, no tipificados en la vacuna.

El uso de inmunoglobulinas intravenosas, en pacientes con hipogammaglobulinemia congénita o adquirida, es de utilidad en niños, pero resulta extraordinariamente cara. Su utilidad en los adultos no está bien establecida.

La identificación y aislamiento de sistemas de agua contaminada, ha sido útil en la prevención de epidemias por Legionella, aunque la mayoría de los casos son esporádicos y muy difíciles de prevenir. Las investigaciones intensivas en busca de focos o nidos, no es posible debido a la gran ubicuidad de este microorganismo en el medio ambiente. Resulta muy importante minimizar el contacto de niños y ancianos con enfermos de influenza o Mycoplasma. Finalmente la identificación y tratamiento de factores que predispongan a la broncoaspiración, incluyendo el tratamiento de enfermedades periodontales en pacientes alcohólicos o epilépticos, es de suma utilidad.

B. TRAQUEOBRONQUITIS AGUDA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS PREVIAMENTE SANOS.

Dentro de los agentes etiológicos más comunes se encuentran los Virus, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae y Bordetella pertussis.

La presencia aislada de esputos purulentos no justifica la indicación de antibióticos. Constituyen signos de alarmas la presencia de infiltrados inflamatorios en el examen radiológico, el aumento sostenido de la temperatura por encima de 38 grados centígrados, polipnea y taquicardia. Ante esta situación está indicada la terapéutica con macrólidos, los cuales son agentes bacteriostáticos con un amplio volumen de distribución, produciendo altas concentraciones tisulares excepto en el LCR.

Estas drogas son excretadas principalmente por el hígado, con sólo un 20 % de excreción renal lo cual implica la reducción de la dosis en presencia de insuficiencia hepática.

Los macrólidos incrementan los niveles plasmáticos de Teofilinas, Carbamazepinas, Ciclosporinas, Digoxina y Warfarina, por lo que la atención a las interacciones medicamentosas es muy necesaria.

La irritación gástrica y las diarreas constituyen efectos indeseables comunes.

ERITROMICINA

Se indica frecuentemente en pacientes alérgicos a los betalactámicos. Es la droga de elección cuando se sospecha Legionella o Mycoplasma. Su uso endovenoso produce comúnmente flebitis.

Dosis: 250 - 500 mg VO c/6 horas o 0.5 - 1 gr EV c/6 horas.

CLINDAMICINA

Tiene un espectro similar a la Eritromicina frente a gérmenes Gram positivos siendo también muy activa frente a la mayoría de los gérmenes anaerobios incluyendo *Bacteroides fragilis*.

Es raramente indicada a no ser que se sospeche sobre infección por anaerobios (ver sepsis por anaerobios). Se absorbe bien por vía oral. Los efectos indeseables tales como rash, diarrea y colitis pseudomembranosa ocurren en un número significativo de pacientes.

Dosis: 150 - 450 mg VO c/6 horas o 600 - 900 mg EV c/8 horas.

CLARITROMICINA

Es un macrólido semisintético de acción semejante a la Eritromicina, pero además es activa frente a *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Su indicación fundamental son las infecciones respiratorias altas o bajas moderadas, así como infecciones de piel y partes blandas. Esta contraindicada en el embarazo y las dosis deben ser reducidas en la insuficiencia renal.

Dosis: 250 -500 mg VO c/12 horas.

AZITROMICINA

Químicamente relacionada con la Eritromicina posee una acción más amplia, mayor vida media y mayor penetración tisular. Está indicada en infecciones respiratorias de piel y partes blandas moderada, también es activa frente a patógenos genitourinarios incluyendo *Chlamydia tracomatis*. Incrementa la toxicidad de los Ergot alcaloides.

C. EXACERBACION AGUDA DE LA BRONQUITIS CRONICA.

Los agentes etiológicos más comunes son los Virus, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

El antibiótico de elección depende fundamentalmente de factores económicos, resulta menos costoso el tratamiento con TMP/SMX y Doxiciclina. Están indicado también los Macrólidos. El tratamiento con Cefalosporinas y Quinolonas resulta muy útil pero caro.

Es fundamental la suspensión de todo irritante bronquial. En pacientes de alto riesgo está indicada la vacunación para el pneumococcus e influenza. En pacientes que evolucionan mal, el tratamiento simultáneo con Metilprednisolona ha resultado empíricamente muy útil.

SULFAMIDAS

Su indicación sólo se mantiene dado su bajo costo, debido a la elevada resistencia bacteriana y el gran número de reacciones adversas. Han sido descritas reacciones alérgicas que van desde el rash hasta la fiebre medicamentosa y la fotosensibilidad. También han sido descritas Periarteritis Nudosa, Síndrome de Stevens Johnson, Enfermedad del Suero y Miocarditis. Han sido reportada además toxicidad renal, hepática y encefálica (psicosis, neuritis). Se han presentado alteraciones de la sangre como agranulocitosis y sulfahemoglobinemia, anemia hemolítica en déficit de G6PD. Son teratogénicas y su uso al final del embarazo aumenta la frecuencia de kernicterus.

D.NEUMONIAS DEL ADULTO HOSPITALIZADO O VENTILADO NO NEUTROPENICO.

Los agentes etiológicos más frecuentes lo constituyen las Enterobacterias (Enterobacter, Citrobacter, Serratia). Pseudomonas sp. Legionella y Estafilococos áureos son agentes menos comunes.

Constituyen cuadros de suma gravedad; debe prestarse atención especial al estudio microbiológico de la sangre y el esputo así como el diagnóstico serológico; ya que la mayoría de los infiltrados pulmonares en pacientes ventilados no tienen una causa infecciosa y en ocasiones se interpretan erróneamente.

El lavado broncoscópico de rutina se considera una cuestión controversial. En ocasiones resulta muy útil la biopsia pulmonar a cielo abierto ya que desde el punto de vista clínico resulta muy difícil diferenciar las neumopatías inflamatorias intrahospitalarias resistentes a las terapéuticas de los estados fibroproliferativos que acompañan al Distress Respiratorio del Adulto, donde la fiebre, la leucocitosis y la aparición de nuevos infiltrados resultan característicos.

La terapéutica antimicrobiana incluye monoterapia con:

Imipenem 0.5 gr EV c/6 horas

ó Penicilinas antipseudomónicas + Aminoglucósidos
ó Cefalosporinas antipseudomónicas + Aminoglucósidos.

La Ticarcilina / Ac. Clavulánico o Piperacillin / Tazobactam sustituyen con éxitos a las Cefalosporinas de tercera generación.

E. NEUMONIAS NOSOCOMIALES DEL ADULTO, EN PACIENTES CON NEUTROPENIA MENOR DE 500 MM³.

Los agentes etiológicos resultan los mismos que en el inciso D, más una amplia cantidad de hongos donde se encuentran *Cándida sp*, *Aspergillus sp*, etc.

Se recomiendan tres combinaciones terapéuticas de amplio espectro todas ellas asociadas al Anfotericin B, esta terapéutica empírica debe modificarse en cuanto se disponga de los datos de filiación microbiológico y resistencia.

Monoterapia con Imipenem
ó Ciprofloxacina EV + Anfotericin B.

Vancomicina + Aminoglucósido + Anfotericin B.

Vancomicina + Cefalosporinas de 3ra ó 4ta generación + Anfotericin B.

F. NEUMONIAS ASPIRATIVAS.

Los gérmenes anaerobios constituyen los agentes más comunes, dentro de ellos *Bacteroides* (*B. fragilis* constituyen menos del 15 %), *Pectostreptococcus* y *Fusobacterium sp*, etc.

El tratamiento de elección lo constituye:

Clindamicina 450 - 900 mg EV c/8 horas.
La Penicilina G mantiene su efectividad por vía EV.

El Metronidazol es mucho menos efectivo que la Clindamicina en los abscesos del pulmón.

Ocasionalmente el *Pneumococcus* tipo 3, *Staphylococcus aureus* y

Klebsiella pneumoniae pueden causar Absceso del Pulmón; cuando se identifican deben utilizarse agentes apropiados.

G. EMPIEMA.

En independencia de la edad y el estado del paciente siempre resulta imperativo la evaluación del empiema. La aspiración con aguja o catéter, la pleurotomía y la aplicación de terapéutica fibrinolítica con Estreptoquinasa no resultan procedimientos útiles y sólo han logrado demorar la indicación de toracotomía a cielo abierto después de un franco deterioro en las condiciones del paciente.

Un empiema no es más que un absceso intrapleural y como todo absceso no escapa del principio terapéutico de evacuación inmediata (absceso diagnosticado; absceso drenado), en este sentido; la terapéutica con antibióticos no es más que un aspecto complementario.

Los agentes etiológicos más frecuentes comprenden *Streptococcus anaerobios*, *Streptococcus milleri*, *Bacteroides sp* y Enterobacterias. El *Mycobacterium tuberculosis* siempre debe ser excluido.

Los agentes antibióticos de elección incluyen:

Ticarcilina, Piperacillin o Ampicillin con inhibidores de las betalactamasas. Ha sido preconizada la terapéutica con Cefoxitin (cefalosporinas de 2da generación). En caso de fracaso terapéutico resulta útil la asociación de Clindamicina a una cefalosporina de 3ra generación.

Actividad antimicrobiana intrínseca de los antimicrobianos usados en el tratamiento de la neumonía nosocomial:

	Entero bacterias	Acinet o-bacter	P. aeruginosa	Anaerobios	Cocos Gram +
Ureidopenicilinas.	++	±	+++	+++	++
Penicilinas + inhibidores de betalactamasas.	++	++	+++	+++	+++
Cefalosporinas de III generación:					
Cefotaxime.	+++	±	±	+	+++

Ceftriaxone.	+++	±	±	+	+++
Ceftazidime.	+++	±	+++	±	++
Aztreonam	+++	±	+++	-	-
Imipenem	+++	+++	++	+++	+++
Ciprofloxacina.	+++	++	++/+++	-	+
Levofloxacina.	+++	++	++	-	++
Aminoglucósidos.	+++	++/++ +	+++	-	-

Causas de evolución desfavorable en la neumonía nosocomial bajo tratamiento antimicrobianos:

Diagnóstico erróneo de neumonía:

Tromboembolismo pulmonar.

Atelectasia.

Distress respiratorio del adulto.

Resistencia del organismo:

Resistencia primaria o adquirida durante el tratamiento.

Farmacocinética inadecuada:

Dosificación incorrecta.

Penetración escasa en tejido broncopulmonar.

Barreras anatómicas (absceso, empiema, bulla infectada).

Elección errónea del antimicrobiano.

Superinfección pulmonar desarrollada durante la terapia.

Disbacteriosis y proliferación de hongos

ENDOCARDITIS BACTERIANA

La Endocarditis Bacteriana sigue siendo un cuadro de suma gravedad y la adquisición de antibióticos de última generación no ha logrado mejorar su pronóstico. Simultáneamente al uso de antimicrobianos de última generación han aparecido cada vez con mayor frecuencia poblaciones de *Staphylococcus* altamente resistentes. Por otro lado el aumento de procedimientos invasivos diagnóstico-terapéutico sobre el corazón y sus válvulas ha originado una problemática enteramente nueva en el contexto de esta enfermedad.

Constituyen aspecto a tener en cuenta antes del inicio de cualquier forma de antibioticoterapia los siguientes puntos:

1. Deben seleccionarse antibióticos bactericidas, sinérgicos, y de posible uso endovenoso.
2. Deben agotarse todos los recursos de diagnóstico microbiológico antes de comenzar el tratamiento con antibióticos, el cual sólo se justifica de forma empírica en presencia de Insuficiencia Cardíaca o formas muy aguda.
3. Cuando persisten hemocultivos negativos deben considerarse los raros casos de Hongos, Fiebre Q, Psitacosis y Brucelosis.
4. El régimen de terapéutica empírica debe ser inmediatamente modificado en cuanto se obtengan los primeros resultados de los estudios microbiológicos.
5. La aparición de Insuficiencia Cardíaca durante el tratamiento muchas veces es una indicación precisa de reemplazo valvular.
6. La antibioticoterapia puede extenderse por semanas o meses, razón por la cual el terapeuta debe conocer todas las toxicidades potenciales e interacciones medicamentosas de cualquier droga antes de su uso.

SITUACIONES TERAPEUTICAS.

A.- ENDOCARDITIS BACTERIANA EN VÁLVULAS NATIVAS. (TRATAMIENTO INICIAL EN ESPERA DE CULTIVO).

Streptococcus viridans es el germen causal del 30 - 40 % de los casos; otros Streptococcus constituyen del 15 - 25 %. También se aíslan Enterococcus del 5 - 18 % y Staphylococcus del 20 - 35 %.

La terapéutica inicial se basa en el uso de Penicilina G 20 millones de unidades EV al día o Ampicillín 3 gr. c/4 horas EV + Nafcillin u Oxacillin a razón de 2 gr. c/4 horas EV asociado a Gentamicina 1 mg/Kg c/8 horas IM o EV.

En una segunda línea terapéutica suele asociarse Vancomicina 1 gr c/12 horas EV + Gentamicina a la misma dosis anterior.

B.- ENDOCARDITIS BACTERIANA EN VÁLVULAS NATIVAS Y CULTIVOS POSITIVOS.

Streptococcus viridans y bovis.

La terapéutica inicial consiste en la asociación de Penicilina G 10 -20 millones de unidades diarias + Gentamicina 1 mg/Kg c/8 horas IM o EV.

La terapéutica alternativa comprende la monoterapia con ceftriaxone 2 gr EV diarios o Vancomicina 15 mg/Kg EV sin exceder de 1 gr c/12 horas por 4 semanas.

La monoterapia con ceftriaxone ha resultado efectiva en el 99 % de los casos.

Si Streptococcus bovis investigar patología intestinal.

Staphylococcus aureos.

El tratamiento de elección incluye Nafcillin u Oxacillin 2 gr c/4 horas EV por 4 - 6 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg c/8 horas IM o EV por 3 - 5

días.

Si fracaso terapéutico se recomienda asociar Cephalothin 2 gr c/4 horas EV o Cefazolin 2 gr c/8 horas EV + Vancomicina o Gentamicina a dosis habituales.

En el Reino Unido se preconiza la asociación de Flucloxacillin 2 gr c/4 horas EV + Acido Fusídico 500 mg c/8 horas por vía oral VO.

Cuando existe resistencia a la Gentamicina se sustituye por Rifampicina 600 mg diarios VO. En las Endocarditis de corazón derecho está demostrada la eficacia de la asociación de Rifampicina 600 mg diarios VO + Ciprofloxacina 750 mg c/12 horas VO por 4 semanas.

Enterococcus.

Se recomienda de primera línea la asociación de Penicilina G 20 - 30 millones de unidades por día por 6 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg c/8 hora IM o EV por 4 semanas. La terapéutica alternativa incluye la asociación de Vancomicina 1gr EV c/12 horas por 6 semanas + Gentamicina 1 mg/Kg c/8 horas IM o EV por 4 - 6 semanas.

C.- ENDOCARDITIS BACTERIANA EN VÁLVULAS. PROTÉSICAS Y CULTIVOS POSITIVOS.

Staphylococcus aureos, Enterobacterias, Staphylococcus epidermis y diphteroides.

Usualmente se asocian Vancomicina + Gentamicina + Rifampicina a dosis máxima por 6 semanas.

Si se comprueba Staphylococcus aureos Meticillin resistente está indicada la terapéutica con Sulfaprim + Ciprofloxacina o Rifampicina.

En presencia de Enterobacterias o Pseudomonas utilizar altas dosis de Tobramicina + Penicilina antipseudomónicas o Cefalosporinas de 3ra o 4ta generación. Con frecuencia está indicada la remoción de la prótesis.

Cándida y Aspergillus.

Está indicada la asociación de Anfotericin B + Flucytosina (ver dosis y forma de presentación en drogas antimicóticas).

Está indicada la cirugía temprana.

En la Endocarditis por Aspergillus se presentan embolizaciones a arterias mayores con relativa frecuencia a pesar de la terapéutica combinada de cirugía y drogas antifúngicas; la mortalidad en esta enfermedad es superior al 90 %.

ESTAFILOCCOCEMIA

Introducción.

Los *Staphylococcus*, producen diversos síndromes, con manifestaciones clínicas que varían desde una simple pústula hasta la septicemia o la muerte. El signo clínico primario es una o varias lesiones que contienen pus y la formación de abscesos constituye el cuadro patológica típico. La virulencia de las especies bacterianas varía extraordinariamente. El índice más útil de patogenidad es su capacidad de coagular el plasma. Casi todas las cepas patógenas son positivas a la coagulasa.

Las enfermedades estafilocócicas generan cuadros clínicos bastante diferentes en la comunidad general, en los recién nacidos, las mujeres en fase de menstruación o en pacientes hospitalizados. La intoxicación alimentaria estafilocócica se considera una intoxicación y no una infección.

Enfermedades estafilocócicas en la comunidad:

- ? Diviesos, ántrax y furúnculos.
- ? Impétigo.
- ? Celulitis y abscesos.
- ? Septicemia estafilocócica.
- ? Neumonía estafilocócica.
- ? Artritis y osteomielitis.
- ? Endocarditis.

Enfermedades estafilocócicas en salas de cuna del hospital:

- ? Impétigo.

- ? Absceso de la mama.

Enfermedades estafilocócicas en las salas quirúrgicas del hospital:

- ? Abscesos en los puntos de sutura y heridas infectadas.

- ? Ulceras de decúbito.

- ? Flebitis séptica.

- ? Neumonía fulminante.

- ? Endocarditis.

- ? Sepsis de dispositivos protésicos y sondas permanentes.

Manifestaciones Clínicas.

Staphylococcus aureus causa una amplia variedad de infecciones supurativas que varían desde formas localizadas, hasta enfermedad diseminada. La enfermedad localizada, incluye forúnculos, impétigo

(bulloso y no bulloso) y heridas infectadas. Las formas clínicas supurativas o invasivas incluyen septicemia, osteomielitis, artritis, endocarditis y neumonía. La meningitis es rara. El *Staphylococcus aureus*, también causa enfermedades mediadas por toxinas, como el Síndrome de Shock tóxico (Staphylococcal Toxic Shock Syndrome), el Síndrome de la piel escaldada, e intoxicaciones alimentarias. En los países desarrollados la mayoría de las infecciones por *Staphylococcus*, son causadas por cepas Meticillin resistentes; no existe diferencia en la virulencia de las diferentes cepas, a no ser la dificultad al tratar las formas Meticillin resistentes, que resulta en un mayor costo y un menor número de medicamentos con eficacia demostrada.

Los estafilococos coagulasa negativos, están representados principalmente por *Staphylococcus epidermidis*, producen bacteriemia en prematuros y niños inmunocomprometidos y frecuentemente causan infección de dispositivos intravasculares, prótesis valvulares y shunt de líquido cefalorraquídeo. También pueden producir infecciones del tracto urinario principalmente en mujeres adolescentes.

Etiología.

Los *Staphylococcus* son cocos Gram positivo, que microscópicamente aparentan formas de racimos de uvas, pueden multiplicarse tanto en medio aerobio, como anaerobio, son resistentes a temperaturas mayores de 50°C, altas concentraciones de sal y medios secos y sobreviven en el polvo y la ropa.

Existen 11 especies de *Staphylococcus coagulasa negativo*. La mayoría de las infecciones son causada por *S. epidermidis*. *S. saprophyticus*, causa infecciones del tracto urinario.

Epidemiología.

El *Staphylococcus aureus* es un germen ubicuo que puede formar parte de la flora humana normal. Coloniza la parte anterior de las fosas nasales y las partes húmedas del cuerpo en el 30% de los humanos. Las personas con lesiones cutáneas, resultan muy contagiosas; los portadores sanos, también pueden transmitir la enfermedad. Niños que han sido infectados, resultan transmisores de la enfermedad dentro de la familia. El aumento reciente en la comunidad, de cepas Meticillin resistentes de *Staphylococcus aureus*, probablemente es el resultado de la transmisión a partir de personas que hayan adquirido la enfermedad en un medio hospitalario. La transmisión

usual resulta de persona a persona a través de las manos y secreciones nasales.

Los *Staphylococcus coagulasa negativos* se distribuyen ampliamente en las mucosas y la piel. La forma más común de transmisión es de persona a persona. Cuerpos extraños como shunts, catéteres intravasculares y válvulas artificiales, predisponen a la infección tanto de *Staphylococcus coagulasa negativos*, como de *Staphylococcus aureus*.

El periodo de incubación en el impétigo bulloso y en el síndrome de piel escaldada usualmente oscila entre 1 a 10 días. Para otras infecciones estafilocócicas, el período de incubación es muy variable.

Pruebas diagnósticas:

La coloración de Gram de extendidos obtenidos de material procedente de las lesiones, puede resultar útil. El diagnóstico resulta de certeza a partir del aislamiento del microorganismo en cultivos obtenidos de sangre, tejidos, líquido pleural y médula ósea. La prueba de coagulasa positiva o la fermentación con manitol, diferencian los *S. aureus*, de los *S. coagulasa negativos*. La electroforesis de campo sobre gel, es el método de identificación más relevante. Siempre debe aplicarse el antibiograma para identificar la susceptibilidad de las cepas circulantes a los diferentes antibióticos.

Tratamiento.

Staphylococcus aureus:

Las infecciones graves requieren de tratamiento por vía IV, la terapéutica debe comprender una penicilina resistente a las penicilinasas como Nafcillin u Oxacillin, debido a que la mayoría de las cepas de *Staphylococcus*, tanto en infecciones hospitalarias, como las adquiridas en la comunidad resultan productoras de enzimas penicilinasas. Las cefalosporinas de primera y segunda generación y la Clindamicina resultan usualmente efectivas, al contrario de las cefalosporinas de tercera generación, que son menos activas y en ocasiones inefectivas. En pacientes severamente alérgicos a los antibióticos betalactámicos, resultan de suma actividad Clindamicina y Vancomicina. Actualmente existen cepas resistentes al Meticillin, en las cuales la Vancomicina sigue siendo útil, por lo cual se aconseja reservar este antibiótico para estas situaciones y de esta forma evitar el desarrollo de resistencia.

La duración del tratamiento depende del sitio de la infección y en ocasiones puede durar hasta 3 semanas. El tratamiento por vía parenteral, puede continuarse por vía oral, si la respuesta clínica del paciente resulta favorable, una excepción absoluta de esta indicación resulta la endocarditis.

Siempre se requiere el drenaje de los abscesos.

Las infecciones de la piel y tejidos blandos, como impétigo y celulitis debidos a *S aureus*, pueden tratarse con penicilinas orales resistentes a las betalactamasas, como Cloxacilín, o Dicloxacillin o cefalosporinas de primera y segunda generación. En infecciones localizadas de la piel el tratamiento local con Acido Fusídico o Bacitracina y la higiene local, generalmente resultan suficientes. Concentraciones al 2% de Mupirocina (Bactroban, Plasimine), resultan siempre efectivas, este medicamento sólo esta autorizado para uso tópico.

Staphylococcus coagulasa negativo:

Las infecciones graves requieren de medicación por vía IV. En la actualidad la mayor parte de las cepas son resistentes al Meticillin, principalmente aquellas que se aíslan en medio intrahospitalario. Si la cepa aislada es sensible al Meticillin, se recomienda iniciar el tratamiento con una penicilina semisintética resistente a h penicilinasas, como Nafcillin o Oxacillin. Cuando las cepas son resistentes se recomienda iniciar el tratamiento con vancomicina. La Rifampicina y la Gentamicina resultan útiles, pero la rápida aparición de resistencia obliga su uso en combinación con penicilinas resistentes a las penicilinasas, o vancomicina. La actividad de estas combinaciones resulta sinérgicas.

Como en toda infección por *Staphylococcus*, los abscesos deben ser removidos y los cuerpos extraños retirados.

Aislamiento hospitalario.

Los pacientes con lesiones expuestas (heridas drenadas, síndrome de piel escaldada, impétigo bulloso, y abscesos) deben tomarse precauciones de contacto durante toda la duración de la enfermedad. Se recomiendan precauciones estándar para pacientes con bacteriemia o meningitis. En pacientes con neumonía por *S. aureus*, se recomienda protección de las vías respiratorias, al menos durante las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento.

El estado de portador, puede persistir durante meses en pacientes con infecciones por *S. aureus* Meticillin resistente.

Medidas de control.

Se recomiendan máximas precauciones para evitar la transmisión del *Staphylococcus* con las ropas o las manos del personal que trabaja rutinariamente en hospitales, debido a que la principal vía de transmisión es por contacto.

No se recomienda la toma de muestras para cultivo del personal que labora en el hospital. En casos de epidemias por cepas muy virulentas, es útil el pesquisaje de portadores sanos y en algunos casos es recomendable su tratamiento con antibióticos. Igual consideración es válida para el personal que labora en estrecho contacto con enfermos particularmente susceptibles (neonatos, pacientes ventilados, etc).

Medidas de prevención y control de las enfermedades neonatales por *E. aureus*:

Algunos especialistas recomiendan la aplicación de colorante triple (verde brillante, cristal violeta y acriflavina) clorhexidima o pomada de bacitracina al muñon del cordón umbilical mientras el recién nacido permanezca en el hospital. En caso de infección masiva ha sido necesario el tratamiento con antibióticos sistémicos de todos los recién nacidos y de todo portador que mantenga contacto con los recién nacidos.

El haxaclorofeno, no debe utilizarse en baños de forma rutinaria, ya que su absorción sistémica produce demostrada toxicidad sobre el sistema nervioso central.

Las infecciones por *S. aureus* que ocurren en neonatos, en las dos semanas posteriores al alta, deben ser reportadas al comité de infecciones intrahospitalarias.

Recomendaciones para el control de brotes epidémicos de *S aureus*, en salas de neonatología:

- Limitar el personal médico y paramédico, ya que el hacinamiento perpetúa esta enfermedad.
- Establecer medidas epidemiológicas de protección por contactos de los niños supuestamente enfermos. El personal que atienda a casos infectados, no debe de atender niños sanos durante la misma jornada de trabajo.
- La habitación de un enfermo debe recibir limpieza total, antes de recibirse nuevas admisiones.
- El personal medico y paramédico visitante (laboratorio, radiólogo, consultantes, etc), debe ser advertido para comenzar sus actividades por los niños sanos, para de esta forma minimizar el riesgo de transmisión.

- Mantener estricta higiene de las manos. Durante brotes epidémicos se recomienda usar soluciones desinfectantes.
- Durante las epidemias, deben realizarse cultivos de muestras obtenidas del cordón umbilical y las fosas nasales de los infantes, así como de manos y fosas nasales de todo el personal que labora en la sala, con vistas a establecer la susceptibilidad y virulencia del *Staphylococcus* circulante. Si los gérmenes aislados son idénticos, deben iniciarse medidas para establecer la fuente común. Si las cepas aisladas son diferentes, deben establecerse medidas para evitar la importación de nuevos patógenos.
- En ocasiones es recomendado, separar al personal colonizado del contacto con niños sanos, hasta que el estado de portador haya sido eliminado.
- Personas que hayan estado relacionadas con la enfermedad deben recibir vigilancia epidemiológica y ser alertados del riesgo de diseminar la enfermedad entre sus familiares.
- Para minimizar el riesgo de emergencia, de *Enterococcus* vancomicina-resistente, no se recomienda la práctica rutinaria de infundir pequeñas dosis de vancomicina a través de catéteres vasculares con vista a evitar la sepsis por *Staphylococcus*.

SÍNDROME DE SHOCK TÓXICO POR STAPHYLOCOCCUS.

Manifestaciones clínicas: el síndrome de shock tóxico es una enfermedad febril aguda que se caracteriza por fiebre alta de comienzo rápido, diarrea líquida profusa y mialgias, seguidos de hipotensión y en casos graves shock. En la fase aguda aparece una erupción eritematosa (similar a las quemaduras solares), unos 10 días después del comienzo la piel se descama, en especial en las palmas de las manos y las plantas de los pies. La fiebre por lo general excede de 39⁰C, la presión sistólica es menor de 90 mm Hg, y la enfermedad afecta 3 o más sistemas. Entre los más afectados están las vías gastrointestinales, los músculos (mialgias intensas y elevación de la creatin-fosfoquinasa), las membranas mucosas (hiperemia de la vagina, faringe o conjuntiva); los riñones (elevación de las cifras de creatinina y/o piuria estéril), el hígado (niveles de transaminasas elevados al doble de lo normal); la sangre (conteo de plaquetas menor de 100 000 mm²) y el sistema nervioso central (desorientación y alteraciones de la conciencia sin signos neurológicos focales.)

Se establece el diagnóstico basado en los siguientes 5 criterios mayores:

1. Fiebre mayor de 38.9⁰C.

2. Presencia de eritema cutáneo macular difuso.
3. Decamación una o dos semanas después de comenzada la enfermedad, particularmente en palmas y plantas.
4. Hipotensión sistólica menor de 90 mm Hg en el adulto o de menos de 5 percentiles en menores de 16 años o decrecimiento ortostático de la presión arterial diastólica de 15 mm Hg o más, con síncope o vértigos ortostáticos.
5. Participación de tres o más de los siguientes órganos o sistemas: tracto gastrointestinal, muscular, membrana mucosa, renal, hepático, hematológico y sistema nervioso central.

Como criterios adicionales, los cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo deben ser estériles con la única excepción de *S. aureus* en sangre.

Las pruebas serológicas para fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, leptospirosis, sarampión y ehrlichiosis (*Ehrlichia sennetsu*, familia Rickettsiaceae), deben ser negativas.

Se considera probado el diagnóstico con cuatro de estos criterios mayores. El síndrome será diferenciado de la enfermedad de Kawasaki, la escarlatina, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la meningococemia, ehrlichiosis, sarampión, leptospirosis y otras enfermedades febriles con manifestaciones mucocutáneas y/o hipotensión. Uno o dos meses después puede ocurrir adelgazamiento y alopecia ariata, así como fracturas y caída de las uñas. Las secuelas neuropsicológicas son infrecuentes.

Etiología.

En la mayoría de los pacientes el agente etiológico es la toxina TSS 1, producida por *S. aureus*.

Epidemiología.

El síndrome de Shock Tóxico fue reconocido en 1980. Con la demostración de una alta incidencia de de la enfermedad en las mujeres menstruales que utilizan tampones. En los hombres y en casos no relacionados con la menstruación en mujeres, se aisló *S aureus* de lesiones focales de la piel, los huesos y el pulmón. Se relaciona además con abortos, e infecciones de heridas quirúrgicas presentes durante el momento de la menstruación; sinusitis y neumonía estafilocócica. En la actualidad el 45% de los casos notificados no guardan relación con la menstruación.

Se consideran pacientes en riesgo:

1. Mujeres con la menstruación que utilizan tampones u otros dispositivos de inserción intravaginal.
2. Personas de ambos sexos con lesiones focales por *S aureus*.
3. Mujeres que utilizan diafragmas o esponjas anticonceptivas.

No se ha demostrado la transmisión de persona a persona o fuentes comunes de diseminación.

El periodo de incubación de la toxina estafilocócica TSS 1, es de dos días.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS: debido a que el *S. aureus* puede aislarse en las fosas nasales anteriores o vagina del 10 al 30% de las personas sanas, y aproximadamente el 30% de dichas cepas produce toxina TSS 1, la identificación de la misma sólo arroja evidencias presuntivas. El diagnóstico debe establecerse por tanto sobre la base de los criterios mayores ya enunciados.

Tratamiento.

1. Debe iniciarse de inmediato el reemplazo IV agresivo de fluidos y el uso de amins vasopresoras si necesario.
2. Los antibióticos están indicados para erradicar el foco de producción de toxinas y disminuir el riesgo de recurrencia, aunque los antibióticos no necesariamente afecten el curso natural de la enfermedad aguda.
3. Debe removerse todo cuerpo vaginal extraño (tampones, esponjas contraceptivas, torundas, etc), las heridas infectadas deben ser drenadas de inmediato, aunque no muestren signos prominentes de inflamación.
4. Modalidades terapéuticas adicionales, son necesarias, como el control estricto del agua y los electrolitos, equilibrio ácido-base y en ultima instancia el manejo correcto del estado de shock y todas sus complicaciones asociadas (insuficiencia hepato-renal, distress respiratorio, alteraciones de la coagulación, etc).
5. Se desconoce el beneficio del tratamiento con inmunoglobulinas IV; o dosis farmacológicas de esteroides.
6. Para evitar el riesgo de recurrencia debe evitarse el uso de tampones durante subsecuentes menstruaciones.

SEPSIS Y EMBARAZO

1. Durante el embarazo:

- ? Sepsis ovular (Corioamnionitis)
- ? Aborto séptico.

2. Durante el parto y el puerperio

- ? Endometritis postparto
- ? Complicaciones sépticas de intervenciones durante el embarazo.

Sin duda alguna la vía ascendente constituye la forma principal de contagio y diseminación de la infección. También han sido descritas las vías linfáticas, hematógenas y por continuidad.

ELEMENTOS DE SOSPECHA DE SEPSIS GRAVE.

- Hiperventilación.
- Ictero.
- Diarreas.
- Sangramientos.
- Distensión abdominal.
- Taquicardia.
- Hipotensión arterial.
- Alteraciones de la conciencia no dependiente de medicamentos.
- Oliguria.
- Cianosis.

Cualquier manifestación en el curso de una sepsis que nos haga pensar en Insuficiencia Múltiple de Órganos (IMO) nos habla a favor de una infección grave. Este aspecto resulta de sumo interés ya que las infecciones por *Staphylococcus* y gérmenes anaerobios con frecuencia se desarrollan de forma fulminante y son capaces de producir la muerte en menos de 24 horas,

El examen físico ginecólogo puede no evidenciar el carácter grave de una sepsis. Los signos clásicos de peritonitis no están presentes y si aparecen resultan atenuados.

Algunos pacientes presentan hipotermia en lugar de fiebre; anemia y trombocitopenia en lugar de leucocitosis y diarreas irritativas en lugar de la clásica ausencia de tránsito intestinal.

TRATAMIENTO.

1. Siempre que se establezcan los criterios de sepsis graves, la paciente debe ser transferido de inmediato a una unidad de cuidados intensivos, donde se inicia el monitoreo y soporte de órganos y sistemas vitales (ver Shock séptico)
2. Antes de comenzar todo tipo de tratamiento empírico, se recomienda la toma de muestras para estudios microbiológicos, teniendo en cuenta que las sepsis ginecológicas con frecuencia resultan polimicrobianas y necesitan de medios de cultivos para gérmenes anaerobios y de crecimiento especial. (Chlamydia, M. Hominis, etc)
3. En espera de los estudios microbiológicos y del estado de gravedad de la paciente, se puede utilizar el siguiente esquema de tratamiento empírico, que debe ser reajustado, tan pronto se conozca la filiación bacteriana de la sepsis.

Clasificación clínico etiológica y tratamiento empírico de las infecciones ginecológicas:

- I. Amnionitis; aborto séptico.
- II. Endometritis/flebitis pélvica séptica.
(inmediata al parto o la cesárea)
Bacteroides
Prevotella bivia
Streptococcus A y B
Enterobacteriaceae.
Chlamydia trachomatis

Tratamiento:

Cefoxitin o Ticarcilina/clavulánico ó Imipenem ó Meropenem
+
Doxycycline ó Clindamicina
+
Aminoglucósido ó Cefalosporina de tercera generación.

- III. Endometritis/flebitis pélvica séptica
(postparto tardía, entre 48 horas y 6 semanas)
Chlamydia trachomatis.
M. Hominis

Tratamiento:

Doxycycline. 100 mg cada 12 horas VO ó VI por 14 días.

- IV. Cervicitis mucopurulenta

N. Gonorrhoeae.
Chlamydia trachomatis.

Tratamiento:

Ceftriaxone + Doxycycline
ó
Ceftriaxone + Azithromycin
ó
Ceftime + Doxycycline.

- V. Enfermedad inflamatoria pélvica, salpingitis, absceso tubo-ovárico. (tratamiento ambulatorio si temperatura menor de 38⁰C, conteo de leucocitos menor de 11,000 mm³ evidencias mínimas de peritonitis, ruidos hidroaéreos activos y tolerancia de la vía oral).
N gonorrhoeae.
Chlamydia.
Bacteroides.
Enterobacteriaceae.
Streptococcus.

Tratamiento:

Régimen oral:

Ofloxacina 400 mg VO por 14 días + Metronidazol 500 mg VO cada 12 horas por 14 días

ó

Ceftriaxone 250 mg dosis única + Doxycycline 100 mg VO cada 12 horas por 14 días.

Régimen parenteral:

Cefotetan 2 gr IV cada 12 horas ó Cefoxitin 2 gr IV cada 6 horas

+

Doxycycline 100 mg IV ó PO cada 12 horas.

Tratamiento hospitalario (Formas graves)

Cefotetan 2 gr IV cada 12 horas ó Cefoxitin 2 gr IV cada 6 horas

+

Doxycycline 100 mg IV ó Clindamicina 600-900 mg cada 12 horas IV. (Utilizar la vía IV hasta 48 horas después de que el paciente se encuentre afebril, continuar por vía oral el tratamiento hasta completar los 14 días.)

Para utilizar un antibiótico avanzado hay que conocer su toxicidad ya que estos resultan generalmente nefrotóxicos, hepatotóxicos e interactúan con las plaquetas y los factores de coagulación de la sangre. Esta situación

podría ocasionar un elemento de yatrogenia en el tratamiento de la paciente, si no se tienen bien en cuenta la toxicidad potencial de los fármacos utilizados con relación a órganos y sistemas que resultan particularmente vulnerables a la endotoxemia del síndrome séptico.

El tratamiento debe extenderse por todo el tiempo necesario para evitar recaídas y sobre todo para evitar la emergencia de cepas multiresistentes. Algunos antibióticos que resultaban muy útiles hace 5 años, ahora sólo resultan efectivos en menos del 50% de sus indicaciones, aunque se utilicen dosis máximas del fármaco por vía parenteral.

Otra problemática la constituye la emergencia de disbacteriosis y la sobre infección por hongos en el curso de la antibioticoterapia de amplio espectro. La supresión de la alimentación oral y el uso de lípidos parenterales resultan sin dudas factores a tener en cuenta, así como la traslocación bacteriana desde el intestino isquémico durante la hipotensión inducida por la sepsis. Por tal motivo se recomienda no renunciar a la vía enteral de alimentación a no ser que sea absolutamente necesario y administrar tan pronto sea posible Lactobacilos y levaduras no patógenas que actuarían como flora competitiva. Para algunos autores está justificada la administración de anfotericin B en pacientes febriles después de la administración durante 5 o más días de antibióticos de amplio espectro. Tan importante como las micosis resulta la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*.

Por tal motivo ha quedado establecido que la mejor combinación de antibióticos es la que más estrechamente se ajusta al espectro bacteriano de la sepsis.

4. Tratamiento quirúrgico.

a)¿Cuándo operar?

La positividad de los métodos diagnósticos más avanzados en su conjunto no supera el 90%, muchas veces estas investigaciones no están asequibles, o resultan imposibles de realizar en un paciente crítico donde existe riesgo para su traslado. Por tal motivo, la persistencia de la insuficiencia de órganos constituye el indicador más objetivo de que la paciente no ha mejorado y es el principal indicador para proponer intervenciones y re-intervenciones quirúrgicas.

b)¿Cómo operar?

Debe tenerse muy en cuenta que el aspecto macroscópico de una víscera puede no reflejar manifestaciones sépticas. Por tal motivo se recomiendan

intervenciones agresivas que eliminen de forma radical el foco séptico, es lamentable que tratando de mantener un ovario funcional una paciente pierda su vida, ya que en nuestro tiempo la terapéutica de remplazo es 100 % efectiva y el miedo a la menopausia post quirúrgica resulta insostenible.

SEPSIS Y ORTOPEDIA

Sin duda alguna el *Staphylococcus* es el germen causante de las lesiones osteoarticulares en ortopedia, en más de un 80%. Esto hace obligatorio un conocimiento amplio de la sensibilidad in vivo o in vitro de las diferentes cepas medioambientales de *Staphylococcus*, así como un dominio absoluto por parte del médico de los diferentes esquemas terapéuticos, sus interacciones y su toxicidad, ya que en ocasiones la terapéutica debe sostenerse por más de 10 semanas, tiempo más que suficiente para el desarrollo de lesiones irreversibles hepato-renales y hematológicas cuando se utilizan drogas por largo tiempo sin tenerse en cuenta el ajuste preciso de la dosis y las toxicidades potenciales de las combinaciones de medicamentos utilizados.

Consideramos observaciones siempre útiles las siguientes:

1. Los cambios imagenológicos óseos no aparecen antes de la primera semana de la enfermedad, resultando la Resonancia Magnética Nuclear el medio diagnóstico más útil para evaluar la extensión de la lesión.
2. En pacientes negros con sospecha de Sickle cells anemia, la probabilidad de infección por *Salmonella* permanece alta.
3. Si los hemocultivos permanecen negativos se hace necesario la aspiración o biopsia para estudio microbiológico.
4. La remoción del hueso desvitalizado acelera la curación y disminuye el porcentaje de recaídas.
5. El tratamiento prolongado resulta ventajoso cuando se establece de forma secuencial, inicialmente endovenoso y luego de forma oral (ventaja señalada con el uso de las Quinolonas).
6. Las Fluoroquinolonas están contraindicadas en embarazadas y niños.
7. En *Estafilococos* de alta resistencia natural, la asociación de Rifampicina o una Penicilina antiestafilocócicas o una Quinolona ha sido superior al uso aislados de estos fármacos.
8. Cuando la Osteomielitis ocurre por diseminación hematogena, las metástasis sépticas suelen ocurrir en sitios inusuales como vértebras,

costillas y clavículas.

9. En Osteomielitis postoperatorias, la remoción de la prótesis es generalmente necesaria.

Para facilitar la comprensión del tema dividiremos las infecciones ortopédicas en óseas y articulares.

OSTEOMIELITIS.

1. Osteomielitis adquiridas en la comunidad no postraumática.

En su inmensa mayoría son producidas por *Staphylococcus aureus*, y solo ocasionalmente se deben a *Enterobacterias* y *Streptococcus sp*

Existen diferentes esquemas terapéuticos. Pueden iniciarse monoterapia con Nafcillin u Oxacillin 2 gr c/ 4horas EV. También se usa Cefalosporinas de primera generación 2 gr c/4horas EV.

Régimen alternativo para ser usado en el caso de intolerancia alergia, fracaso medicamentoso y toxicidad, lo constituyen:

Ciprofloxacina 750 mg c/12 horas EV más Rifampicina 600 mg diarios

ó

Vancomicina 1 gr c/12 horas EV más Cefalosporinas de tercera generación.

Los esquemas alternativos siempre resultan mucho más caros y tóxicos y su indicación tiene que estar plenamente justificada.

2. Osteomielitis postraumática (fractura abierta, postoperatoria).

Staphylococcus aureus y *Enterobacterias* siguen siendo los principales agentes etiológicos aunque la *Pseudomona sp* aparece con relativa frecuencia. En osteomielitis postraumática esternales también han sido descrita *Estafilococo epidermidis* y micobacterias atípicas.

El tratamiento de elección incluye:

Ciprofloxacina 750 mg c/12 horas VO ó 400 mg c/12 horas EV
+
Rifampicina 600 mg diario VO.

Ticarcilina/Ac. Clavulánico 3.1 gr c/6 horas EV
ó Imipenem 0.5 gr c/6 horas EV.

En el caso de osteomielitis esternales se hace necesario la remoción de la sutura.

3. Osteomielitis vertebral post laminectomía.

Casi siempre causada por *Staphylococcus aureus* o *epidermidis*; responden inicialmente a: Nafcillin u Oxacillin 2 gr c/4 horas EV. En caso de alergia o fracaso terapéutico valorar regímenes alternativos.

4. Osteomielitis vertebral hematógena.

Iguals agentes etiológicos y tratamiento que la osteomielitis postoperatoria

5. Osteomielitis contigua a úlcera de decúbito y pie diabético.

Se tratan siempre de lesiones de etiología polimicrobiana, donde hay predominio de cocos, bacilos aerobios y gérmenes anaerobios. Con frecuencia el diagnóstico de osteomielitis asociada a úlcera de decúbito requiere del examen patológico de la biopsia ósea. Los cultivos cuantitativos no resultan útiles.

? Si la infección es moderada se recomienda el siguiente régimen terapéutico:

Cefoxitin 2 gr IV c/6 horas
ó
Ciprofloxacina 750 mg PO c/12 horas
400 mg IV c/12 horas
+
Clindamicina 300. Mg PO c/6 horas
400-600 mg IV c/6 horas.

? Si la sepsis es severa se recomienda utilizar:

Imipenem 0.5 gr IV c/6 horas
ó
Ticarcilina/Acido clavulánico 3 gr IV c/6 horas
+
Clindamicina 400-600 mg IV c/6 horas.

INFECCIONES ARTICULARES.

1. Artritis séptica del adulto.

El 40 % son debidas a Staphylococcus aureos, 27 % a Streptococcus del grupo A y el resto a Enterobacterias.

La terapéutica inicial se basa en el uso de:

Penicilinas resistentes a las penicilinasas o Cefalosporinas de primera generación más Aminoglucósidos o Fluoroquinolonas.

En el caso de recaídas, fracaso terapéutico o toxicidad medicamentosa se propone el uso de Vancomicina o Ciprofloxacina más Rifampicina.

No se requieren antibióticos intrarticulares. Se prefiere el drenaje por aguja excepto en articulación de la cadera.

2. Artritis gonocócica.

El ceftriaxone (Rocephin) 1 gr diario IM o EV o cefotaxime (Claforan) 1 gr c/8 horas IM o EV resultan altamente eficaces.

En el caso de alergia a los betalactámicos esta indicada la Estreptomicina 2 gr c/12 horas IM.

El tratamiento parenteral debe mantenerse hasta 24 horas después de desaparecer los síntomas, luego se complementan con Cefixime o Ciprofloxacina oral hasta completar 7 días de tratamiento.

3. Artritis relacionadas con la enfermedad de Lyme.

Responden bien a Doxiciclina 100 mg c/12 horas VO por 30 días. La Azitromicina y Claritromicina resultan igualmente efectivas.

4. Artritis asociada con prótesis postoperatorias o inyecciones intrarticulares.

Requieren de una terapéutica enérgica resultando la antibioticoterapia un complemento de los procedimientos quirúrgicos (remoción, drenaje, etc.).

El 70 % son debidas a Staphylococcus intrahospitalarios o de la piel. El resto es producida por Enterobacterias y Pseudomonas. Los regímenes terapéuticos implican la asociación de Vancomicina más Ciprofloxacina ó Aztreonam ó Aminoglucósidos. Cuando se demuestran Staphylococcus muy resistentes pueden asociarse la Rifampicina.

5. Bursitis sépticas.

Casi siempre producidas por Staphylococcus aureos, aunque en raros casos se ha descrito Mycobacterium tuberculosis.

Responde bien a las Penicilinas resistentes a las penicilinasas y a las Cefalosporinas de primera generación. En el caso de recurrencia se hace necesario la excisión de la bursa.

Los antibióticos en consulta externas

ANTIBIÓTICOS BETALACTÁMICOS.

1. El principal efecto secundario de las Cefalosporinas es la hipersensibilidad. Aproximadamente el 10 % de los pacientes sensibles a las Penicilinas lo son también al resto de los demás betalactámicos.
2. La Eritromicina es igualmente efectiva y resulta una alternativa menos cara en pacientes alérgicos a la Penicilina.
3. En sinusitis agudas Amoxicillin o Sulfaprim siguen siendo las drogas de elección, en el fracaso terapéutico, está indicado el Augmentin (Amoxicillin / Ac. Clavulánico). Si la sinusitis es secundaria a procesos dentales considere la posibilidad de gérmenes anaerobios y añada Metronidazol al tratamiento.
4. Los anticonceptivos orales que contienen estrógenos son menos efectivos cuando se toma Amoxicillin o Ampicillin.

Costos:

Penicilina G	\$	Pentida
Amoxicillin	\$	Amoxil
Cephalexin	\$	Keflex
Dicloxacillin	\$\$	Dynapen
Cephadine	\$\$	Veloces
Cephalexin	\$\$\$	Keflet-Keftab
Amoxicillin/Ac Clav	\$\$\$	Augmentin
Cefaclor	\$\$\$	Ceclor
Cefprozil	\$\$\$	Cefzil
Cefuroxime	\$\$\$	Ceftin
Cefixime	\$\$\$	Suprax
Cefaclor	\$\$\$\$	Ceclor
Cefadroxil	\$\$\$\$	Duricef

\$: valores estimados en USD.

MACRÓLIDOS.

1. Producen frecuentemente intolerancia gástrica, deben tomarse con abundantes líquidos y alimentos.
2. Su principal indicación son los pacientes alérgicos a las Penicilinas con infección del aparato respiratorio a Pneumococcus y Streptococcus del

- grupo A.
3. No están indicadas en infecciones severas por *Staphylococcus*, aún cuando el organismo resulte susceptible in vitro debido al rápido desarrollo de resistencia.
 4. Reserve Azithromycin como segunda línea terapéutica en faringitis por *Streptococcus*, la Penicilina sigue siendo la droga de elección para el tratamiento y la profilaxis.
 5. Se han producido arritmias mortales con el uso simultáneo de Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina con Terfenadine (Seldane) o Hismanal (Astemizol).
 6. Los nuevos macrólidos Azitromicina y Claritromicina, poseen gran actividad frente a *M. oraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis*, *H. Influenzae*, *Legionella* sp y *M. Pneumoniae* lo cual las hace drogas de elección en el tratamiento de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad.
 7. Tienen también excelente aplicación en las enfermedades venéreas, al ser muy activas contra *Chlamydia trachomatis*, *Treponema palidum*, *Haemophilus ducreyi* y *N gonorrhoeae*.
 8. Los altos niveles tisulares de Azitromicina mucho más alto que los plasmáticos (hasta cincuenta veces la concentración plasmática máxima), y su vida media de eliminación plasmática entre 2 y 4 días hacen posible la administración del fármaco una sola vez al día durante 3 a 5 días como dosis máxima.

Costos:

Eritromicina	\$	Eritromicina
Clindamicina	\$\$\$	Cleocin
Claritromicina	\$\$\$\$\$	Biaxin
Azitromicina	\$\$\$\$\$	Zithromax

TETRACICLINAS.

1. No deben ser utilizadas en niños, embarazadas o mujeres lactantes.
2. No ingerir junto con antiácidos, laxantes que contengan Mg o Bicarbonato de Na, ni con medicamentos que contengan hierro.
- 4- Doxiciclina y Minociclina pueden ingerirse con alimentos y leche.
- 5- Los contraceptivos que contengan estrógenos pierden su efectividad cuando se toman simultáneamente con estas drogas.
5. Se asocian con fotosensibilidad, rash, enrojecimiento, prurito y quemaduras solares.
6. Minociclina es 10 veces más caro que el resto de las Tetraciclinas.

7. Cuando la penicilina esta contraindicada, Doxiciclina puede ser utilizada frente a infecciones por *N gonorrhoeae* y *Treponema palidum*.
8. Doxicilina está indicada en el tratamiento y la profilaxis del cólera y la leptospirosis.
9. Minociclina es de 2 a 4 veces más potente que el resto de las Tetraciclinas, se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza altas concentraciones tisulares, sus principales indicaciones son el Acné (incluyendo formas quísticas y pustulosas) y las uretritis gonocóccicas o no.

Costos:

Tetraciclina		\$	Sumycin
Doxiciclina	Dosis 100 mg c/12 horas.	\$	Vibramycin
Minociclina	Dosis 100 mg día	\$\$\$\$	Minocin

SULFAMIDAS Y SULFONAS.

1. Tomar simultáneamente abundantes líquidos para prevenir cristaluria.
2. El paciente debe completar el ciclo de tratamiento aún en presencia de mejoría sintomática, dada la alta incidencia de resistencia y recidivas.
3. Altamente fotosensible en presencia de exposiciones solares cortas; se asocia a quemaduras intensas, enrojecimientos, rash y prurito.
4. Han sido asociada con reacciones de hipersensibilidad como agranulocitosis, anemia aplástica y discrasias hematológicas. Deben realizarse chequeo hematológico de rutina con su uso prolongado.
5. El Sulfaprim es considerado la droga de elección en las neumonías por *Pneumocystis carinii*.
6. Pacientes con déficit de G6PD no deben recibir Dapsone.

Costos

Sulfamethoxazole / Trimethoprim	\$	Septra, Bactrim
Dapsone	\$	Dapsone
Sulfisoxazole	\$	Gantrisin
Sulfasalazine	\$\$	Azulfidina
Sulfisoxazole/Eritromicina	\$\$\$	Pediazole
Sulfadiazine	\$\$\$	Sulfadiazine
Sulfamethoxazole	\$\$\$\$	Gantanol
Sulfamethoxazole	\$\$\$\$	Thiosulful

FLUOROQUINOLONAS ORALES.

1. Todas las Quinolonas excepto Lomefloxacin interactúan con Aminofilina aumentando su toxicidad.
2. Su absorción disminuye con el uso simultáneo de Sucralfato, sales de Fe, Zn, o antiácidos.
3. No usar en embarazadas, mujeres que lactan e infantes.
4. No son drogas de primera línea, dado su elevado costo. Su uso inapropiado puede incrementar la aparición de resistencia bacteriana.
5. Ciprofloxacina resulta muy útil en el tratamiento de diarreas infecciosas causadas por *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri* y *sonnei*.

Dosis y Costos:

Norfloxacin	400 mg c/12 horas	por 10 días	\$46.84
Ofloxacin	200 mg c/12 horas	por 10 días	\$55.78
Ciprofloxacina	500 mg c/12 horas	por 10 días	\$58.75
Lomefloxacin	400 mg c/24 horas	por 14 días	\$79.23

DROGAS ANTIFÚNGICAS.

1. La infección por hongos muchas veces se asocia a defectos inmunológicos que deben ser excluidos.
2. La suspensión oral de Nistatina debe utilizarse antes que el Nizoral en la Candidiasis oral.
3. Debe valorarse muy bien la relación beneficio-riesgo con el uso de Nizoral. Puede presentarse daño hepático y el funcionamiento del hígado debe monitorizarse durante su uso.
4. El Diflucan es muy caro y debe reservarse para el tratamiento de meningitis causada por *Cryptococcus*, *Coccidioides* o Candidiasis resistentes al resto de los antifúngicos.
5. El Ketoconazol y el Itraconazol producen arritmias mortales con su uso simultáneo con Terfenadine o Astemizol.

Costos:

Nistatina	\$	Mycostatin
Griseofulvina	\$\$\$	Grisactin
Ketoconazol	\$\$\$	Nizoral

Clotrimazol	\$\$\$\$	Myceley
Itraconazol	\$\$\$\$	Sporanoy
Fluconazol	\$\$\$\$\$	Diflucan
Flucytosina	\$\$\$\$\$	Amcobon

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS.

Bronquitis Aguda.

1. El tratamiento debe ser dirigido al alivio sintomático. En pacientes previamente sanos no están indicados antibióticos.
2. El Dextromethorphan es el agente antitusígeno más efectivo y con menores efectos terapéuticos.
3. La fluidoterapia sigue siendo el mejor expectorante conocido. La efectividad de los expectorantes comerciales no ha sido definitivamente establecida.
4. Si los antibióticos se hacen necesarios, Eritromicina, Tetraciclina, Amoxicillin y Sulfaprim deben ser considerados de primera línea.

Bronquitis Crónica.

1. La Tetraciclina, Eritromicina y Amoxicillin son las drogas de primera elección en episodios de exacerbación. El Sulfaprim es también efectivo.
2. Cefzil, Vantin, Suprax y Ceclor son consideradas drogas de segunda línea.
3. El Augmentin y Ceftin deben ser reservados para gérmenes productores de betalactamasas bien documentados.

Costos:

Tetraciclina	\$	Sumycin
Doxiciclina	\$	Vibramycin
Sulfametoxazol/trimetho prim	\$	Bactrim
Amoxicillin	\$	Amoxil
Eritromicina	\$\$	Ery tab
Cephalexin	\$\$	Keftab
Cefprozil	\$\$\$	Cefzil
Amoxicillin/Ac. Clav	\$\$\$\$	Augmentin
Cefaclor caps.	\$\$\$\$	Ceclor caps

Cefixime	\$\$\$\$	Suprax
Cefpodoxime	\$\$\$\$	Vantin
Cefuroxime	\$\$\$\$	Ceftin
Loracarbef	\$\$\$\$\$	Lorabid
Clarithromycin	\$\$\$\$\$	Biaxin
Azithromycin	\$\$\$\$\$	Zithromax

Otitis Media.

1. Amoxicillin sigue siendo el agente de elección más racional para el tratamiento inicial en poblaciones donde no es alta la incidencia de *H. influenzae* y *B. catarrhalis*.
2. Si uno de estos organismos es identificado, entonces debe indicarse un antibiótico resistente a las betalactamasas (Augmentin y Pediazole).
3. Si estos tratamientos fallan, el uso de las más caras Cefalosporinas está indicado, tales como Suprax, Ceftin o Ceclor. Es innecesario y costoso el uso de Cefalosporinas como primera línea en las otitis media.

Costos:

Sulfaprim	\$	Septra
Amoxicillin	\$	Amoxil
Ampicillin	\$	Omnipen
Cephalexin	\$	Keflex
Sulfisoz/Eritro	\$\$	Pediazole
Loracarbef susp	\$\$\$	Lorabid susp
Amoxicillin/Ac. Clav	\$\$\$	Augmentin
Cefprozil	\$\$\$	Cefzil
Cefpodoxime	\$\$\$\$	Vantin
Cefaclor susp	\$\$\$\$	Ceclor susp
Cefuroxime	\$\$\$\$	Ceftin
Cefaclor caps	\$\$\$\$\$	Ceclor caps
Loracarbef	\$\$\$\$\$	Lorabid caps

Infecciones del Aparato Urinario.

1. Debe prescribirse la ingestión de abundante cantidad de líquidos como profilaxis de la cristaluria.
2. Las Sulfas producen fotosensibilidad y se asocian a discrasias hematológicas por lo que se deben realizar hemogramas periódicos con su uso prolongado.

3. Utilice Sulfaprim, Ampicillin o Amoxicillin en infecciones no complicadas.
4. En infecciones crónicas considere la antibioticoterapia profiláctica prolongada. Han sido efectivas la Nitrofurantoina 50 -100 mg diarios y Sulfaprim 200 mg/día.
5. El alto costo de las Fluoroquinolonas las contraindica como tratamiento inicial.

Costos

Infección Urinaria Aguda no complicada.

Sulfaprim	800 mg	\$ 0.14	Bactrim
Doxiciclina	100 mg por 7 días	\$ 1.58	Vibra
Trimethoprim	200 mg por 10 días	\$ 2.54	Tripey
Amox/Ac Clav	750 mg por 14 días	\$ 75.32	Augmentin

Infección Urinaria Complicada.

Norfloxacin	800 mg por 10 días	\$ 46.84	Noroxin
Ofloxacin	400 mg por 10 días	\$ 55.78	Floxin
Ciprofloxacina	1 gr por 10 días	\$ 58.45	Cipro
Lomefloxacina	400 mg por 14 días	\$ 79.23	Maxaquin

Prostatitis

Sulfaprim	800 mg por 6 sem	\$ 5.67	Bactrim
Ciprofloxacina	1 gr por 6 sem	\$245.49	Cipro
Ofloxacin	600 mg por 6 sem	\$278.81	Floxin

Gonorrea.

Ciprofloxacina	500 mg monodosis	\$ 2.92	Cipro
Ceftriaxone	250 mg monodosis IM	\$ 10.56	Rocephin

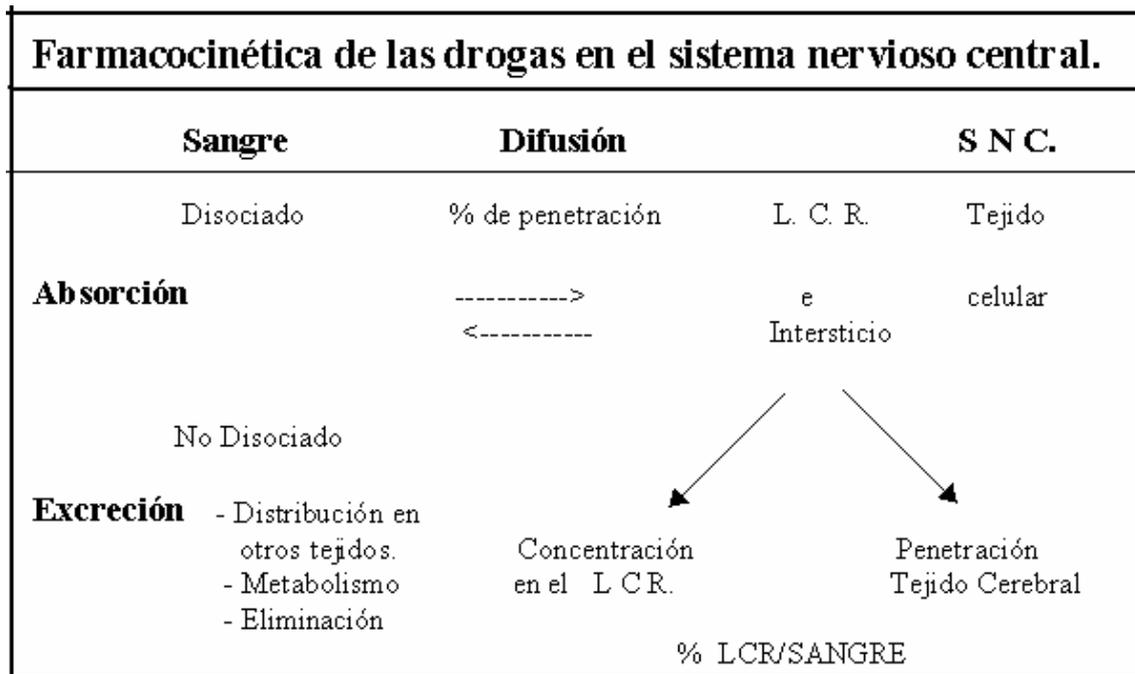
Clamidiasis.

Doxiciclina	200 mg por 7 días	\$ 1.58	Vibra
Eritromicina	500 mg por 7 días	\$ 5.444	Erythrocin
Ofloxacina	600 mg por 7 días	\$ 46.47	Floxin

SEPSIS EN EL SNC

TERAPÉUTICA DE LAS INFECCIONES DEL SNC.

Farmacocinética de las drogas en el sistema nervioso central.



Nivel Terapéutico (comentarios):

1. La difusión por la Barrera Hematoencefálica aumenta con la inflamación de las meninges, por tal razón se recomienda no disminuir la dosis de los antibióticos al mejorar clínicamente el paciente, ya que esta acción implica una menor penetración de los medicamentos en el Sistema Nervioso.
2. La Dexametasona disminuye los niveles en el LCR de Ceftriaxone y Vancomicina, pero no de Rifampicina.
3. Las drogas liposolubles tienen mayor penetración en el L C R.
4. La concentración de antibióticos en el LCR debe ser 10 veces mayor que la concentración bactericida mínima (C B M), si se desea alcanzar el máximo efecto bactericida.

¿Qué variable es más significativa del nivel terapéutico?

- a) Poder bactericida del LCR: presenta muchas dificultades teórico-

prácticas. Puede ser útil para evaluar el tratamiento de gérmenes muy resistentes o combinaciones de antibióticos no convencionales.

b) Porcentaje de penetración (pp).

Clasificado en:

Pobre < 10 %

Moderado 10-30%

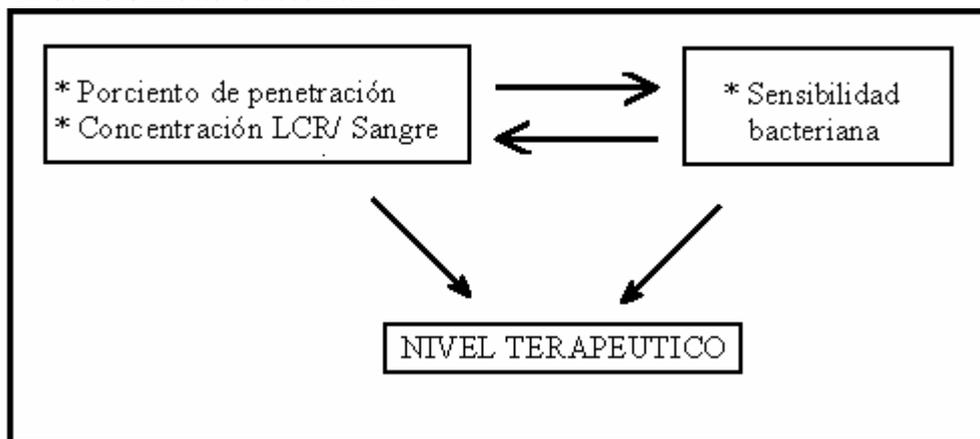
Bueno > 30 %

$$pp = \frac{\text{Antibiótico(LCR)}}{\text{Antibiótico(sangre)}} \cdot 100$$

c) Concentración en el LCR (mcg / ml).

d) Concentración LCR / Sangre (%).

e) El nivel terapéutico depende de la concentración del fármaco en el LCR y la sensibilidad bacteriana.



Sensibilidad Bacteriana:

? Meningococcus: Muy sensible a Penicilina G y al Ampicillín.

? H. influenzae: Productores de beta lactamasas (10 - 20 %), desde 1987.

Productores de acetil-transferasa, desde 1980.

Resistente al Cloramfenicol.

? Streptococcus pneumoniae: Resistente a la Penicilina G (pneumococcus), desde 1979.

Streptococcus pneumoniae Drogo Resistente. (D R S P):

R L R (Resistencia baja) M I C entre 0.1 - 2 mcg /ml

H L R (Alto nivel de Resistencia) MIC > 2 mcg/ml.

MIC (Concentración Inhibitoria Mínima).

D R S P 25 - 50 % Resistente a: Eritromicina, T M P / S M X y Cloramfenicol

Sensible a: Vancomicina y Rifampicina.

D R S P H L R 25 - 30 % Resistente a cefotaxime.

- ? Enterobacterias: Producen beta lactamasas.
Sensibles a: Fluoroquinolonas e Imipenem.
- ? Staphylococcus aureos y epidermidis:
Relacionados con proceder neuroquirúrgicos y traumatismos craneoencefálicos.
Sensibles a: Vancomicina + Rifampicina
ó T M P / S M X
ó Fluoroquinolonas.
- ? Listeria meningitidis: Muy sensible al Ampicillín, no sensible a las cefalosporinas de tercera generación.

Diagnóstico Microbiológico en Función de los Antecedentes

- ? Alcoholismo: Pneumococcus y Listeria.
- ? Diabetes: Pneumococcus, Listeria y Staphylococcus aureos.
- ? Cáncer: Pneumococcus, Listeria, Cryptococcus y Enterobacterias.
- ? Inmunodeprimidos: Listeria, Cryptococcus, Mycoplasma, Tuberculosis, Pneumococcus y H. influenzae.
- ? Splenectomía: Pneumococcus y H influenzae.
- ? Fractura abierta de cráneo: Enterobacterias y Estafilococo aureos.
- ? Fractura cerrada de cráneo: Pneumococcus, Enterobacterias y Haemophilus influenzae.
- ? Otorrea y rinorrea: Pneumococcus, Enterobacterias y Staphylococcus aureos.
- ? Válvula hidrocefalia: Staphylococcus aureos y epidermidis.

Drogas Aprobadas Para Uso Intratecal.

Droga	Dosis	Intervalo
Gentamicina	5 - 10 mg	c / 48 - 72 h.
Vancomicina	5 - 10 mg	c / 48 - 72 h.
Eritromicina		
Anfotericin B		
Polimixina B.		

Farmacocinética de los Antibióticos en el LCR.

Droga	Penetración %.	Concentración (mcg/ml).	Concentración LCR/Sangre %	Actividad
Penicilina G	1-5.1	1.2 ± 4.8	3.5	+
Penicilinas Antiestafilocócica	3.9	2.7	9-20	+
Aminopenicilinas	13.25	8.1	25-75	+
Penicilina antipseudomónica	4.6	24.6	27.16	+
P Ceph 1	5.8	2.6	13	0
P Ceph 2	5.89	9.37	6-88	+
P Ceph 3	5.5	8.41	4-27	+
P Ceph 4	9.7	2.9	20-40	+
Aztreonam	18.5	18.4 ± 22.6	8-40	±
Imipenem	20.6	1.5-2.7	10-40	+
Sulbactam	17.5	-	< 1	0
Acido clavulánico	29.5	0.05-0.8	+	±
Aminoglucósidos	± 20	0.15-7.7	10-20	+
Fluoroquinolonas	26.2	3.46	38.6	+
Cloramfenicol	14.8	13.2	50-66	+
TMP/SMX	37.2	-	30-35	+
Rifampicina	-	-	25	+
Metronidazol	-	6-22.7	30-100	+
Vancomicina	8.45	-	7-30	+
Anfotericin B	-	-	0	0
Flucitosina	-	-	60-90	+
Fluconazol	-	-	70-80	+
Ketoconazol	-	-	5	0
Itraconazol	-	-	0	0
Acyclovir	-	-	50	+

Diagnóstico microbiológico en función de los antecedentes.

Alcoholismo:	Pneumococcus
	Listeria.
Diabetes	Pneumococcus
	Listeria
	S. aureus
Cáncer:	Pneumococcus
	Listeria
	Criptococcus
	Enterobacterias
Inmunodeprimidos	Listeria
	Cryptococcus
	Mycoplasma
	Pneumococcus
	H. influenzae
Esplenectomía:	Pneumococcus
	H. influenzae
Fractura abierta de cráneo:	Enterobacterias
	S. aureus
Fractura cerrada de cráneo:	Pneumococcus
	Enterobacterias
	H. influenzae
Otorrea y Rinorrea:	Pneumococcus
	Enterobacterias
	S aureus
Válvula hidrocefalia:	S. aureus
	S. epidermidis

Tratamiento Empírico de las Infecciones del S N C.

	ETIOLOGIA	TRATAMIENTO
Absceso cerebral Primario o Contiguo.	Streptococcus (60-70%) Bacteroides (20-40%) Enterobacterias (25-35%) S aureus (10-15 %)	Cefotaxime 2 gr IV c/4h. Ceftriaxone 2 gr IV c/12h. Metronidazol 15mg/kg IV C/12h
Post-quirúrgico. Post-traumático.	S. aureus Enterobacterias	Nafcillin 0 Oxacillin 2 gr c/4h IV + P Ceph 3.

Meningitis Adultos (15-50 años) DRSP, MIC < 2 mcg/ml.	S. pneumoniae N. meningitidis L. monocytogenes	Cefotaxime ó ceftriaxone + Rifampicina 600mg/día + Ampicillin 50 mg/kg c/6h
	Si alergia a los beta lactámicos	Cloramfenicol 12.5 mg/kg C/8h IV ó TMP/SMX a 5mg/kg de TMP IV c/6h
Adultos (15-50 años) DRSP, MIC > 2 mcg/ml.		Vancomicina 1 gr IV c/12h + Cefotaxime ó Ceftriaxone + Rifampicina + Ampicillin.
Mayores de 50 años Alcohólicos Inmunodeprimidos	S. pneumoniae (más 90%) Raramente: Enterobacterias Listeria H. influenzae Pseudomonas	Vancomicina 1 gr IV c/12h + Cefotaxime ó Ceftriaxone + Ampicillin + Rifampicina.
Pacientes HIV	Criptococcus M. tuberculosis Treponema Listeria monocytogenes	Anfotericin B 0.5-0.8 mg/kg diario (hasta mejoría clínica) continuar con: Fluconazol 400 mg oral 8-10 semanas, luego 200 mg/día permanente.

Comentarios:

1. Las P Ceph 3. no son efectivas contra Listeria meningitidis.
2. El Ampicillin debe de suspenderse si los cultivos en busca de Listeria meningitidis resultan negativos.
3. Los inhibidores de beta lactamasas no son activos en el LCR.
4. La Vancomicina está fuertemente recomendada para D R S P. Su efecto sobre Listeria meningitidis no está claro.

5. La Rifampicina es efectiva contra todos los Streptococcus, Neisserias, Estafilococos y H. Influenzae.
6. Existen evidencias convincentes de que la Dexametasona 0.15 mg/kg/ c/6h por 4 días, 15-20 minutos antes de la administración de los antibióticos, disminuye la mortalidad y las complicaciones (NEJM 324: 1525,1991).

SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA.

EPIDEMIOLOGIA DEL SIRS.

No se dispone de la incidencia precisa del SRIS y sepsis, debido a que no son eventos reportables, aunque algunos hospitales universitarios de los Estados Unidos han reportado sus propias experiencias. En uno de estos estudios publicado en 1972, McCabe y colaboradores, estiman que 300 000 casos de bacteriemias por bacilos Gram negativos, ocurren en los Estados Unidos cada año. En otro estudio publicado por el "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" en 1970, concluyen que entre 71,000 y 140,000 de bacteriemias por gérmenes Gram-negativos ocurren en los estados Unidos cada año. Young ha estimado que la incidencia de bacteriemias por gérmenes Gram-negativos, oscila entre 34 y 145 casos por 100,000 habitantes cada año.

Aunque bacteriemia no es sinónimo de sepsis o SIRS, datos recientes del "National Hospital Discharge Survey" muestran un gran incremento en la incidencia de septicemias desde 1979 hasta 1987. El estudio estima además que 164,000 casos de septicemia ocurrieron en 1979 (74 por 100,000 habitantes), y 425,000 en 1987 (176 por 100,000 habitantes). Un total de 2.5 millones de egresos con el diagnóstico de septicemia se estima, han ocurrido en los 9 años comprendidos entre 1979 y 1987. La septicemia fue la decimotercera causa de muerte en los Estados Unidos durante estos años.

Estudios más recientes en los E.U; muestran un incremento del 58%, de 41 a 65 por 100,000 habitantes, en la frecuencia de muerte por enfermedades infecciosas entre los años 1980 y 1992.

Existen diferentes hipótesis para justificar el incremento de casos con diagnóstico de sepsis: los tratamientos con quimioterapia agresiva provocan inmunodepresión y aumento de los casos de sepsis por infecciones oportunistas. De forma similar el uso de esteroides y otras drogas inmunosupresoras en el transplante de órganos, predispone a los pacientes a las infecciones por hongos, virus y otros patógenos. Además, los pacientes con SIDA, actualmente tienen una mayor supervivencia y un mayor riesgo de adquirir infecciones. El uso cada vez mayor de catéteres y otros dispositivos intravasculares predispone a la sepsis con frecuencia cada vez mayor. El aumento de la resistencia bacteriana, también contribuye al aumento creciente de los casos reportados con sepsis. Los enfermos crónicamente enfermos y encamados son particularmente susceptibles.

La epidemiología de los organismos responsables de sepsis y SIRS, ha cambiado con el tiempo. En los últimos 10 años, el número de sepsis causadas por organismos Gram-positivos, y hongos, se ha incrementado dramáticamente y la incidencia de bacteriemias por gérmenes Gram-negativos, ha permanecido relativamente constante. Aunque aún existe un error interpretativo al correlacionar el mayor número de sepsis y SIRS con gérmenes Gram-negativos, motivado por al menos dos falsas interpretaciones: en primer lugar la mayor parte de las investigaciones sobre el síndrome séptico han sido centradas acerca del role del fosfolípido A (endotoxina). El lípido A se encuentra en altas concentraciones entre las Enterobacteriaceae y las Pseudomonadaceae. El lípido A resulta fácil de purificar e inyectar por vía endovenosa lo cual hace las investigaciones mucho más fácil que las desarrolladas con bacterias Gram-positivas.

En segundo lugar, la sepsis comenzó a jugar su importante papel en la practica clínica con el advenimiento del desarrollo médico-tecnológico a partir de a 1960, cuando enfermos críticamente enfermos comenzaron a aumentar sus expectativas de vida. Simultáneamente con el desarrollo de las unidades de cuidado intensivos, se produjo un aumento de las sepsis nosocomiales por gérmenes Gram-negativos. Previamente las sepsis generalizadas eran relativamente raras y eran producidas por microorganismos Gram-positivos. En 1970 las bacterias gramnegativas fueron la primera causa de bacteriemia en los Estados Unidos.

En la década de los 80, ocurre un resurgimiento de las bacteriemias y sepsis originadas por bacterias Gram-positivas. Para finales de 1980, el CDC, reportó que los organismos Gram-positivos fueron los responsables del 55% de los casos de sepsis adquiridas en el hospital, los Staphylococcus coagulasa negativos (Staphylococcus epidermidis), fue el responsable del 27% de los casos. Estudios realizados en igual periodo de tiempo reportan un aumento al cuádruple de las fungemias, mientras el numero de bacterias por Gram-negativos permaneció sin sufrir variaciones. La explicación más probable para estos hallazgos epidemiológicos, pudiera ser en aumento de las cateterizaciones endovenosas. El uso continuo de la medicación endovenosa ha originado un incremento sensible de bacteriemias por gérmenes normalmente presentes en la piel como Staphylococcus y Streptococcus.

Aunque bacteriemia no es sinónimo de sepsis o SIRS, datos recientes del “National Hospital Discharge Survey” muestran un gran incremento en la incidencia de septicemias desde 1979 hasta 1987. El estudio estima además que 164,000 casos de septicemia ocurrieron en 1979 (74 por 100,000 habitantes), y 425,000 en 1987 (176 por 100,000 habitantes). Un total de 2.5 millones de egresos con el diagnóstico de septicemia se estima, han ocurrido en los 9 años comprendidos entre 1979 y 1987. La septicemia

fue la decimotercera causa de muerte en los Estados Unidos durante estos años.

RADICALES LIBRES DE OXÍGENO (RL).

DEFINICIÓN Y TIPOS DE RL.

Se considera RL aquella molécula que su estructura presenta un electrón no apareado o impar en su órbita externa, dándole una configuración espacial que genera una alta inestabilidad. En la molécula del oxígeno se conocen las siguientes especies reactivas:

O_2^-	Anión superóxido.
H_2O_2	Peróxido de hidrógeno.
HO^\cdot	Radical hidroxilo.
1O_2	Oxígeno singulete.

El H_2O_2 no es estrictamente un radical libre, pero por su capacidad para generar $\cdot HO$ en presencia de metales como el hierro, se incorpora como tal.

RADICALES LIBRES DEL OXÍGENO: Metabolitos del O_2^- (Anión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo), generados por la NADPH OXIDASA presentes en las membranas de los fagocitos. Aunque pueden reaccionar con gran número de sustancias biológicas, no parece que se generen cantidades suficientes como para producir lesión tisular importante.

Qué es un radical libre.

Un radical libre es cualquier molécula que contiene uno o más electrones no apareados como por ejemplo: radicales superóxidos (O_2^-), e hidroxilo ($\cdot OH$). Los radicales libres son moléculas muy reactivas y pueden causar daño a las células e incluso la muerte celular. Las estructuras celulares más frecuentemente dañadas por los radicales libres son:

- ? Ácidos grasos insaturados en membranas celulares.
- ? Proteínas, tales como enzimas y transportadores de iones de membranas.
- ? DNA.

Cómo se forman los radicales libres.

Los radicales libres se forman continuamente en el organismo:

- ? Principalmente por medio de reacciones bioquímicas redox con oxígeno, que tienen lugar en el metabolismo celular normal.
- ? Por fagocitos en una reacción inflamatoria controlada.
- ? En algunas ocasiones como respuesta a la exposición a radiaciones ionizantes, rayos ultravioletas, contaminación ambiental, humo de

cigarrillos, hiperoxia, exceso de ejercicio e isquemia.

FUENTES DE RADICALES LIBRES.

- ? La mitocondria constituye la principal fuente de RL. Este fenómeno se verifica en el ámbito de la cadena de transporte de electrones, que es la última etapa de producción de protones de alta energía, y cuyo pasaje a través de la membrana interna mitocondrial genera un gradiente eléctrico que aporta la energía necesaria para formar el ATP. En este proceso de fosforilación oxidativa, el O_2 actúa como aceptor final de electrones, adquiriendo en más del 95% de estas reacciones un total de 4 electrones por molécula con producción de dos moléculas de agua. Esta es la reducción tetravalente del oxígeno. Una consecuencia directa de este proceso es que, entre los nutrientes iniciales y la generación de energía al final del proceso, se forman varias moléculas con diferentes grados de oxidación. Algunas de ellas pueden entregar uno o dos electrones al oxígeno, y producir intermediarios parcialmente reducidos que son los RL.
- ? Otras fuentes de RL son los peroxisomas, organelos del citosol muy ricos en oxidasas; que generan H_2O_2 el cual es depurado por enzimas específicas (catalasas) y transformado en agua.
- ? Los leucocitos polimorfonucleares constituyen una fuente importante de RL (dentro del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) cuando se activan por diversas proteínas que actúan específicamente sobre ellos (complemento, interleukinas, etc). Los leucocitos poseen en su membrana una enzima NADPH oxidasa generadora de O_2^- que en presencia de hierro se transforma en el altamente tóxico $\cdot OH$.
- ? Enzima xantina deshidrogenasa: esta enzima predomina en el endotelio vascular, normalmente depura las xantinas formando ácido úrico. Cuando vira a la forma oxidasa (isquemia, estimulación por Ca^{+2}), genera O_2^- . Los RL se forman en condiciones fisiológicas en proporciones por los mecanismos defensivos de las células. En situaciones patológicas esta producción se incrementa sustancialmente ingresándose al estado de stress oxidativo. Los factores que llevan a esta situación son:

Químicos:

Aumento de los metales pesados.

Xenobióticos.

Componentes del humo del tabaco.

Drogas:

Adriamicina.

Físicos:

Radiaciones ultravioletas.

Hiperoxia.

Orgánicos y metabólicos:

Dieta hipercalórica.

Dieta insuficiente en antioxidantes.

Procesos inflamatorios y traumáticos.

Diabetes.

Fenómeno de isquemia reperusión.

Ejercicio extenuante.

Cada radical libre formado en el organismo, puede iniciar una serie de reacciones en cadena, que continua hasta que los radicales libres sean eliminados. Los radicales libres desaparecen del organismo tras diversas reacciones con otros radicales libres, o lo que es más importante, debido a la acción del sistema antioxidante.

STRESS OXIDATIVO.

En 1954, una investigadora argentina Rebeca Gersschman, sugirió por primera vez que los radicales libres eran agentes tóxicos y generadores de patologías. En una publicación que resulto pionera en este terreno estableció tres postulados básicos:

1. Los RL constituyen un mecanismo común de daño cuando los animales son sometidos a altas presiones de oxígeno y a radiaciones ionizantes.
2. El desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes produce los efectos tóxicos.
3. La producción de RL es un fenómeno continuo con implicaciones en el envejecimiento y la carcinogénesis.

Por su alta inestabilidad atómica los RL al colisionar con una biomolécula le extraen un electrón oxidándola. La biomolécula pierde de esta manera su función específica en la célula. Si se trata de lípidos (ácidos grasos polinsaturados), se dañaran las estructuras ricas en ellos, esencialmente las membranas celulares y las lipoproteínas. En el caso de las primeras se altera su permeabilidad conduciendo al edema y la muerte celular. En el caso de las segundas, la oxidación de las LDL (lipoproteínas de baja densidad), constituye uno de los mecanismos que participa en la génesis de la placa de ateroma. La característica de la oxidación lipídica por los RL, es que se trata de una reacción en cadena en la cual el ácido graso al oxidarse, se convierte en radical de ácido graso con capacidad de oxidar a otra molécula vecina. Este proceso conocido como peroxidación lipídica genera numerosos subproductos, muchos de ellos tóxicos como el

malondialdehído (MAD); cuya determinación en los tejidos, plasma u orina es uno de los métodos de evaluar el stress oxidativo.

En el caso de las proteínas, se oxidan preferentemente los aminoácidos fenilalanina, tirosina, histidina y metionina. Como consecuencia se forman entrecruzamientos de cadenas péptidas, fragmentación de la proteína y formación de grupos carbonilos.

Las proteínas cumplen numerosas funciones en el organismo, las decenas de miles de enzimas que regulan el metabolismo celular son proteínas, así como los transportadores iónicos de membrana, los receptores y los mensajeros celulares son igualmente proteínas. Algunos tejidos como el cristalino se hallan constituidos en más del 90% por este material biológico. Una fuerte evidencia sugiere que la enfermedad de cataratas es consecuencia de la oxidación proteica del cristalino.

Otra molécula que resulta afectada es el ADN del cristalino; el daño a los ácidos nucleicos produce bases modificadas, lo que tiene seria repercusión en el desarrollo de mutaciones y carcinogénesis por una parte, o la pérdida de expresión o síntesis de una proteína por daño al gen específico.

El daño a biomoléculas determina que los RL se hallen implicados en la génesis o exacerbación de numerosos procesos. Con el transcurso del tiempo, la lista de patologías se extiende a medida que surgen nuevas investigaciones clínicas.

EL SISTEMA DE LOS ANTIOXIDANTES.

Halliwell define como antioxidante a toda sustancia que hallándose presente a bajas concentraciones respecto a las de un sustrato oxidable (biomolécula), retarda o previene la oxidación de dicho sustrato.

El sistema antioxidante protege a los tejidos de los efectos de los radicales libres. El sistema antioxidante contiene tres grupos principales de antioxidantes:

? Antioxidantes primarios: previenen la formación de nuevos radicales libres. Esto lo consiguen convirtiendo los radicales libres existentes en moléculas menos perjudiciales, antes de que puedan reaccionar, o evitando la formación de radicales libres a partir de otras moléculas. Por ejemplo:

Superóxido dismutasa (SOD): convierte O_2^- en peróxido de hidrógeno.

Glutación peroxidasa (GPx): convierte el peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos en moléculas inofensivas antes de que formen radicales libres.

Proteínas de unión a metales (Ej: ferritina y seruloplasmina): limitan la disponibilidad de Fe^{+2} necesaria para formar el radical .OH.

- ? Antioxidantes secundarios: capturan los radicales, evitando las reacciones en cadena. Ej: vitamina E (alfa-tocoferol), vitamina C (ascorbato), betacaroteno, ácido úrico, bilirrubina y albúmina.
- ? Antioxidantes terciarios: reparan las biomoléculas dañadas por los radicales libres. Incluyen enzimas reparadoras de ADN y la metionina sulfóxido reductasa.

Otra clasificación de los antioxidantes los divide en:

- ? Exógenos: Vitamina E, vitamina C, betacaroteno, flavonoides y licopeno.
- ? Endógenos: Glutación, coenzima Q y ácido tióctico.
- ? Enzimas: superóxido dismutasa (DOS), glutación peroxidasa.
- ? Cofactores: Cobre, zinc, manganeso, hierro y selenio.

Cualquier deficiencia en el sistema antioxidante provoca una pérdida de protección de los tejidos frente al ataque de los radicales libres y niveles anormales de enzimas antioxidantes GPx y SOD. La reducción del estado de los antioxidantes totales se ha visto implicados en la sepsis grave.

OXIDANTES TÓXICOS: La mieloperoxidasa liberada al intersticio por los polimorfonucleares se combina con el peróxido de hidrógeno oxidando radicales haluro. El ácido hipocloroso que se encuentra en mayores concentraciones es altamente reactivo y genera otros oxidantes nitrogenoclorados (cloraminas) igualmente tóxicas, pero con acción más prolongada por tener una vida media más larga. Estos oxidantes inactivan los inhibidores de las enzimas proteolíticas alfa 1 inhibidor (inhibidor del activador del plasminógeno alfa 2, macroglobulinas alfa 1 antitripsina etc.) que de esta forma se ven libres para degradar los tejidos.

MEDICIÓN DE DEFENSAS OXIDANTES Y STRESS OXIDATIVO.

El conocimiento de los valores basales de las defensas antioxidantes permite su administración dosificada a las necesidades de cada paciente, así como evaluar la respuesta terapéutica. La indicación más adecuada sería el

paciente con factores de riesgo (prevención primaria), o aquel que ya haya tenido un evento de patología tumoral o cardiovascular (prevención secundaria).

La determinación de antioxidantes se realiza con técnicas de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), sobre material biológico que puede ser plasma, orina o tejido. A los fines prácticos se determinan los valores plasmáticos de los siguientes antioxidantes: vitaminas C y E, coenzima Q, glutatión y betacaroteno.

Existen numerosos estudios para evaluar el stress oxidativo o daño de las biomoléculas, siendo el más empleado por su sencillez y bajo costo la determinación plasmática de malondialdehído (MDA), uno de los subproductos de la peroxidación lipídica.

Indicaciones de los antioxidantes y recomendaciones terapéuticas para la práctica diaria.

En los últimos 20 años, el Instituto Nacional del Corazón y otras instituciones en los Estados Unidos y Europa, han establecido el valor preventivo de los antioxidantes y oligoelementos en las enfermedades cardiovasculares, los tumores y el envejecimiento de ciertos tejidos. Su ausencia de toxicidad y efectos colaterales permite que se administren en un rango variable.

Los antioxidantes estarían indicados en:

- ? Antecedentes hereditarios de patología arterioesclerótica o tumoral.
- ? Tabaquismo.
- ? Hipertensión.
- ? Dislipidemia.
- ? Diabetes.
- ? Obesidad
- ? Sedentarismo y stress.
- ? Menopausia.
- ? Angina de pecho.
- ? Patología vascular periférica.
- ? Episodios de isquemia cerebral transitoria.
- ? Antecedentes de infarto.
- ? Cataratas incipientes.
- ? Displasia mamaria.

Dosis diarias recomendadas de antioxidantes y oligoelementos.

? Vitamina E:	100-400 mg.
? Vitamina C:	200-2000 mg.
? Betacaroteno:	2-10 mcg.
? Selenio:	50-100 mcg.
? Manganeso:	1.5 mg.
? Cobre:	1 mg.

AUTACOIDES.

HISTORIA.

En 1930, dos ginecólogos norteamericanos, Kurzrok y Lieb, observaron que las fibras del útero humano, se relajaban por contacto cuando eran expuestas al semen humano. Goldblatt en Inglaterra, y von Euler en Suecia, reportaron de forma independiente, contracción del músculo liso y actividad vasodepresora, en el líquido seminal. Von Euler, identificó el principio activo como un material lipídico soluble en ácido, al cual denominó prostaglandina. Pasaron más de 20 años antes de demostrar que la prostaglandina constituía en realidad una familia de más de 20 compuestos. En 1964, Berstrom y colaboradores, y van Dorp de forma independiente, lograron sintetizar FGE₂, a partir del ácido araquidónico, usando homogeneizados de vesículas seminales de carnero.

El conocimiento ulterior de que las prostaglandinas constituyen sólo una fracción de los productos fisiológicos activos del metabolismo del ácido araquidónico, es el resultado de los descubrimientos posteriores del tromboxano A₂ (Hamberg, 1975), prostaciclina PGI₂ (Moncada, 1976), y leucotrienos (Samuelsson, 1983). El descubrimiento por Vane, Smith y Willis en 1971, de que la aspirina, inhibía la biosíntesis de las prostaglandinas, constituyó un paso determinante en el descubrimiento de las funciones biológicas de los autacoides.

La familia de las prostaglandinas, leucotrienos y otros compuestos relacionados, se denominan eicosanoides, por ser derivados de un ácido graso esencial de 20 carbonos, que contiene tres, cuatro o cinco doble enlaces: 8,11,14 ácido eicosatrienoico (ácido linolénico); 5,8,11,14 ácido eicosatetranoico (ácido araquidónico); y 5,8,11,14,17 ácido eicosapentanoico. En los seres humanos, el araquidonato es el precursor más importante y se deriva de la ingestión del linolénico y otros ácidos grasos encontrados en abundancia en el aceite de pescado. El araquidonato es esterificado como fosfolípido en las membranas celulares y otros complejos lipídicos. Debido a que el araquidonato libre en las células es muy bajo, la biosíntesis de los eicosanoides depende fundamentalmente de la disponibilidad de la enzima eicosanoide sintetasa. Esto resulta de su liberación desde los depósitos celulares de lípido, por la acetil-hidrolasa y de forma más notable por la fosfolipasa A₂ y en las plaquetas humanas, la diacilglicerol lipasa. La biosíntesis de los eicosanoides esta regulada

estrechamente y ocurre en respuesta a una amplia variedad de estímulos físicos, químicos y hormonales.

Composición de los autacoides.

Compuestos por dos familias distintas derivados de los fosfolípidos de membrana.

- A. Eicosanoides; derivados de ácidos grasos polinsaturados, principalmente araquidónico.
- B. Folípidos modificados.

Eicosanoides	Prostaglandinas. Prostaciclina Tromboxano A ₂ Leucotrienos.
Folípidos modificados	Factor Activador Plaquetario. (formado por leucocitos, plaquetas y células endoteliales).

BIOSÍNTESIS Y METABOLISMO:

Los ácidos grasos esenciales de la dieta (ácido linoleico y otros), resultan esterificados en las células lipídicas para formar la mayor parte de los fosfolípidos de las membranas celulares.

La acción de la fosfolipasa A₂, la acetilhidrolasas, y muy diversos estímulos químicos, mecánicos y hormonales, actúan sobre los fosfolípidos de las membranas celulares, dando lugar al ácido araquidónico.

Las tres rutas metabólicas del ácido araquidónico son:

1. Vía de la lipoxigenasa.
 - ? 12 lipoxigenasa: conduce a la formación de 12-HETE y 12-HPETE.
 - ? 5 lipoxigenasa: da lugar a la formación de 5-HPETE y leucotrienos.
2. Vía de la cicloxigenasa:
 - ? Cicloxigenasa -1 (constitutiva).
 - ? Cicloxigenasa -2 (inducible por la acción de citocinas, endotoxinas y factor de crecimiento).Ambas dan lugar a la formación de los endoperóxidos cíclicos (PGG₂ y PGH₂).

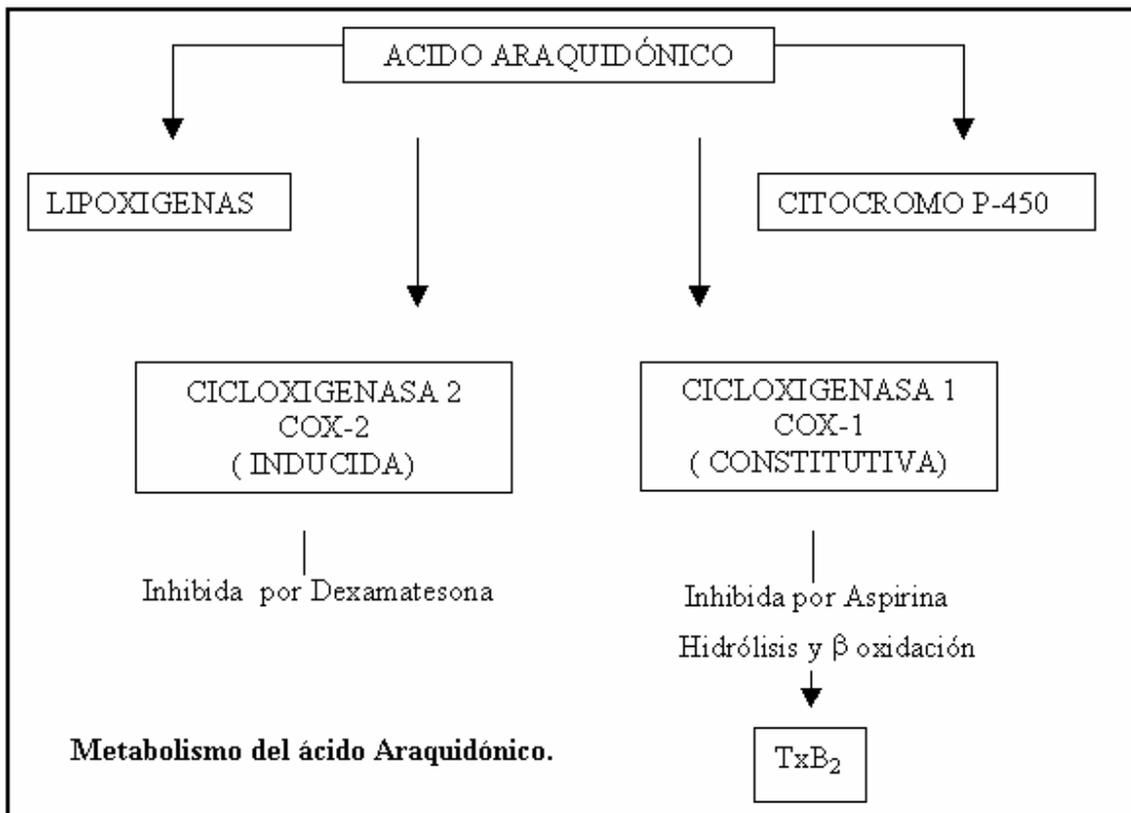
Sobre los endoperóxidos cíclicos actúan las siguientes enzimas.

- ? Prostaciclina sintetasa: da lugar a la formación de PGF_1 alfa.
- ? Isomerasa: origina PGDH y PGD_2 .
- ? Tromboxano sintetasa: da lugar a la formación de tromboxano A_2 .

Comentarios:

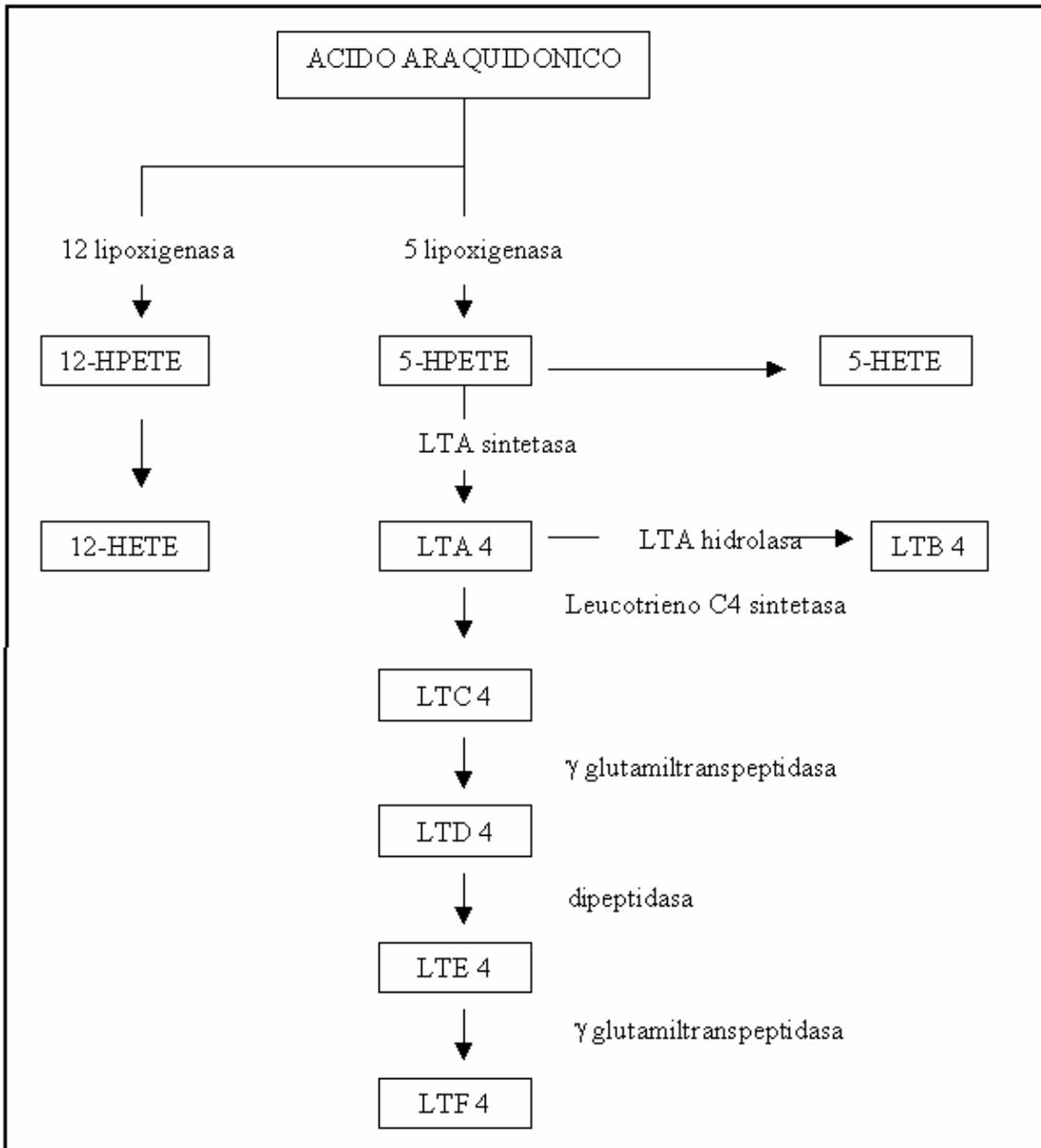
- a) La aspirina y la indometacina inhiben la cicloxigenasa pero no la lipoxigenasa.
- b) Los glucocorticoides endógenos regulan la expresión de la COX 2 (no actúan sobre cicloxigenasa). Se considera por tanto, que los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides, se correlaciona con su potencia para expresión de COX 2 inducida por citokinas, más que con su potencia de inhibir PLA_2 .
- c) Los inhibidores selectivos de la COX- 2 (segunda generación de antiinflamatorios no esteroideos), ofrecen grandes ventajas, ya que inhiben la producción de prostaglandinas en el sitio de la inflamación, pero no en el tracto gastrointestinal y los riñones, esto hace que produzcan su acción antiinflamatoria sin producir daño sobre la mucosa gastrointestinal y el funcionamiento renal.
- d) El ácido 5,8,11,14 eicosatetranoico inhibe tanto a la cicloxigenasa como a la lipoxigenasa.
- e) Dazoxiben y piroxicam resultan inhibidores selectivos de la tromboxano sintetasa.

3. Vía del citocromo P-450.



1. ASA e Indometacina inhibe la Cicloxigenasa pero no la Lipoxigenasa.
2. Dazoxiben y Pirmagrel son inhibidores selectivos de la Tromboxano sintetasa.

VÍA DE LA LIPOXIGENASA:



LTC4 - LTD4: Antiguamente conocidos como sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (SRS-A).

Recientemente se ha descrito una vía no enzimática de conversión del ácido araquidónico, la misma conduce a la formación de un grupo de compuestos denominados isoprostanos (Morrow, 1990). Estos compuestos guardan semejanza estructural con los derivados de la cicloxigenasa PGS, surgen in vivo de la peroxidación del ácido araquidónico por radicales libres independientemente de la cicloxigenasa. A diferencia de los eicosanoides derivados de la cicloxigenasa, los isoprostanos identificados hasta la fecha se forman completamente in situ en los fosfolípidos y subsecuentemente se

liberan preformados. Consecuentemente su producción no resulta bloqueada por agentes que suprimen el metabolismo del ácido araquidónico libre, como la aspirina y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos o de agentes que suprimen la actividad de la COX-2, como los esteroides suprarrenales. Se postula que estos agentes pueden contribuir a la patofisiología de la respuesta inflamatoria insensible a los esteroides y AINES.

CATABOLISMO DE LOS EICOSANOIDES.

Existen mecanismos eficientes para el catabolismo e inactivación de los eicosanoides. Cerca del 95% del PGE₂ infundido se inactiva durante su paso a través de la circulación pulmonar. Debido a la posición única de los pulmones entre los sistemas arteriales y venosos, el lecho vascular pulmonar constituye un importante filtro para muchas sustancias incluyendo las prostaglandinas. De forma general, las reacciones de catabolismo enzimático, comprenden dos pasos. Un paso inicial (relativamente rápido), catalizado por enzimas prostaglandin-específicas, ampliamente distribuidas, donde las prostaglandinas pierden la mayor parte de su actividad biológica, y en segundo paso (relativamente lento), en el cual estos metabolitos son oxidados por enzimas probablemente idénticas a las que producen la oxidación de la mayoría de los ácidos grasos.

Más de 20 metabolitos del tromboxano A₂, han sido identificados en la orina, los más importantes el 2-3 dinor TxB₂ y el 11-dihidro-TxB₂. estas sustancias son producidas por la hidrólisis y la beta-oxidación del TxA₂.

La degradación de LTC₄, ocurre en pulmones, riñones e hígado. El paso inicial implica su conversión a LTE₄, y como resultado, la pérdida de su actividad biológica. LTC₄, también puede ser inactivado por oxidación al igual que LTB₄.

Prostaglandinas endógenas, tromboxanos y leucotrienos: posibles funciones en procesos fisiológicos y patológicos.

Debido a que los eicosanoides pueden formarse virtualmente en casi todas las células, sería razonable pensar que cada efecto farmacológico, puede reflejar una función fisiológica o fisiopatológica.

1. Plaquetas: está demostrado que la agregación de las plaquetas conduce a la activación de los fosfolípidos de membrana, con la consecuente

liberación de ácido araquidónico y su subsecuente transformación en prostaglandin-endoperóxidos y TxA_2 . La importancia de la vía metabólica del tromboxano en las plaquetas queda demostrada por el hecho de que la aspirina y los antagonistas de los receptores de TP, inhiben la segunda fase de la agregación plaquetaria, e inducen defectos de la hemostasis en los seres humanos.

La PGI_2 generada en las paredes de los vasos resulta el antagonista fisiológico de este sistema, al inhibir la agregación de las plaquetas y contribuir a las propiedades no trombogénicas del endotelio. De acuerdo con este concepto, PGI_2 y TxA_2 , representan polos opuestos en el mecanismo de regulación de la interacción plaqueta-endotelio vascular y la formación de trombos intrarteriales y tapones hemostáticos.

2. Reproducción y parto: las prostaglandina juegan un importante papel en la fisiología de la reproducción. Su concentración muy alta en el semen, unido a su absorción sustancial por la vagina, ha respaldado la idea, de que las prostaglandinas depositadas durante el coito, facilitan la concepción, actuando sobre el cervix, cuerpo uterino, trompas y transportación de semen.

La concentración de prostaglandinas, se encuentra muy elevada en el líquido menstrual, estas prostaglandinas producen contracción uterina y del músculo liso gastrointestinal, y su síntesis estimula a las fibras aferentes del dolor contribuyendo a los síntomas de la dismenorrea. Esta es la razón por la cual los inhibidores de la cicloxigenasa resultan más efectivos que los analgésicos y narcóticos en el control de los síntomas de esta enfermedad.

Durante el parto, las concentraciones de prostaglandinas resultan muy elevadas en sangre y en el líquido amniótico, pero se desconoce, si resultan determinantes mayores para el comienzo y mantenimiento del trabajo de parto, o sólo sirven para sostener la contracción uterina iniciada por la oxitocina.

Los inhibidores de la cicloxigenasa incrementan el tiempo de gestación, prolongan la duración del trabajo de parto e interrumpen el parto prematuro.

3. Músculo liso vascular y pulmonar: durante la exposición del tejido pulmonar a antígenos apropiados se libera una compleja mezcla de autacoides; dentro de la que se encuentran varios leucotrienos y prostaglandinas. Se liberan tanto prostaglandinas brocodilatadoras (PGE_2), como sustancias broncoconstrictoras (PGF_2 alfa, TXA_2 y LTC 4), pero se conoce que la respuesta a los leucotrienos domina durante la constricción alérgica de las vías aéreas. Una evidencia de esta

observación es el fracaso en el tratamiento del asma bronquial con el uso de antagonistas histaminérgicos e inhibidores de la cicloxigenasa.

4. Riñones: los factores que reducen el flujo sanguíneo renal, como el estímulo de los nervios simpáticos y la angiotensina, incrementan la síntesis de PGE_2 y PGI_2 .
5. Respuesta inmune e inflamatoria: las prostaglandinas y leucotrienos, resultan liberadas por el huésped frente a injurias mecánicas, térmicas, químicas y bacterianas y contribuyen de forma determinante a la génesis de los síntomas y signos de la inflamación. Los leucotrienos, poseen potentes efectos sobre la permeabilidad vascular, LTB_4 induce quimiotaxia de leucocitos polimorfonucleares y puede promover la exudación de plasma mediante el reclutamiento de otros mediadores inflamatorios adicionales. Aunque las prostaglandinas no ejercen efectos directos sobre la permeabilidad vascular, tanto PGE_2 como PGI_2 , estimulan de forma marcada la formación de edema y la infiltración de leucocitos, aumentando el flujo sanguíneo en la región inflamada. Además, ellos potencian el dolor inducido por bradikinas y otros autacoides.

USOS TERAPÉUTICOS.

1. Aborto: su acción como inductor de aborto cuando se administra temprano en el embarazo, está bien establecida. Se realizan investigaciones tratando de establecer supositorios vaginales capaces de producir “contracepción” post-implantación. PGE_2 y PGF_2 alfa, inducen el trabajo de parto a término, pero tienen mucho más valor cuando se usan para facilitar el parto induciendo la maduración y dilatación del cuello.
2. Citoprotección gástrica: está demostrado la acción citoprotectora de PGE_1 (rioprostil, misoprostol) y PGE_2 (enprostil, arbaprostil y trimoprostil). Estas drogas son utilizadas en la actualidad para prevenir la formación de úlceras durante la administración prolongada de antiinflamatorios no esteroideos, también resultan de utilidad en la prevención del daño renal producido por estas drogas. Se dispone de misoprostol oral, con este objetivo, la dosis es de 200 mcg cuatro veces al día. Esta droga no debe administrarse a mujeres embarazadas porque estimula la actividad uterina.
3. Isquemia: existen evidencias de que PGI_2 , disminuye la presión arterial,

inhibe la agregación de las plaquetas, y reduce la resistencia pulmonar en sujetos normales y en pacientes con angina de pecho.

4. Concentrados de plaquetas y transfusiones: en la actualidad se experimenta con el uso de PGE_1 y PGI_2 , para mejorar la calidad y durabilidad de los concentrados de plaquetas para transfusiones. PGI_2 , también resulta útil para prevenir la agregación de las plaquetas en sistemas de circulación extracorpóreas y en ocasiones resulta un sustituto ventajoso de la heparina.
5. Impotencia: la inyección intracavernosa de PGE_1 , produce erección en pacientes impotentes que no poseen daño vascular o en los cuerpos cavernosos.
6. Estimulación del flujo sanguíneo pulmonar: los vasos sanguíneos pulmonares y en particular el ductus arteriosus en neonatos, resultan muy sensibles a la acción vasodilatadora de PGE_1 y PGI_2 .

OXIDO NÍTRICO.

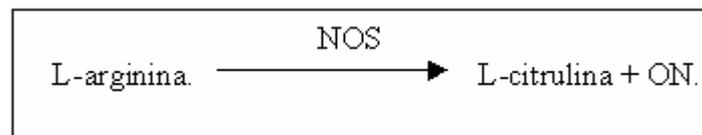
El óxido nítrico es una molécula simple y heterodinámica, con amplios efectos, reconocidos recientemente. Fue identificado por primera vez en 1980, por Furchgott y Zaowadzki, los cuales describieron un producto de las células endoteliales (endothelium-derived relaxing factor, EDRF), capaz de producir intensa vasodilatación. Actualmente este producto se identifica con la molécula de óxido nítrico ON.

El óxido nítrico es sintetizado por una familia de enzimas conocidas como óxido nítrico sintetasa, y se presenta en tres isoformas diferentes:

1. Oxido nítrico sintetasa neuronal, (nNOS, NOS₁ gene product).
2. Oxido nítrico sintetasa inducible, (iNOS, NOS₂ gene product), Presentes en monocitos y macrófagos, células del músculo liso, células endoteliales, fibroblastos, cardiomiocitos, hepatocitos, y megacariocitos.
3. Oxido nítrico sintetasa endotelial, (eNOS, NOS₃ gene product).

Como todo radical libre, el ON, reacciona con los grupos heme, inactivándose y convirtiendo los grupos ferrosos en ferrohemo globina.

La enzima óxido nítrico sintetasa, cataliza la oxidación de cinco electrones de L-arginina, a L-citrulina y óxido nítrico:



Los cofactores requeridos incluyen:

1. Flavin-adenín dinucleótido (FAD).
2. Flavin mononucleótido (FMN).
3. Adenín dinucleotido reductasa (NADPH).
4. Tetrahidrobiopterin (BH₄).
5. Calcio-calmodulina (CaM).
6. Complejo Heme y Thio equivalentes (RSH).

Acciones fisiológicas:

El óxido nítrico es responsable de una gran variedad de efectos fisiológicos. Su reacción con el grupo Heme mediada por la guanilil ciclasa, es su principal efecto sobre el sistema cardiovascular. En las células del músculo liso, el incremento de guanosín 5 monofosfato cíclico (cyclic GMP), conduce a la activación de la proteína-kinasa GMP cíclico

dependiente y fosforila la miosina al igual que las Kinasas. La miosina reducida posee una afinidad disminuida por el complejo calcio-modulina. La insuficiencia en la estimulación de las cadenas de miosina, reduce la contractilidad del músculo liso y el tono vascular. Los mediadores agonistas incrementan la actividad del calcio en la célula endotelial. De forma adicional, la vasodilatación y el aumento del flujo mediado por el ejercicio, se debe en parte al incremento de calcio endotelial. Por tal razón se considera la actividad de la óxido nítrico sintetasa cardiovascular, calcio dependiente.

El óxido nítrico ON, ejerce efectos similares, sobre las células del músculo liso en otros órganos y sistemas. El óxido nítrico produce relajación del músculo liso gastrointestinal, y provoca disminución del peristaltismo, relajación del esfínter de Oddi, y esofágico.

Puede provocarse relajación del músculo liso bronquial, con la inhalación de óxido nítrico, y su producción endógena, determina el tono basal bronquial y arterial.

Otros efectos del óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), incluyen el mantenimiento de la integridad vascular, al impedir la adhesión de los leucocitos al endotelio, inhibiendo su migración y proliferación hacia el músculo liso. El ON endotelial es un factor determinante en la hemostasis, contribuyendo a la inhibición normal de la actividad plaquetaria, la producción basal de ON, mediada por la eNOS, inhibe tanto la agregación como la adhesión de las plaquetas en los vasos sanguíneos. La inhibición de la adhesión plaquetaria, mediada por óxido nítrico es una propiedad independiente del ON, no compartida con otros productos antiplaquetas del endotelio como la prostaciclina.

El óxido nítrico endotelial, es un factor determinante en el flujo sanguíneo cerebral, la NOS en neuronas y glías, contribuye a la regulación del tono cerebrovascular.

El ON es considerado un neurotransmisor no adrenérgico y no colinérgico, que participa en la regulación de contractilidad miocárdica, frecuencia cardíaca, motilidad gastrointestinal, tono bronquial y erección peniana.

La producción de ON, mediada por la NOS inducible, en macrófagos, linfocitos y neutrófilos, resulta un factor determinante en la respuesta inflamatoria e inmune. La actividad bactericida, fungicida, viricida, parasiticida y tumoricida son determinadas en gran parte por la elaboración de óxido nítrico, que además atenúa la proliferación de leucocitos, y disminuye la respuesta inmunoalérgica.

Efectos fisiopatológicos del óxido nítrico:

Tanto el exceso como el defecto de ON, se asocian con estados patológicos. Actualmente se considera la deficiencia de ON, como una de las principales causas de hipertensión arterial. Deng y Rapp, demostraron una estrecha relación entre la ausencia del gen NOS₂ y la hipertensión arterial sodio sensible en ratas. Demostraron además que la adición a la dieta de estos animales de L-arginina impide la respuesta hipertensiva frente al suministro de cloruro de sodio.

En la insuficiencia renal crónica, la concentración de dimetilarginina (un derivado natural de la L-arginina, está muy aumentada e inhibe competitivamente la actividad del óxido nítrico sintetasa, contribuyendo de forma determinante a la hipertensión que acompaña a la insuficiencia renal crónica.

Los factores comunes implicados en la génesis de la arteriosclerosis como, hipertensión arterial, hiperlipidemia, tabaquismo y diabetes, se relacionan todos con un funcionamiento endotelial anormal, dado por una disminución en la bioactividad del ON, esta deficiencia puede ser absoluta o deberse a la inactivación de ON por radicales libres de oxígeno, y se acompañan de incremento del tono vascular, reducción de la actividad antitrombótica, disminución de la acción antiproliferativa, incremento de la permeabilidad vascular, y aumento de la susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad a la oxidación. Todas estas acciones aceleran el desarrollo de arteriosclerosis y sus complicaciones.

La expresión de la NOS_i, ocurre en algunos estados patológicos, el más importante de los cuales es la sepsis bacteriana. Las endotoxinas y citocinas, inducen su actividad y aumentan la elaboración de ON, contribuyendo a la producción de hipotensión, diátesis hemorrágicas, e inhibición de la actividad plaquetaria durante la sepsis. La disminución de la contractilidad miocárdica, puede ser explicada en parte, por la actividad del óxido nítrico.

Se ha descrito un aumento de la iNOS, con un aumento de la actividad de la ON en el miocardio, al cual se le atribuye la responsabilidad de la depresión miocárdica observada en algunos pacientes tras la trombolisis coronaria exitosa.

En algunos trastornos de la motilidad del tracto gastrointestinal, como la acalasia, y pseudo-obstrucción intestinal crónica, se ha demostrado deficiente producción de ON, producido por las neuronas de los plexos mientéricos. El ON, juega un importante papel en la citoprotección

gástrica, al aumentar el flujo sanguíneo hacia la mucosa y modular las funciones del epitelio.

Se ha descrito un incremento en la actividad de la NOS2, en hepatocitos, fibroblastos y células endoteliales del hígado. Se piensa que el aumento del ON, es el responsable del estado circulatorio hiperdinámico, observado en la cirrosis de Laennec. Se considera además que la producción de ON por los hepatocitos, juega un papel determinante en la protección de estas células contra una gran variedad de hepatotoxinas, incluyendo etanol y acetaminofén. La hepatoprotección inducida por ON, depende de una disminución en la actividad metabólica de los hepatocitos, conservando los depósitos celulares de energía.

La citotoxicidad inducida por óxido nítrico, juega un importante papel a nivel del SNC, después de una injuria neuronal, grandes cantidades de L-glutamato, son liberadas y producen neurotoxicidad mediante la activación de los receptores de N-metil-D-aspartato; la activación de estos receptores aumenta la actividad de nNOS. La producción de ON a nivel neuronal, no siempre resulta neurotóxica y en ocasión juega un papel citoprotector, esta dualidad esta en dependencia, del estado redox molecular y la concentración de calcio iónico en el citosol neuronal.

La insuficiente producción de óxido nítrico, posterior a la angioplastia percutánea, o disfunción endotelial, puede ayudar o facilitar, la respuesta proliferativa del músculo liso vascular dentro de este contexto. Además, se ha demostrado que la elevada concentración de ON, puede contribuir a los mecanismos de citotoxicidad, en las reacciones de rechazo a los injertos y trasplantes. Los efectos citotóxicos o citoprotectores del ON, resulta del balance entre:

- ? La concentración tisular de ON, y la factibilidad de los radicales libres de oxígeno que puedan reaccionar y formar compuestos oxidativos como O_2 , los cuales reaccionan con el ON, para formar OONO-.
- ? La susceptibilidad de los tejidos y órganos al stress oxidativo.

Implicaciones terapéuticas.

Por más de 100 años, congéneres del óxido nítrico han sido empleados para producir vasodilatación coronaria, en la enfermedad isquémica del miocardio. Estos agentes incluyen nitroglicerina, mononitrato y dinitrato de isosorbide, nitroprusiato los que producen vasodilatación e inhibición de la

actividad plaquetaria, al ser metabolizados a ON. La inhibición de la SONi, puede estar indicada en el contexto del shock séptico, para restaurar la tensión arterial normal. Se ha demostrado que los glucocorticoides, inhiben la transcripción de SON₂, de allí su utilidad en el tratamiento del shock séptico, cuando se aplican tempranamente.

Los agentes productores de ON, resultan de suma importancia en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Investigaciones recientes han demostrado (Head et al., 1997; Scherrer et al., 1996), que el ON, incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno en la Siclemia, actualmente se experimenta con el ON inhalado en el tratamiento de las crisis agudas de esta entidad.

Debido a la selectividad pulmonar relativa del óxido nítrico inhalado, este gas puede ser muy útil a concentraciones de 10 a 40 ppm, en el tratamiento de la hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos, en la vasoconstricción pulmonar que acompaña las hernias diafragmáticas congénita, en la hipertensión pulmonar primaria, en el edema pulmonar de las grandes alturas, y en el síndrome de distress respiratorio agudo. La inhalación de altas concentraciones de ON puede resultar muy tóxica debido a su capacidad de reaccionar con oxígeno y formar NO₂.

El ON puede resultar muy útil en la inhibición de la respuesta proliferativa que sigue a la injuria vascular. Esto sugiere su uso potencial para limitar la re-estenosis posterior a la angioplastia.

Conclusión: la simplicidad de la molécula de ON, contrasta con el amplio rango de sus efectos biológicos, patológicos y terapéuticos. Nuestra comprensión a cerca de sus principales aplicaciones es aún muy incipiente. Con el mejor entendimiento de los efectos órgano-específico del ON, sus potencialidades tóxicas o terapéuticas sobre sistemas orgánicos específicos, y los mecanismos con los cuales su acción puede ser inhibida o aumentada, la potencialidad total de esta molécula como agente terapéutico, quedará plenamente establecida.

INMUNOMODULACIÓN DE LA RESPUESTA SÉPTICA.

Muchos años después de comenzado los estudios de inmunomodulación en la sepsis, continúan las investigaciones de un modo intenso en el ámbito de la biología celular y molecular, modelos animales de sepsis y ensayos clínicos en humanos. En este capítulo revisamos el respaldo teórico y la fisiopatología del SRIS, el cual puede ser desencadenado tanto por procesos infecciosos como no infecciosos, como pancreatitis, pacientes politraumatizados, y daño orgánico de etiología inmunológica. Esta revisión tiene como objetivo explicar las bases teóricas para poder entender la finalidad de futuras modalidades terapéuticas.

RESPALDO TEÓRICO.

El reconocimiento de la participación de los mediadores en diferentes vías de la respuesta inflamatoria, ha contribuido a redefinir el síndrome séptico, como parte de un proceso mucho más amplio conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. El SRIS se caracteriza por la injuria endotelial producida por una variedad de mediadores proinflamatorios en el ámbito clínico. La liberación de mediadores puede originarse por una gran variedad de estímulos extrínsecos, que incluyen (pero no están solamente limitados) a estímulos infecciosos. Por tanto, todo los intentos de interpretar la espiral clínica de la inflamación sistémica deben incluir numerosos procesos patológicos.

Detrás de los eventos clínicos de la sepsis, fallo multiórgano y SRIS, se encuentran los eventos moleculares y celulares resultantes de la inflamación sistémica. Estos eventos están bajo investigación intensa junto con los mediadores inflamatorios asociados. Esta cascada inmuno-inflamatoria consiste en múltiples y complejos mediadores exógenos y endógenos. Controlados a través de una variedad de mecanismos reguladores, incluyendo transcripción, traslocación, autorregulación, y alteración de los receptores de superficie celular. El control de esta cascada necesita considerar no sólo estos mecanismos reguladores, sino además mediadores específicos como citokinas, radicales de oxígeno, productos de los neutrófilos, productos del sistema de la coagulación, y productos del metabolismo del ácido araquidónico y fosfolípidos. Esta revisión comprende los mediadores específicos, su role en la inflamación sistémica, la modulación celular y los efectos sistémicos.

MEDIADORES INFLAMATORIOS.

Mediadores exógenos.

La mayor parte de los mediadores exógenos iniciales que conducen al SRIS son productos de la pared de la célula bacteriana. Los lipopolisacáridos LPS, (endotoxinas libres de proteínas), son productos de la lisis de la pared celular de bacterias Gram negativas y algunas bacterias Gram positivas. Son productos diferentes de las exotoxinas, las cuales son sustancias tóxicas sintetizadas y excretadas por las bacterias intactas. Muchos de los efectos de los LPS son mediados a través de sus interacciones con los ligando-receptores (ligand-receptor) de numerosas células inmunes. Los LPS se unen mediante sus lípidos A, a uniones específicas de proteínas circulantes (LSP-binding protein), para formar complejos LPS-LBP, que junto con el CD14 membranosos inician la liberación de citocinas, por monocitos y macrófagos a concentraciones de LPS mucho más bajas que las requeridas para activar los macrófagos en ausencia de LPB. El componente lípido A, produce las respuestas fisiológicas de la fiebre, inflamación sistémica y colapso hemodinámico si no se controla. Estos efectos fisiológicos, probablemente resulten de la liberación de citocinas y la activación del sistema del complemento, la cascada de la coagulación, el sistema de kininas y los fosfolípidos plasmáticos.

Cada día se reconoce más la importancia de los organismos Gram positivos como causa de enfermedades sistémicas y shock séptico. Los peptidoglicanos constituyen importantes componentes estructurales de la pared celular de los organismos Gram positivos y los mismos son capaces de inducir la respuesta inflamatoria local y amplificar la respuesta inmune celular y humoral. El ácido lipoteicoico (ALT), representa otro constituyente inmunologicamente activo de la pared celular de las bacterias Gram positivas, y puede facilitar la invasión tisular de Streptococcus pyogenes actuando como sitio de unión entre estos organismos y las células epiteliales de la orofaringe. El ácido lipoteicoico puede iniciar la liberación de numerosos productos de los macrófagos incluyendo citocinas como el FNT-alfa, IL-1 beta, e IL-6, así como radicales libres de oxígenos. Además puede inducir la actividad tumoricida.

Citocinas.

Las citocinas juegan un papel determinante en el espectro clínico de la inflamación sistémica. El desarrollo inicial de la cascada inmunoinflamatoria resulta de la liberación de citocinas, siendo las de

mayor importancia el FNT-alfa e IL-1 beta. Estas citokinas recíprocamente inducen la síntesis y liberación de otras citokinas proinflamatorias. Simultáneamente con el inicio de la cascada proinflamatoria, se liberan proteínas anti-inflamatorias y neutralizantes, como un intento de controlar el proceso inflamatorio. Este balance entre las citokinas proinflamatorias y anti-inflamatorias resulta necesario para el mantenimiento de la integridad vascular. Un desbalance proinflamatorio conduce al SRIS.

El FNT-alfa y la IL-1 beta se liberan en el inicio de la cascada inflamatoria, y ambos poseen propiedades biológicas semejantes. Ambas producen fiebre, inducen la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) colagenasa en una variedad de tejidos, incrementan la reabsorción ósea y cartilaginosa, inhiben la lipoproteinlipasa, incrementan las proteínas hepáticas de fase aguda y componentes del complemento, y disminuyen la síntesis de albúmina. Ellos también estimulan la síntesis de gran número de otros mediadores incluyendo IL-1 e IL-8. Se piensa que la IL-6, es la principal glicoproteína responsable de la inducción de la síntesis de las proteínas de fase aguda y sus niveles séricos elevados se correlacionan con el peor pronóstico en los pacientes con sepsis grave. La IL-8 estimula los neutrófilos en su producción de superóxidos y sus niveles séricos aumentan significativamente después de la administración intravenosa de pequeñas cantidades de endotoxinas. El FNT-alfa es un producto predominantemente liberado por los macrófagos al torrente circulatorio después de la inyección de endotoxinas, alcanzando niveles picos en los primeros 90 a 120 minutos.

Las quimokinas (chemokinas).

Constituyen otro grupo de péptidos mediadores con propiedades proinflamatorias. Constituyen dos familias relacionadas de 8 a 10 kilodalton, que ejercen potentes efectos quimiotácticos sobre los leucocitos y activan sus efectos. Las familias de quimokinas C-X-C, influye sobre la actividad de los neutrófilos, y la familia de quimokinas c-c ejerce sus efectos fundamentalmente sobre la activación de los macrófagos. La proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP-alfa 1), un miembro de la familia de las quimokinas aumenta la actividad tumoricida de los macrófagos, estimula la proliferación de macrófagos tisulares maduros (mature) e induce la secreción de FNT, IL-6 e IL-1 a partir de los macrófagos peritoneales.

Productos derivados de los neutrófilos.

Los productos liberados por los neutrófilos activados durante el proceso séptico, constituyen la causa principal del daño endotelial. Después de fuertes injurias respiratorias por superinsuflación, los superóxidos resultan convertidos rápidamente a peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilos. También son liberados lactoferrina, lisozima, mieloperoxidasa, elastasa y colagenasa. La mieloperoxidasa puede interactuar con los derivados de los superóxidos para formar ácido hipocloroso (hypochlorous) y cloro libre. Estos productos dañan seriamente el endotelio vascular, mitocondrias y colágeno, aún en bajas concentraciones. Por ejemplo, a concentraciones sublétricas (sublytic), el peróxido de hidrógeno altera de forma significativa la transducción y producción de FAP y prostaglandina I₂ en las células endoteliales. Además, los radicales tóxicos de oxígeno, pueden producir disfunción de los polimorfonucleares, eritrocitos frágiles y hemólisis intravascular.

Moléculas de adhesión.

Las moléculas de acción sirven para mediar la interacción célula-célula y célula-sustrato y resultan un componente importante de la cascada inflamatoria. Se han identificado varias familias de receptores de adhesión, las cuales incluyen:

1. Las integrinas: moléculas heterodiméricas que funcionan tanto como receptores de adhesión célula-célula y célula-sustrato.
2. Las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas: participan en la adhesión célula-célula, y resultan de particular importancia durante la embriogénesis, cicatrización de las heridas y la respuesta inflamatoria.
3. Y las LEC-CAMs o selectinas: moléculas de adhesión celular las cuales median la adhesión celular entre los glóbulos blancos y las células endoteliales.

Una subfamilia beta2 de integrinas, también conocidas como LEU-CAMs están restringidas a los glóbulos blancos. Una de ellas, LFA-1, juega un importante rol en las interacciones leucocito-leucocito, y leucocitos células de adhesión endotelial. LFA-1, se relaciona con las células T, células Natural Killer, y citotoxicidad dependiente de anticuerpos, así como la actividad de las células T auxiliares. El ligando para LFA-1 es la glicoproteína ICAM-1, la cual es miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. ICAM-1 se encuentra presente en muy baja concentración en la mayoría de las células. Aunque, los mediadores inflamatorios, incluyendo LPS, interferón gamma, IL-1 y FNT, causan una

fuerte inducción de ICAM-1 en una amplia variedad de tejidos e incrementan grandemente la unión de linfocitos y monocitos a través de sus LFA-1 de superficie celular. Estas uniones de los leucocitos al endotelio, es un importante primer paso en la localización de las células circulantes en el sitio de inflamación. La inducción de ICAM-1, por interferón gamma e IL-1, en las células endoteliales se correlaciona con el sitio de infiltración de células mononucleares.

El papel de los LEU-CAMs en la respuesta inflamatoria, se ilustra clínicamente por una rara deficiencia hereditaria de las subunidades beta2 de integrinas. Los pacientes con esta condición, llamados LAD, desarrollan un síndrome clínico caracterizado por infecciones recurrentes, demora en la separación del cordón umbilical y anomalías en las funciones de los leucocitos. Estas infecciones, aparentemente, son el resultado de la capacidad de los neutrófilos de alcanzar el sitio de inflamación extravascular. Por ejemplo, los neutrófilos de pacientes con LAD, no pueden adherirse a las células endoteliales, y presentan incapacidad severa de agregación celular, citotoxicidad dependiente de anticuerpos, y fagocitosis. A pesar de la importancia de LEU-CAMs en el mantenimiento de la homeostasis, algunos procesos patológicos inflamatorios, también resultan mediados en parte a través de estos LEU-CAMs.

La tercera familia de moléculas de adhesión, las selectinas o LEC-CAMs, consisten en tres glicoproteínas de superficie celular, que contienen dominios de lectina, y median la respuesta inflamatoria regional mediante el reconocimiento de carbohidratos específicos celulares:

- ? L-selectina, también llamada el “receptor mensajero” (homing receptor), se cree juega un importante rol en la transferencia de mensaje de los linfocitos a los nódulos linfáticos periféricos.
- ? La E-selectina o ELAM (endothelial cell-leukocyte adhesion molecule), se expresa de forma transitoria en las células endoteliales 2 a 8 horas después de su estimulación por mediadores inflamatorios como IL-1 o FNT-alfa y mediante uniones de neutrófilos y monocitos a la superficie de las células endoteliales.
- ? P-selectina, o proteína 140 granular de membrana, se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas o en las células endoteliales constituyendo los cuerpos de Weibel-Palade, puede movilizarse rápidamente a la superficie después de la estimulación por productos de la cascada de la coagulación como trombina y mediadores de adhesión de neutrófilos y monocitos.

Sistema de la coagulación.

La cascada de la coagulación permanece como uno de los mayores acoples naturales en el mantenimiento de la hemostasis. Esta cascada ha sido bien estudiada, y está demostrado que puede ser activada tanto por vía intrínseca, como extrínseca. Las plaquetas también contribuyen a la hemostasis mediante la síntesis de tromboxano A₂ (el cual atrae plaquetas adicionales), liberando factor XIII y alfa 2 antiplasmina y convirtiendo muchos zimógenos y factores de la coagulación sobre su superficie celular.

No está claro cómo la coagulación puede activarse en la sepsis. Posiblemente pueda resultar de la activación directa por endotoxinas, a través de mediadores con efectos procoagulantes como FNT-alfa o IL-1, o a través de factores específicos como el factor de permeabilidad vascular. Además las endotoxinas inducen un daño inflamatorio sobre el endotelio que expone las fibras de colágenas al torrente inflamatorio y promueven por tanto la adhesión de las plaquetas y la activación subsecuente del factor XII. La exposición de la sangre a los factores tisulares ha sido sugerida como la causa primaria de la coagulación intravascular seguida a la administración de endotoxinas.

En pacientes sépticos, especialmente en shock, se reduce el nivel de numerosos factores de la coagulación. La concentración de factor XII y precalicreina, frecuentemente se encuentra por debajo del 50%, y su concentración se correlaciona directamente con la presión arterial media. Estos niveles bajos, probablemente reflejen la conversión de factor XII y precalicreina a sus formas activas, y por tanto indican la activación del sistema por contacto. La generación de trombina y fibrina, una característica de la coagulación intravascular, se encuentra con frecuencia aumentada en pacientes con sepsis. Estos pacientes presentan altos niveles de factor VIII y XIII, además de niveles reducidos de inhibidores de la coagulación. Estos hallazgos, han sido estudiados recientemente con el objetivo de atenuar el estado protrombínico presente en la sepsis.

Sistema del complemento.

La concentración de complemento circulante se encuentra incrementada en pacientes con sepsis. En pacientes sépticos, la estimulación del sistema del complemento ocurre por la estimulación de endotoxinas o la liberación de FNT-alfa. La activación del complemento causa degranulación de los mastocitos, y puede mediar la estimulación de endotoxinas para la liberación de tromboxano A₂ y prostaglandina I₂. Además, los fragmentos

del complemento C5a inducen trasudación capilar y estimulan la activación, migración, adherencia y agregación de los PMN. Pacientes con distress respiratorio del adulto (ARDS), presenta deficiencia funcional en el inhibidor C5a conocido como “factor inactivador quimiotáctico”.

Productos fosfolipídicos.

El factor activador plaquetario FAP, es una fosfolipasa A2 fosfolípido sensitiva, formado a partir de un precursor inactivo unido a las membranas celulares. Puede ser liberado por macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células endoteliales y por las propias plaquetas. Una vez liberado, el FAP resulta un potente mediador de la isquemia y el shock y posee efectos marcados sobre la permeabilidad vascular. Como resultado, se produce escape fuera de la microcirculación de líquido, incrementándose el daño celular y la inestabilidad hemodinámica.

Otras características del FNT, incluyen efectos inotrópicos negativos sobre el corazón y marcada disminución de la presión arterial. Otra secuela de la liberación de FAP, es la agregación de plaquetas y la formación de trombosis, así como la activación de leucocitos y la formación subsecuente de radicales libres. El FAP también puede producir broncoconstricción, incrementar la resistencia de la vía aérea e hipertensión pulmonar.

Derivados del ácido araquidónico.

Los tres derivados principales del ácido araquidónico (tromboxano A₂, prostaglandinas y leucotrienos), influyen sobre la respuesta fisiológica tanto de los tejidos del huésped como de las células inflamatorias. TxA₂ y las prostaglandinas son liberados por vía de la cicloxigenasa, mientras que los leucotrienos se liberan por vía de la lipoxigenasa. El TxA₂ causa agregación de las plaquetas, acumulación de neutrófilos, e incremento de la permeabilidad vascular, además de vasoconstricción de los lechos vasculares y broncoconstricción pulmonar. La concentración plasmática de TxB₂ (el producto inactivo final), se correlaciona directamente con la severidad del fallo multiórgano y mortalidad en pacientes con sepsis por organismos Gram negativos. En modelos animales, los leucotrienos C₄ y D₄ aumentan la permeabilidad vascular pulmonar. Las prostaglandinas E₁ e I₂, resultan beneficiosas en la sepsis al inducir vasodilatación, reducir la actividad procoagulante y mejorar la oxigenación tisular en órganos críticos.

INJURIA PULMONAR EN LA SEPSIS. BASES MOLECULARES

LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES (PMNS):

Los leucocitos polimorfonucleares son las células con mayor participación en las diferentes formas de daño pulmonar. Esto no es sorprendente debido a su alto contenido en proteasas y su capacidad de generar oxidantes.

Los neutrófilos son activados tanto por quimiotaxis como por fagocitosis. En dependencia del estímulo, pueden ocurrir uno o más respuestas funcionales específicas como parte del acoplamiento estímulo-respuesta. Estas funciones incluyen adhesión, agregación, fagocitosis, degranulación, activación de NADPH oxidasa, liberación de proteasas lisosomales y producción de metabolitos del ácido araquidónico.

Los leucocitos polimorfonucleares utilizan un mecanismo bioquímico general encontrado en muchos tipos celulares para el acoplamiento estímulo-respuesta. Después de unirse a receptores específicos de la membrana plasmática, son activadas las proteínas reguladoras guaninín-nucleótidos. En consecuencia se activa la fosfolipasa C y se produce un incremento en la producción de inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) productos metabólicos de los fosfoinositoles. El incremento de los niveles de DAG, activa la proteinkinasa C. Simultáneamente los niveles de calcio libre intracelular aumentan en respuesta al incremento de IP3, y se activa la fosfolipasa A₂. La fosfatidilcolina subsecuentemente es metabolizada a ácido araquidónico y lisofosfatidilcolina. El resultado es un incremento en la síntesis de los productos de ciclooxigenasa y lipoxigenasa. Esta última conduce además al incremento de Factor Activador Plaquetario (FAP). El FAP posee una amplia variedad de funciones. Produce la agregación de plaquetas y PMNs, aumenta la síntesis y secreción de una gran variedad de metabolitos del ácido araquidónico, así como vasodilatación y contracción del músculo liso.

Los productos específicos generados por el ácido araquidónico están en función del tipo celular. En los polimorfonucleares predomina la formación de LTB₄; mientras que en los mastocitos degradados, predominan, las prostaglandinas PGD₂ y PGE₄, los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄. La activación de los macrófagos genera una amplia variedad de metabolitos del ácido araquidónico predominando TTB₄, PGE₂ y TxA₂.

Neutrófilos circulantes y penetración en el pulmón.

La mayoría de los neutrófilos circulantes se encuentran en estado no activo. El proceso de penetración y retención de polimorfonucleares en el pulmón constituye un paso importante en la injuria pulmonar. Los PMNs normales pasan a través del pulmón como un vuelo rasante (hopping), y permanecen más tiempo en contacto con el endotelio pulmonar que el habitual en otros lechos vasculares. Existe una gran variación en el tiempo de tránsito de los PMNs a través del lecho vascular pulmonar. El diámetro promedio de un PMNs (8 micras), resulta mayor que el de un capilar pulmonar (5 micras), por tal motivo para moverse requiere deformarse. El incremento del tiempo de residencia de los PMNs en los capilares pulmonares se cree originado por sus bajas presiones en relación con la vasculatura sistémica. En estados inflamatorios, el flujo circulatorio pulmonar y la penetración de PMNs resulta regulado por la vasoconstricción pulmonar hipóxica y los mediadores locales como prostaglandinas. Un pequeño porcentaje de PMNs es retenido creando un pool marginado dentro de los capilares pulmonares.

Activación de leucocitos polimorfonucleares.

Los neutrófilos pueden activarse por una gran variedad de moléculas que incluyen lipopolisacáridos (LPS o endotoxinas), C5a, y PMA. Los leucocitos pueden desarrollar de forma transitoria estados de hiperreactividad a pequeñas concentraciones de estímulos adicionales. Primeramente ocurre después de la exposición a concentraciones muy pequeñas de muchos de los mismos estímulos incluyendo PLS, C5a, fMLP, PMA, FAP, factor estimulador de colonias de granulocito-macrófago y calcio ionóforo. Cuando los PMNs circulantes resultan estimulados, ellos se adhieren a los capilares pulmonares por largos períodos de tiempo. Cuando se inicia un proceso inflamatorio localizado en los pulmones los PMNs pueden migrar al pulmón antes de ser estimulados y activados. Esta particularidad puede proteger el pulmón contra el daño producido por la liberación de grandes cantidades de proteasas y oxidantes durante la migración.

Con la activación por quimioatracción, se vuelven más rígidos debido a cambios en su citoesqueleto. El resultado final es una disminución en la desformabilidad y un incremento del tiempo de contacto con el endotelio pulmonar. En perros, después de la administración intravenosa de fragmentos de complemento los PMNs son retenidos en la circulación pulmonar segundos después. En otros lechos vasculares, los PMNs activados, usualmente se adhieren a las venas postcapilares y entonces migran a los tejidos. La superficie de adhesión de los PMNs a proteínas se incrementa rápidamente por la acción de varias moléculas incluyendo C5a,

FNT, IL-1 y LPS. Como resultado del incremento del tiempo de los neutrófilos en los capilares pulmonares y el incremento de la expresión de las células endoteliales, se produce la adherencia de los PMNs. Aunque quizás el aumento del contacto PMN-endotelio solamente no resulte suficiente para producir daño pulmonar.

El interés en el daño del endotelio pulmonar producido por PMN, se opone a las observaciones de que la hemodiálisis induce hipoxemia, agregación de PMN, leucopenia periférica y adherencia de los PMN dentro del lecho vascular pulmonar. Estudios experimentales sugieren que la agregación puede iniciarse por activación del complemento. En contraste con los estudios más recientes, la agregación de PMN resulta probablemente del secuestro dentro de las arteriolas pulmonares más bien que en los capilares.

Adherencia de los PMNs al endotelio

Los agregados de PMNs adheridos a la superficie luminal de las células endoteliales producen su taponamiento y daño mediante la liberación de proteasas y oxidantes. La adhesión de los neutrófilos se cree un componente del daño pulmonar en situaciones de isquemia seguida de reperfusión, como en el infarto del miocardio, el trasplante de órganos, las grandes quemaduras y los accidentes vasculares. La agregación de los PMNs ocurre a través de la interacción específica de las proteínas plasmáticas sobre los PMNs y las células endoteliales.

La membrana de los leucocitos posee receptores de integrinas que son miembros de la superfamilia de Moléculas de Adhesión celular endotelio-lectina (LEC-CAMs). Las tres integrinas más importantes de los PMNs, LFA-1, Mac-1 (también conocida como Mo 1, o CR3), y p150 95; son todas de la subclase beta2, porque cada dímero de integrina contiene un péptido beta2 o CD 18. Ellas difieren en la subunidad alfa o CD11. LFA-1 está presente en todos los leucocitos y posee una subunidad alfa o CD 11. Mac-1 y p150 95 contienen subunidades alfa-M y alfa X (CD11c), respectivamente. Su distribución está limitada a los fagocitos y las células T natural Killer. Los pacientes con deficiencia genética de esta proteína de adhesión, presentan susceptibilidad aumentada a las infecciones a pesar de poseer un número normal de linfocitos, e inmunidad celular normal, incluyendo la movilización de leucocitos a áreas de infección. Sus PMNs carecen de su capacidad de agregarse y adherirse a las células endoteliales y de migrar a los sitios de infección después de una estimulación apropiada. De igual forma, la administración de anticuerpos dirigidos contra estas integrinas, inhibe la migración de neutrófilos dentro de los tejidos inflamados.

Las células endoteliales producen sustancias que inhiben la adhesión de neutrófilos como las prostaciclina. Ellas también pueden convertir el

adenosin-5´trifosfato intracelular y el adenosin 5´-difosfato a adenosina, que inhibe la función de los neutrófilos sobre el endotelio por estímulo de los PMNs y puede liberar una sustancia que inhibe la producción de superóxidos.

La cantidad de integrinas en los PMNs y de ICAMs o VCAM-1 en las células endoteliales puede incrementarse por la acción de diferentes mediadores, incluyendo FNT, IL-1, endotoxina o trombina. Los niveles de VCAM-1 También se incrementan por la acción de los oxidantes. Por lo tanto en los estados de injuria con niveles aumentados de citokinas y otros mediadores (como en el SIRS), tanto las células endoteliales, como la superficie celular de los neutrófilos, pueden expresar un aumento de la cantidad de moléculas proadhesivas. Es muy probable que la adhesión de los neutrófilos activados, sea un importante paso en muchas formas de daño tisular.

El uso de anticuerpos monoclonales contra las proteínas de adhesión puede ser beneficioso en prevenir o tratar diferentes tipos de daño de órganos. Aunque estos anticuerpos tienen la potencia de inhibir la capacidad de los neutrófilos de responder a infecciones localizadas y pueden conducir a un incremento de infecciones secundarias. Este efecto secundario potencial puede ser perjudicial y debe ser cuidadosamente evaluado.

Quimiotaxis de los leucocitos polimorfonucleares

Los neutrófilos son responsables de muchas quimiotaxinas, incluyendo C5a, LTB₄, IL-8, PDGF, activador del plasminógeno, FNT-alfa, complejo NE-alfa1 PI, fibrinopéptido B y pequeños péptidos formilados (formylated fMLP). Los PMNs siguen los gradientes de concentración de estas sustancias.

La migración de los neutrófilos resulta regulada por múltiples factores, incluyendo la permeabilidad vascular, el grado de activación de los PMNs y el estado del endotelio. Resulta interesante que la exposición de los PMNs a los oxidantes, disminuye la respuesta a las quimiotaxinas. Las citokinas como FNT e IL-1, aceleran la migración transendotelial.

Los neutrófilos cruzan el endotelio pulmonar a lo largo de la parte engrosada de la pared alveolar y probablemente no produzcan daño durante su migración. Ellos cruzan in vitro las monocapas (monolayers) endoteliales sin estímulos, pero no las monocapas de otros tipos celulares. Esta migración transendotelial, puede ser potenciada por ICAM-1 y PECAM-1.

Los neutrófilos no cruzan fácilmente las membranas basales. La liberación local de proteasas que destruye algunos componentes de la membrana basal, se requieren para su paso.

Los estudios experimentales indican que los PMNs cruzan el epitelio alveolar moviéndose a través de las uniones intercelulares. Es incierto si este movimiento causa daño epitelial o no. En carneros anestesiados no se ha demostrado daño persistente, pero hay daño evidente cuando los PMNs aislados cruzan las monocapas de los pneumocitos tipo II in vitro. Aunque quizás, como veremos luego, este daño se debe al contacto prolongado que sigue a la injuria y no a la migración por sí misma.

Injuria celular inducida por leucocitos polimorfonucleares.

La migración de los leucocitos hacia los pulmones es un componente esencial de la respuesta del huésped normal contra la infección y las sustancias extrañas. Esto puede ocurrir sin que necesariamente cause ningún daño. Este tipo de respuesta inflamatoria no siempre implica daño.

Una vez en el espacio alveolar los PMNs se activan rápidamente. Los macrófagos residentes producen citokinas que sostienen e incrementan la activación de los neutrófilos. Se presume que los pneumocitos tipo I, son muy sensibles al daño por neutrófilos.

En cultivos de células pulmonares aisladas, la activación de los neutrófilos produce daño o lisis celular. Los PMNs activos producen daño de los pneumocitos tipo II. Esto ocurre debido a la producción por los polimorfonucleares de oxidantes diferentes de H_2O_2 . Este proceso requiere de la adhesión de los neutrófilos a los pneumocitos tipo II, debido a que la administración de anticuerpos dirigidos contra las integrinas beta 2 de la superficie celular de los PMNs reduce la citotoxicidad. En un segundo estudio, se produjo daño celular no letal contra los pneumocitos tipo II principalmente por neutrófilos y otras proteasas neutrales. Con escasa participación de oxidantes y proteasas ácidas.

Los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen una alta densidad de tres péptidos microbicidas pequeños, llamados defensinas. Ellos son liberados tanto por estímulos solubles como particulados al tiempo de la muerte celular de los PMNs. Las defensinas resultan citotóxicas para los fibroblastos y las células epiteliales pulmonares y constituyen un mecanismo adicional mediante el cual los neutrófilos inducen daño celular en adición a proteasas y oxidantes.

Las células endoteliales también resultan dañadas por los neutrófilos activados in vitro. El daño producido por los PMNs en algunos experimentos resulta mediado por oxidantes, pero también puede ser producido por elastasas. En la mayoría de los experimentos H_2O_2 resulta más deletéreo que los superóxidos. Como ya se ha analizado, la XO celular endotelial también se incrementa y conduce a un aumento de superóxidos y secundariamente de radicales hidroxilos.

Leucocitos polimorfonucleares en el distress respiratorio del adulto.

Esta demostrado la producción por parte de los PMN de proteasas y oxidantes dentro del espacio alveolar. Aunque la producción de oxidantes, la respuesta quimiotáctica y la muerte de microorganismos por PMNs en el líquido de lavado bronquial de pacientes distresados se encuentra disminuida. Esto resulta un indicador de que los PMNs liberan sus productos y no pueden regenerarlos rápidamente o que han sido dañados por los oxidantes. Esto sería una buena explicación para la alta incidencia de neumonías y sepsis en pacientes distresados.

Un elevado número de activadores de los PMN en el plasma y líquido broncoalveolar de pacientes con ARDS, incluyen FNT, fragmentos de complemento activado, LTB 4 y en ocasiones endotoxinas. Aunque muchos de estos compuestos se presentan en igual concentración en pacientes con alto riesgo de ARDS en los cuales el síndrome clínico aún no se ha presentado. El líquido de lavado bronquial de pacientes con ARDS contiene factores lipídicos y no lipídicos que resultan quimiotácticos para PMNs. Los macrófagos alveolares aislado de líquido de lavado bronquial de pacientes con ARDS, produce factores quimiotácticos in vitro y es muy probable que también ellos sean los responsables de la producción de muchos de los factores quimiotácticos in vivo.

MACRÓFAGOS.

La demostración de ARDS en pacientes neutropénicos en los cuales no se puede demostrar PMNs en los pulmones, demuestra que el daño pulmonar no siempre es producido por la actividad de los PMNs. Los macrófagos residen dentro de los alvéolos y están situados estratégicamente para responder a los estímulos con la producción precoz de proteasas, oxidantes y otros mediadores. Al igual que los PMNs esta respuesta resulta de suma importancia en las defensas del huésped.

Es muy probable que los macrófagos puedan tanto iniciar como amplificar el daño celular. Los macrófagos activados incrementa la permeabilidad vascular de las células endoteliales sin destruirlas. Esta acción probablemente se deba a la acción de proteasas u oxidantes. Los macrófagos también producen una variedad de citokinas, procoagulantes y factores de crecimiento. Después de estimulados ellos incrementan su elaboración de productos de la cicloxigenasa y la lipoxigenasa, especialmente LTB4. La exposición de sujetos normales a concentraciones de oxígeno del 50% por 44 horas, produce un aumento de los productos de los macrófagos alveolares y un aumento de la concentración de LTB4 en el líquido del lavado bronquial. Los macrófagos estimulados producen una gran variedad de citokinas que pueden actuar como quimiotaxinas, activar otras células vecinas o dañarlas. Los macrófagos alveolares de pacientes con ARDS liberan una gran cantidad de FNT-alfa, los cuales estimulan la expresión de IL-8. También liberan una gran cantidad de fibronectina, que resulta otra quimiotaxina de neutrófilos. Aunque todas estas actividades han sido bien documentadas in vitro, su significación in vivo no está bien definida. Esta también claro, que estos elementos proinflamatorios, son cuidadosamente contrabalanceados por factores que previenen una respuesta inflamatoria inapropiada. Por ejemplo, la producción de MIP-I alfa, puede ser inhibida por IL-4. Todavía queda mucho que investigar acerca del complejo trabajo de las citokinas y sus efectos en la inflamación.

EOSINÓFILOS

Los eosinófilos constituyen otros tipos celulares producidos por la médula ósea, responsables en los pulmones de diferentes procesos patológicos. Su desarrollo resulta estimulado por las citokinas IL-3, IL-5 y GM-CSF. Poseen receptores en la superficie celular para inmunoglobulinas y complemento. Al igual que otras células inflamatorias, ellos producen proteasas y oxidantes; y otras formas particulares de originar daño celular. La vida media de los neutrófilos circulantes es sólo de días, y cuando penetran en los tejidos pueden sobrevivir por más de una semana. Antes de abandonar la médula ósea, su longevidad y estado de activación puede incrementarse por las mismas citokinas que causan eritropoyesis.

La presencia de gránulos citoplasmáticos es una característica de los eosinófilos. Estos gránulos poseen un núcleo rico en proteínas básicas mayores (PBM), péptidos que inicialmente fueron considerados promoléculas grandes. PBM, resulta tóxico para parásitos y diferentes tipos celulares de mamíferos especialmente las células del epitelio respiratorio. Esto causa liberación de histamina por los macrófagos y puede neutralizar

la acción anticoagulante de la heparina. La matriz central contiene algunas importantes proteínas. La proteína catiónica de eosinófilos, es un polipéptido con débil actividad de ribonucleasa. Resulta diez veces más tóxico para los esquistosomas que las PBM. También inhibe la proliferación de linfocitos y neutraliza la heparina. La peroxidasa de los eosinófilos (EPO), esta relacionada con la OPM de los PMNs y resulta un miembro de la multigénica familia de las peroxidases. Ellos utilizan H₂O y sales haloideas (especialmente bromuro), para generar ácido hipohalous. Mediante este mecanismo los eosinófilos pueden matar parásitos, células tumorales y células cebadas. En algunas ocasiones los OPE se une a su superficie y genera concentraciones locales altas de oxidantes. Los OPE también estimulan la degranulación de las células cebadas (mast cell) y la producción de histamina.

Los eosinófilos poseen otras armas biológicas. En primer lugar se encuentran un grupo de enzimas que incluyen la colagenasa y la arilsulfatasa B, además poseen lisofosfolipasa en los pequeños gránulos citoplasmáticos y posiblemente en la membrana celular. Ellos forman parte de los cristales de Charcot-Leyden en la luz bronquial de pacientes asmáticos. En tercer lugar, los eosinófilos pueden generar una gran cantidad de FAP. Como retroalimentación, a su vez el FAP puede activar a los eosinófilos e incrementar su producción de LTC₄. Las moléculas de LTC₄, LTD₄ y LTE₄ actúan como parte del complejo de "sustancias de reacción lenta de la anafilaxia" y causan broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular sostenido. Finalmente, ellos también liberan sustancia P, otro potente vasodilatador y broncoconstrictor.

Los eosinófilos poseen motilidad al igual que los PMNs y los macrófagos. Dentro de las quimiotaxinas se incluyen, histamina, C5a, factor anafiláctico quimiotáctico de eosinófilos (ECF-A), LTB₄, monocitos y productos de los linfocitos. Dentro de este gran grupo de quimiotaxinas, el FAP resulta particularmente potente. La degranulación de los eosinófilos ocurre cuando se estimulan receptores (mediante ligandos) específicos de la superficie celular por IgG, IgE, C3 y especialmente IgA. La activación de los eosinófilos se estimula por IL-5, GM-CSF e IL-3.

La activación de los eosinófilos actúa sobre los cultivos de células pulmonares produciendo daño y su actividad es más manifiesta sobre fibroblastos, células epiteliales y células mesoteliales. Por ejemplo, eosinófilos estimulados intactos causan separación no lítica de los pneumocitos en los substratos de cultivos. Las enzimas lisosomales de los eosinófilos usualmente causan separación mientras que PBM purificados y ciertos sistemas de generación ácida de hipohalous causan lisis celular. En

ciertas situaciones los eosinófilos pueden adherirse a los fibroblastos y estimular su replicación in vitro. Por tanto se consideran activadores de la fibrogénesis. Subsecuentemente, los fibroblastos pueden producir GM-CSF y por tanto aumentar la longevidad y la activación de los eosinófilos. En los pulmones los eosinófilos aumentan la permeabilidad vascular transitoriamente y la presión arterial en la vía aérea.

Los pulmones incrementan la cantidad de eosinófilos en un gran número de estados patológicos especialmente enfermedades inmunológicas y por hipersensibilidad. Su role en el asma resulta particularmente importante. En particular las proteínas con carga PMB y PCE desempeña un role protagónico al dañar el epitelio bronquial y por tanto permitir que el antígeno penetre en el tejido linfoide y sensibilicen las terminaciones nerviosas de la submucosa. Los niveles de PMB se encuentran elevados en el esputo de los pacientes asmáticos y también puede encontrarse en sitios de daño celular.

Recientemente se ha descrito la participación de los eosinófilos en diferentes situaciones clínicas de insuficiencia respiratoria aguda y crónica. El líquido de lavado bronquial de los pacientes con ARDS, en ocasiones presenta un importante número de eosinófilos y PCE. Aunque su significación es incierta, se cree que juegan un role similar a los PMNs en el daño celular. Algunos pacientes con IPF poseen además un aumento en el porcentaje de eosinófilos y un incremento en la concentración de PCE en el líquido de lavado alveolar. Los niveles de PCE en líquido de lavado alveolar se correlacionan bien con los niveles de OPM, como en el ARDS. Finalmente, existe un gran número de síndromes clínicos caracterizados por la infiltración pulmonar de gran número de eosinófilos tanto en el parénquima pulmonar como en el líquido de lavado bronquial; como la neumonía eosinofílica crónica de Carrington, la aspergilosis broncopulmonar alérgica, las neumonitis por hipersensibilidad, la eosinofilia pulmonar tropical y el síndrome de Loffler. Recientemente se ha descrito una forma rápidamente progresiva de neumonitis eosinofílica. En todas estas entidades es muy probable que los eosinófilos tengan una amplia participación en el daño pulmonar.

PLAQUETAS.

Además de las funciones en la coagulación, las plaquetas poseen otras funciones muy importantes. En términos de daño pulmonar, pueden liberar un gran número de sustancias que causan vasoconstricción, incremento de la permeabilidad vascular y reclutamiento de células inflamatorias. Ellas

también interactúan con otros elementos de la coagulación para producir daño pulmonar.

Las plaquetas contienen gránulos alfa, gránulos densos y lisosomas. Pueden generar una gran cantidad de mediadores lipídicos, incluyendo endoperoxidasas (PGF₂, PGH₂), tromboxanos, hidroxiaácido 12 de la vía de la lipoxigenasa y FAP. Los gránulos alfa contienen factores de crecimiento (PDGF, factor de crecimiento transformante (FGT), y factor de crecimiento epidérmico (FCE), factor plaquetario 4, proteínas de coagulación, fibrinonectina y proteasas. Los gránulos densos contienen calcio, serotonina, ATP, ADP, guanosín 5' trifosfato (GTP) y guanosín 5'difosfato (GDP).

Al inicio del ARDS, se observa trombocitopenia en al menos la mitad de los pacientes. Las biopsias pulmonares muestran algunas plaquetas secuestradas en la microcirculación, y otras que migran dentro del parénquima. Simultáneamente las plaquetas son también atrapadas en el hígado y el bazo. Las plaquetas de pacientes con ARDS presentan niveles aumentados de proteínas en la superficie celular, lo cual indica activación. La glicoproteína de la membrana plasmática (GMP-140), se expresa también en cantidades muy incrementadas. Los factores que potencian la agregación plaquetaria durante el ARDS incluyen: ADP, colágena tisular, endoperoxidasa, factor de von Willebrand, endotoxinas, complejos inmunes, FAP, serotonina, trombina, depósitos de fibrina intravascular e hipoxia.

Las plaquetas también participan en la hipertensión pulmonar temprana que ocurre en el daño pulmonar. Esto probablemente se deba a que ellas liberan cantidades importantes de tromboxano A₂, endoperoxidasas y leucotrienos. Aunque no está establecido que estas sustancias se originen predominantemente en las plaquetas. La magnitud de la hipertensión pulmonar disminuye significativamente en animales de experimentación plaquetopénicos. Aunque los inhibidores de la tromboxano sintetasa no alteran el curso del daño pulmonar. La serotonina también juega un role importante en la hipertensión pulmonar y los bloqueadores de su captación como ketanserina, disminuyen la misma.

Las plaquetas interactúan con otras muchas células durante el daño pulmonar. Ellas estimulan la quimiotaxis de los PMNs, su activación y degranulación. La quimiotaxis y activación de los neutrófilos resulta potenciada por TxA₂, serotonina, araquidonato y ácido 12 dihidroxieicosatetraenoico (12-HETE) derivados de las plaquetas. El 12-

HETE es también bioconvertido por los PMN a otros leucotrienos proinflamatorios. El factor plaquetario 4 resulta quimiotáctico para PMNs y los estimula a liberar las enzimas lisosomales y adherirse a las superficies. De forma recíproca, PMNs los liberan TxA_2 , leucotrienos y FAP que activa a la plaqueta. Las células endoteliales bioconvierten los derivados plaquetarios PGG_2 y PGH_2 a PGI_2 . El factor de crecimiento derivado de la plaqueta, EGF y TGF de las plaquetas estimulan el crecimiento de fibroblastos y células endoteliales.

No todos los efectos de las plaquetas producen daño celular. Las plaquetas contienen antioxidantes (particularmente glutatión) y consecuentemente elimina los oxidantes. La serotonina derivada de las plaquetas, contribuye a la resistencia normal de las estructuras fibrilares que actúan como filamentos dentro de las células endoteliales y mantienen la integridad de las monolayer de la barrera.

Dado el gran número actualmente disponibles de agentes antiplaquetas no tóxicos, determinar la utilidad de su uso en el daño celular pulmonar resulta una importante tarea.

OTRAS CÉLULAS.

Los basófilos y los mastocitos juegan un papel determinante en las enfermedades alérgicas del pulmón. Ambos tipos de células poseen en sus membranas plasmáticas receptores de IgE, y cuando resultan activados al unirse a esta gammaglobulina secretan histamina y otras sustancias vasoactivas.

Basófilos.

Los basófilos constituyen una pequeña fracción de los leucocitos circulantes, aproximadamente del 0.5 al 1%. Ellos al igual que los eosinófilos son derivados de la misma célula precursora, Stem cell, y su generación resulta estimulada por la combinación de IL-3 y GM-CSF. En su superficie celular existen moléculas de HLA clase 1, antígenos CD11 Y CD18 y el antígeno común a los leucocitos CD 45, pero muy escasos receptores para IgG Fc. Tanto los basófilos como los mastocitos poseen receptores altamente afines por la porción FGc de la IgE.

Después de estimuladas por antígenos específicos que reaccionan con IgE, se incrementa la quimiotaxis y adherencia de los basófilos a las células endoteliales. La superficie celular móvil y libre del complejo-receptor IgE-

IgE Fc se entrecruzan y ligan con antígenos y estimulan la secreción de gránulos específicos. Esta respuesta puede desencadenarse con la estimulación de sólo un escaso número de receptores. Aunque, los basófilos de individuos diferentes poseen un amplio rango de sensibilidad a la cantidad de uniones cruzadas (cross-linked) de IgE. La secreción también puede ser estimulada por otros activadores de PMN, incluyendo fMLP, C3a, C5a y el no bien definido “factor liberador de histamina”. Algunos de estos factores de histamina requieren de IgE de superficie celular para iniciar su secreción.

Los basófilos estimulados secretan tanto mediadores preformados contenidos dentro de sus gránulos como mediadores recién sintetizados. Los gránulos contienen histamina, una matriz de proteoglicano y enzimas. GM-CSF, incrementa la síntesis de histamina. La histamina produce extravasación de líquido, debido a que produce constricción de las vénulas postcapilares y dilatación arteriolar precapilar. Después de su estimulación, leucotrieno C₄, es resintetizado y liberado provocando constricción del músculo liso. A diferencia de los mastocitos, los basófilos no liberan PGD₂ u otras prostaglandinas. La secreción de los basófilos se inhibe por factores que incrementan la concentración intracelular de AMPc, como agonistas beta, PGE₂, teofilina y glucocorticoides. Entre los factores que estimulan la secreción de los basófilos se encuentran la IL-3, IFN-gamma y en menor cuantía IL-2.

Los macrófagos emigran dentro de los tejidos inflamados. Ellos se encuentran en gran número en la nariz de pacientes con rinitis, en la piel durante la urticaria o dermatitis por contacto y en los pulmones de pacientes asmáticos. Se cree que ellos actúan en todas estas situaciones durante la fase tardía de la reacción alérgica.

Mast Cells (mastocitos)

Inicialmente se pensó que ellos eran altamente nutritivos para las células del tejido conectivo, de allí su nombre derivado de la palabra alemana con este significado. Aunque su forma es variable, sus gránulos citoplasmáticos resultan su principal característica morfológica. Ellos se encuentran en tejidos con interfase con el medio interno, y en los humanos se encuentran en altas concentraciones en las paredes alveolares y alrededor de los vasos sanguíneos. Hay una gran heterogeneidad en los mastocitos. Los mastocitos de la mucosa son linfocito T dependiente para su maduración, los mismos sintetizan cantidades significativas de heparina y cuando son estimulados producen LTC₄, LTD₄ y PGD, ellos predominan en los alvéolos. Los

mastocitos del tejido conectivo no necesitan para su maduración de los linfocitos T y sintetizan fundamentalmente condroitín-sulfato proteoglicanos y poseen enzimas kinasas y triptasas.

Los estímulos para la degranulación de los mastocitos incluyen C3a o C5a, venenos de abeja y la unión (cross-linking) de IgE a su superficie. Los mastocitos poseen un arsenal de mediadores preformados que incluyen histamina, serotonina (en roedores, pero no en humanos), heparina, condroitín sulfato proteoglicanos y proteasas neutrales. Estas sustancias son responsables de la respuesta de hipersensibilidad inmediata que ocurre después de la unión de la IgE a la superficie celular de los mastocitos. La histamina se une a los receptores H_1 y produce vasoconstricción, vasodilatación arteriolar, broncoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular. Además de estimular la secreción gástrica, los receptores H_2 median otros efectos, incluyendo aumento de la permeabilidad epitelial, supresión de la función de los linfocitos T y decrecimiento en la producción de mediadores por los PMN, basófilos y células T. Se desconoce el verdadero role de los proteoglicanos, pero se cree son capaces de suprimir la cascada de la coagulación y del complemento.

Además de los mediadores preformados, los mastocitos estimulados liberan citokinas y nuevos mediadores derivados de la membrana lipídica. Los mastocitos pulmonares en los humanos, producen más LTC₄ y LTB₄ pero quizás menos PGD₂ que los mastocitos de la piel. En contraste con los basófilos, ellos no producen FNT. Los mastocitos de algunos animales también liberan FAP, interleukinas (de la 1 a la 6), FGT-beta, IFN-gamma y GM-CSF (no ocurre así en los humanos). Estas sustancias producen efectos similares a la histamina sobre los receptores H_1 , pero con mucha mayor duración. Además ellos estimulan la secreción bronquial de mucus.

Los mastocitos resultan de suma importancia en la fisiopatología del asma. Su concentración esta muy aumentada en los bronquios, alvéolos y luz bronquial de los pacientes asmáticos. Se pueden encontrar concentraciones muy aumentadas de triptasas e histamina en el líquido de lavado bronquial de pacientes asmáticos. En los mismos se produce además broncoconstricción en respuesta a la adenosina, sustancia que produce liberación de mediadores preformados en los mastocitos.

El papel de los mastocitos en otras enfermedades pulmonares está menos definido. Estudios recientes han demostrado que los mastocitos juegan un importante papel en las enfermedades pulmonares que cursan con fibrosis.

Los mastocitos con algunos gránulos residuales han sido descritos en el tejido conectivo junto a muchos fibroblastos en biopsias tomadas del intersticio o alvéolos pulmonares, en pacientes con sarcoidosis, pulmón del granjero, FPI, bronquiolitis obliterante e histiocitosis X. El número de mastocitos se correlaciona bien con el grado de fibrosis. Esta asociación más el hecho de que los mastocitos se encuentran degranulados sugiere que los mismos juegan un rol protagónico en la patogénia de estas enfermedades. Aunque quizás su presencia también pudiera resultar un producto de la fibrosis. Otros estudios en pacientes con fibrosis pulmonar por esclerodermia, han encontrado un incremento significativo de mastocitos en el líquido de lavado broncopulmonar, junto con niveles elevados de histamina y triptasas.

Mediadores liberados por los mastocitos en el proceso inflamatorio:

CLASE	MEDIADOR	EFEECTO
Preformados	Histamina	Vasodilatación Vasopermeabilidad Prurito, rinorrea broncoconstricción
	TNF-alfa	Regulación de la adhesión molecular.
	Proteasas	Vasodilatación Vasopermeabilidad Broncoconstricción
	Heparina	Desconocido
Derivados lipídicos	LTC 4	Vasodilatación Vasopermeabilidad Broncoconstricción
	LTB 4	Quimiotaxia leucocitaria.
	PGD 2	Vasodilatación Vasopermeabilidad Broncoconstricción Secreción mucosa
	PAF	Brococonstricción Quimiotaxia leucocitaria
Citokinas	TNF- alfa	Regulación de la adhesión molecular
	IL-1	Amplificación de la respuesta inflamatoria.
	IL-3	División de mastocitos

	IL-4	División de mastocitos Activación de linfocitos B Para producir IgE.
	IL-5	Diferenciación de eosinófilos Quimiotaxia
	IL-6	Diferenciación y crecimiento linfocitario
	IL-8	Quimiotaxia de leucocitos
	GM-CSF	Estimulación de neutrófilos, eosinófilos y macrófagos.
	MIP- 1 alfa	Quimiotaxia de linfocitos T monocitos y eosinófilos

LINFOCITOS.

Al igual que en el resto del organismo, los linfocitos resultan esenciales para la respuesta inmune de los pulmones. Además, en muchas enfermedades pulmonares, el número de linfocitos, subtipos y funciones se encuentran alterados.

Linfocitos T.

Funciones: en pulpa esplénica, ganglios linfáticos y tejido linfoide gastrointestinal:

1. Funciones reguladoras: modulan la producción de anticuerpos de los linfocitos B.

Función cooperadora.

Función supresora.

2. Función efectora:

Citotoxicidad: destrucción directa de antígenos sin participación de

anticuerpos u otros factores humorales.

Hipersensibilidad retardada (linfocinas inflamatorias que actúan de muy

diversos modos produciendo activación de macrófagos, quimiotaxia de granulocitos y monocitos, y lisis de ciertas células dianas).
 Producción de interleukinas 2 y 3.
 Producción de factores de crecimiento celular.
 Producción de interferón gamma.

Principales funciones de los linfocitos T:

Función in vivo.	Correlación in vitro.
1-Hipersensibilidad cutánea retardada	Producción de linfokinas
2-Rechazo de transplantes	citotoxicidad de células dianas alogénicas
3-Resistencia a la infección	Activación de macrófagos por linfokinas
4-Vigilancia tumoral	Citotoxicidad de las células tumorales por las células T y NK
5-Función cooperadora	Efecto en la síntesis de anticuerpos
6-Función supresora	Regulación de la síntesis de anticuerpos

Linfocitos B.

Funciones: en médula ósea y bazo.

1. Función reguladora: la capacidad de síntesis y secreción de los linfocitos B sólo puede ser comparadas con las células productoras de enzimas digestivas como las del páncreas exocrino en sus fases de máxima activación
2. Función efectora (producción de anticuerpos).

Otros mediadores.

Una gran cantidad de mediadores resultan de suma importancia en los diferentes tipos de daño pulmonar. Los mismos incluyen lipopolisacáridos bacterianos (endotoxinas), factores de la coagulación activados, citokinas, derivados lipídicos del ácido araquidónico. Muchos estudios utilizan inhibidores para demostrar la importancia de un mediador particular o vía metabólica, aunque, la mayoría de los mediadores no son del todo específicos. Otros estudios han demostrado concentraciones aumentadas de sustancias particulares en el plasma o líquido de lavado bronquial de

animales y humanos con enfermedades pulmonares. Debido a las múltiples interacciones de los mediadores y a la redundancia de los sistemas biológicos, resulta muy probable que cualquier que sea la anormalidad inicial, puede producir múltiples y rápidos cambios en muchos mediadores. Debido a esto, resulta simplista esperar que la identificación de un simple mediador, resulte de importancia primaria para cada tipo de enfermedad pulmonar. Igualmente, resulta poco probable que una vez iniciada la injuria, la inhibición de un solo sistema de mediadores prevenga daños ulteriores.

INTERLEUKINAS.

Citokinas:

Glucoproteínas de bajo peso molecular que son sintetizadas por células de diversos orígenes embriológicos distribuidas por toda la economía y resultan secretadas de forma transitoria y local.

El término citokina comprende linfokinas/monokinas/interleukinas, además de los interferones. Son muy potentes, exhibiendo sus acciones a concentraciones pico molares, uniéndose a receptores específicos de las membranas celulares. Pueden activarse sinérgicamente e inducen la liberación de otras citokinas o de sí mismas. Ejercen su acción mediante la regulación del crecimiento, movilidad, y diferenciación de linfocitos y otros tipos celulares. Poseen una amplia gama de efectos biológicos que las definen como los mediadores primarios de los cambios hemodinámicos, inmunológicos y metabólicos que se desencadenan en el SRIS, aunque son imprescindibles para la homeostasis frente a las agresiones externas, su actividad continua e incontrolada conllevan a un efecto deletéreo que puede conducir a la muerte del propio huésped.

Las interleukinas 1, 6, y 8 y posiblemente otras resultan de suma importancia en la patogénesis del daño pulmonar. La IL-1, causa fiebre e hipotensión, activa linfocitos T, incrementa la producción de IL-2, potencia la activación de PMN, estimula la producción de prostaglandinas por las células endoteliales, estimula la replicación de fibroblastos y la síntesis de colágeno e induce a reactantes agudos de fase. Aunque, las formas alfa y beta de los péptidos de IL-1, se originan de genes separados, ellos muestran igual equivalencia biológica. Los niveles de IL-1, se encuentran igualmente elevados en pacientes con ARDS y en aquellos con alto riesgo pero que aún no han desarrollado el síndrome. En pacientes con ARDS, los macrófagos producen niveles elevados de IL-1.

IL-2, ha sido empleada como un agente quimioterápico en el cáncer. Regularmente produce un síndrome clínicamente semejante al shock séptico. IL-2, también causa proliferación clonal de células T maduras en reposo, a través de estímulos autocrinos. Este complejo sistema es investigado en el ámbito molecular. Además, se sabe que es capaz de producir edema pulmonar no cardiogénico. Este efecto probablemente se deba a la activación de PMN combinado con el incremento de FNT como resultado de su producción por macrófagos estimulados.

Tanto los macrófagos, como los fibroblastos, producen IL-6. La cual resulta la llave reguladora de la respuesta inflamatoria. Ellos activan los linfocitos B, y también inducen las proteínas reactantes de fase aguda.

Los macrófagos alveolares liberan IL-8, una potente quimiotaxina para PMNs. También puede estimular la producción de proteasas por PMNs. Los pacientes con ARDS poseen niveles elevados de IL-8 en el líquido de lavado bronquial. En FPI, los macrófagos liberan grandes cantidades de IL-8.

Características y funciones de las principales Interleukinas (IL):

Interleukina 1:

La sintetizan muchas células pero sobre todo los macrófagos tras su estimulación antigénica. Su actividad biológica resulta similar al FNT, aunque se detecta mas tardíamente en el plasma por su tendencia a permanecer en el interior celular. Activa de forma solapada y sinérgica con el FNT, amplificando y autopercpetuando la respuesta inflamatoria.

IL-1 es un pirógeno endógeno por excelencia y existe gran expectativa para demostrar que el bloqueo específico de los receptores de IL-1, constituirá las bases del tratamiento futuro de las sepsis severa.

La IL-1, es un inhibidor autocrino del crecimiento celular, al unirse a los sitios de expresión del factor de crecimiento fibroblástico.

Interleukina 2:

Su producción se encuentra alterada en una gran cantidad de deficiencias incluyendo al SIDA, y enfermedades autoinmunes como el LES y la DM insulino dependiente. Su concentración también se encuentra elevada en la esclerosis múltiple, la pre-eclampsia y la insuficiencia renal crónica.

Interleukina 3:

Se desconoce si juegan algún role en la sepsis. En animales juegan un papel

protagónico en el crecimiento y diferenciación de los progenitores linfoides y hematopoyéticos.

Se acumulan datos a favor de su incremento en enfermedades alérgicas y hematológicas.

Interleukina 4:

Producida por los linfocitos T y B y los mastocitos, afectan la activación, diferenciación y proliferación de células linfoides y hematopoyéticas. Sus funciones no han sido bien establecidas.

Interleukina 5:

Ninguna condición clínica ha sido asociada con el exceso o deficiencia de esta Interleukina.

Interleukina 6:

Producida a partir de los fibroblastos, células endoteliales, monocitos y macrófagos inducidos por el FNT. No poseen actividad sobre el endotelio vascular por lo que no causan lesión tisular como la IL 1 y el FNT, su acción es estimular la producción de reactantes de fase aguda en el hígado. Probablemente sea idéntico al factor estimulante de hepatocitos FSH.

IL-6, esta relacionada con el estímulo de la diferenciación terminal de células beta, a células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas y se ha relacionado con las hiperglobulinemias y la producción de autoanticuerpos producidos por el mixoma cardíaco y el carcinoma de cuello uterino. Se encuentra elevada en la psoriasis y el líquido sinovial de la artritis reumatoide.

Interleukina 7:

Potente estimulante del crecimiento de las células pre-beta.

Interleukina 8:

Factor derivado de los monocitos, actualmente es reconocido como la proteína activadora de neutrófilos y el factor quimiotáxico de células T, contribuye a la activación de neutrófilos y células T, quimiotaxia y edema. A través de su capacidad de inhibir la adhesión de neutrófilos a las células endoteliales activadas por citocinas, la IL-8 atenúa el daño mediado por neutrófilos sobre las células endoteliales en los sitios de inflamación.

Interleukina 10:

Se considera una IL con actividad anti-inflamatoria (contrarregulación), posee actividades inhibitorias sobre los monocitos que incluyen disminución de la síntesis de otras citocinas y la formación de PGE₂.

Factor de Necrosis Tumoral.

Originalmente denominado “caquectina” por su capacidad de producir diferentes síndromes de emaciación está compuesto por dos tipos de proteínas (péptidos) estrechamente relacionadas. FNT mature (FNT-alfa) y linfotóxina (FNT-beta). Ambos resultan reconocidos por los mismos receptores de la superficie celular.

El FNT y la IL-1, producen muchas de las mismas respuestas proinflamatorias como fiebre, somnolencia, anorexia, movilización y activación de PMNs, inducción de las enzimas cicloxigenasa y lipoxigenasa, incremento en la expresión de moléculas de adhesión, activación de linfocitos T, linfocitos B y NK (Natural Killer) y producción de otras citocinas. Otras acciones de estos agentes probablemente contribuyan a la degeneración tisular y la fibrosis observados en la fase proliferativa de la inflamación crónica como la estimulación y proliferación de fibroblastos, la inducción de colagenasa, y la activación de osteoblastos y osteoclastos. Tanto la IL-1 como el FNT incrementan la expresión de muchos tipos de genes, probablemente por vía de la activación de factores de transcripción.

Mecanismo de acción del FNT:

El FNT aparentemente actúa activando los ligandos de proteína G de los receptores de superficie celular. En la mayor parte de las situaciones la estimulación de estos receptores causa activación de las fosfolipasa C, D y A₂ las cuales catalizan la formación de fosfato de inositol, diacilglicerol y araquidonato respectivamente. Los araquidonatos liberados por el FNT, resultan subsecuentemente convertidos a prostaglandinas, TxA₂ y otros leucotrienos que resultan los mediadores de los efectos extracelulares del FNT.

El FNT también ejerce sus funciones sin abandonar el interior de la célula, como sucede en las células endoteliales. La acumulación de FNT intracelular se asocia con adhesión de neutrófilos a la superficie de las células endoteliales, debido a que el FNT activa la expresión o exposición de las proteínas de superficie que reconocen y se une a neutrófilos.

Durante la fase aguda del SRIS en el pulmón, el FNT es liberado por los macrófagos alveolares y monocitos después de su estimulación por muy diferentes sustancias dentro de las cuales se encuentran las endotoxinas. El FNT activa los PMN y los recluta dentro del pulmón.

El FNT se relaciona con muchas enfermedades de los pulmones. Cuando se infunde de forma intravenosa en animales de experimentación, induce un estado semejante al shock séptico, caracterizado por hipotensión, fiebre, hipoxemia, coagulopatías, trombocitopenia, necrosis intestinal hemorrágica, edema pulmonar y disminución de la perfusión renal. Estas observaciones sugieren su papel protagónico tanto en el shock séptico, como en el ARDS. La mayoría de los efectos sistémicos de la sepsis, se deben a los niveles aumentados de FNT. La premedicación de animales de experimentación con anticuerpos contra FNT antes de la infusión de bacterias, previene el shock séptico y la muerte. En los pacientes con sepsis, se desarrolla ARDS cuando se detectan niveles incrementados de FNT. El FNT, se detecta primero en el líquido de lavado bronquial y es menos común en plasma y resulta un predictor temprano del ARDS en pacientes sépticos. La célula de origen al menos en parte, es el macrófago. El pretratamiento de carneros con Ibuprofeno antes de la infusión de FNT, reduce la hipoxemia y la hipertensión pulmonar, lo cual sugiere que estos efectos son mediados por productos de la cicloxigenasa. Aunque el Ibuprofeno también puede proteger de la injuria pulmonar mediante el incremento de la quelación de hierro por la transferrina.

El FNT también ha sido implicado en la patogénia de la neumonía por hipersensibilidad en ratones. FNT e IL-1 se encuentran en cantidades apreciables en el líquido de lavado alveolar y los macrófagos alveolares liberan grandes cantidades de FNT-alfa. Los anticuerpos anti-FNT bloquean todos estos efectos incluyendo la fibrosis pulmonar.

FNT produce múltiples cambios en las células dianas. Incrementa la liberación de una gran cantidad de mediadores inflamatorios como IL-1, IL-2, FAP, GM-CSF, productos de la lipoxigenasa y posiblemente oxidantes. El endotelio resulta más permeable después de la exposición a FNT, independientemente de la presencia de neutrófilos. Resulta tóxico para las células tumorales, pero no para otros tipos celulares. El FNT también provoca la oxidación del glutatión de las células endoteliales posiblemente incrementando la actividad de la OX. Esto conduce a un aumento de la susceptibilidad de las células endoteliales a daños ulteriores por oxidantes endógenos y exógenos. Finalmente, el FNT activa los neutrófilos y eosinófilos y provoca que los mismos incrementen su liberación de proteasas y oxidantes.

ENDOTOXINAS.

Las endotoxinas son LPS componentes de la pared celular de las bacterias Gram negativas y están compuestas de lípido A y polisacáridos. Estas sustancias han sido estudiadas durante años debido a su actividad biológica y su relevancia en la patofisiología de la septicemia por Gram negativos. La sepsis frecuentemente conduce a ADRS y en modelos animales las endotoxinas causan daño pulmonar. Las endotoxinas estimulan la formación de una gran variedad de mediadores secundarios, incluyendo FNT, IL-1, IL-6, FAP y proteínas de la coagulación. Mucho de estos mediadores se derivan de los macrófagos alveolares. Estos mediadores secundarios resultan responsables de la mayoría de los efectos deletéreos de las endotoxinas.

Los efectos de las endotoxinas resultan muy difíciles de estudiar en animales de experimentación debido a que las diferentes especies muestran grados variables de sensibilidad a las endotoxinas y su respuesta resulta muy variable con relación a la dosis. Por ejemplo, en algunas especies la vasodilatación periférica que conduce a severa hipotensión ocurre antes del daño pulmonar. En otras especies la sensibilidad sistémica y pulmonar, es a la inversa. El modelo animal mejor caracterizado, es daño pulmonar inducido por endotoxinas en carneros no anestesiados a los cuales se les administra dosis únicas de endotoxinas intravenosa sin anestesia previa. Dosis elevadas de endotoxinas producen edema pulmonar, insuficiencia respiratoria, y muerte de forma muy similar al distress respiratorio en los humanos. También ha sido determinado el tiempo necesario para producir el daño celular. En los primeros minutos de administración de pequeñas dosis ocurre hipertensión pulmonar, hipoxemia, aumento de la resistencia en la vía aérea, incremento del flujo linfático pulmonar y leucopenia periférica. Los PMN y los linfocitos resultan marginados dentro de los capilares pulmonares. Morfológicamente, el edema intersticial se presenta en los primeros minutos y se acompaña de migración de los PMNs al interior del intersticio. Una hora después de la infusión de endotoxinas, existe desde el punto de vista morfológico daño focal endotelial y de las células epiteliales alveolares tipo 1. La hipertensión pulmonar comienza a disminuir pero tarda largo tiempo en retornar a lo normal. El pulmón permanece rígido y poco distensible mientras permanezca el daño celular y el edema pulmonar.

Se han realizado mayores esfuerzos para analizar directamente la patofisiología y mecanismos celulares que producen el daño celular en estos modelos. En términos de cuales células participan en estos modelos, el daño es parcialmente dependiente de los PMNs, aunque la respuesta muy

temprana no lo es. Previo a la exposición del pulmón a otros stress como el aumento de la hiperoxia, se incrementa el daño tardío producido por la infusión de endotoxinas posiblemente por que los macrófagos liberan más factor quimiotáctico de neutrófilos. Las endotoxinas activan tanto los neutrófilos como las células endoteliales, sus superficies de adhesión molecular se incrementan en número, y esto conduce a un incremento de la adherencia mutua y salida de los PMNs fuera de la microvasculatura. Los linfocitos también son activados para producir linfocinas que funcionan como quimioatrayentes (chemoattractants) de linfocitos e inhibidores de la migración (factores inhibidores de la migración), por lo tanto aumentan el número local de linfocitos. Los macrófagos resultan activados por la exposición a endotoxinas y producen FNT, IL-1 y otras citocinas. La IL-1 de los macrófagos activa los linfocitos pulmonares e incrementa sus receptores de IL-2. Recíprocamente, IL-2, causa que los linfocitos produzcan IFN-gamma y estimulen la actividad oxidativa de los macrófagos. Las plaquetas resultan secuestradas en el pulmón después de la administración de endotoxinas y pueden liberar mediadores. Aunque la depleción plaquetaria de los animales antes de la endotoxemia ha demostrado pocos efectos de protección. No resulta sorprendente que estas células liberen muchos mediadores diferentes en este proceso. Como también hemos expuestos la producción de oxidantes y proteasas también resulta incrementada por las endotoxinas.

Las endotoxinas activan el sistema del complemento tanto por la vía clásica como por la vía alternativa. La activación del complemento contribuye a los efectos biológicos de las endotoxinas. La infusión endovenosa de fragmentos de complemento o activadores del complemento como el factor del veneno de cobra, conduce a cambios similares a los encontrados al administrar endotoxinas, pero con un grado de severidad mucho menor. La activación del complemento resulta insuficiente para explicar la mayoría de los efectos biológicos de las endotoxinas.

Los productos de la lipoxigenasa, los productos de la cicloxigenasa, y el FAP pueden ser liberados por la infusión de endotoxinas. Ellos probablemente justifiquen la mayoría de las hipertensiones pulmonares tempranas. La concentración linfática pulmonar de leucotrienos y prostaglandinas se incrementa notablemente. Los compuestos específicos varían su concentración linfática en diferentes momentos. Los macrófagos alveolares constituyen una fuente para eicosanoides puesto que las endotoxinas incrementan la liberación de PGE₂, PGF₂ alfa y LTC₄ in vitro. La IL-1 de los macrófagos, probablemente induce la producción de FAP por las células endoteliales y otros tipos celulares. Los antagonistas de los receptores del factor activador plaquetario administrados antes de la

endotoxina, previenen muchos de los efectos dañinos de las endotoxinas, incluyendo hipotensión, pérdida de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, flujo extravascular de albúmina, agua y muerte. Como hemos analizado, el FAP incrementa la adhesión de los PMN a las células endoteliales. Los mediadores lipídicos pueden actuar sinérgicamente con las endotoxinas y causar algunos de sus efectos sostenidos.

Existen escasos estudios experimentales de las endotoxinas en humanos. Estudios recientes en humanos normales han demostrado que las endotoxinas disminuyen la resistencia vascular sistémica. Y aumentan la frecuencia y el índice cardiaco. Después de una sobrecarga de volumen la función ventricular izquierda disminuye. Además, las endotoxinas activan el sistema fibrinolítico en humanos. En la primera hora se incrementa la cantidad de plasminógeno antigénico y funcional. Además, la cantidad de complejos plasmina-alfa 2 antiplasmina, se incrementa 7 veces en las primeras 3 horas.

Los antioxidantes pueden proteger o no contra algunas de las acciones deletéreas de las endotoxinas. La administración de DOS junto con las endotoxinas potencia el incremento de la permeabilidad vascular pulmonar. Presumiblemente, los iones hidroxilos se incrementan debido a la dismutación (dismutation) de superóxidos a H_2O_2 . Se ha demostrado que los antioxidantes previenen la acción de las endotoxinas sobre las células endoteliales in vitro.

Resumiendo, las endotoxinas activan una amplia gama de células y mediadores que contribuyen a sus efectos biológicos. Aunque los PMN resultan de suma importancia en el daño pulmonar, ellos sólo justifican algunos de los efectos de la enfermedad por endotoxinas. La mayoría de los efectos de las endotoxinas probablemente guarden relación con la producción de FNT e IL-1 por los macrófagos.

COMPLEJOS INMUNES.

Los complejos inmunes pueden producir daño pulmonar tanto en la región vascular como en el espacio aéreo. Por ejemplo, los anticuerpos locales producidos por los linfocitos locales pueden interactuar con antígenos ambientales inhalados y originar inmunocomplejos en el espacio alveolar y en el parénquima pulmonar. Alternativamente, los inmunocomplejos circulantes, pueden depositarse en el pulmón. Menos frecuentemente los anticuerpos contra las estructuras del pulmón normal como las proteínas de la membrana basal alveolar, pueden producir daño pulmonar.

Los inmunocomplejos intra-alveolares producen hemorragia aguda y alveolitis neutrofílica. Cuando el anticuerpo involucrado es IgE, el daño requiere de complemento y neutrófilos. Antígeno, anticuerpo y complemento se detectan en las paredes alveolares. Los inmunocomplejos activan los macrófagos alveolares y sistema del complemento, dando lugar a la generación de C5a, FNT-alfa; IL-1, FAP, y oxidantes. Estos mediadores y los inmunocomplejos, presumiblemente son capaces de liberar oxidantes y activar proteasas. El FNT resulta de suma importancia para el influjo de neutrófilos, posiblemente al incrementar las células endoteliales ELAM-1. Los niveles de FNT se encuentran aumentados en el líquido de lavado bronquial, y los anticuerpos anti-FNT, reducen la extensión del daño. Posiblemente al inhibir el influjo de PMNs. Los antagonistas del factor activador de plaquetas, reducen la injuria, pero no disminuyen el influjo de los polimorfonucleares. La extensión de la injuria puede disminuirse con el pretratamiento con antioxidantes, incluyendo catalasas, DOS, depuradores de radicales hidroxilos, y quelantes de hierro. Esto refuerza la participación de los oxidantes en el daño pulmonar. Los oxidantes también pueden generar factores quimiotácticos para neutrófilos, y por tanto amplificar la injuria. Aunque el daño de este inmunocomplejo IgG, es dependiente de los PMN, cuando el número de los polimorfo nucleares disminuye en más del 90%, sólo se produce daño de escasa magnitud. Los macrófagos y otras células también generan oxidantes después de la exposición a inmunocomplejos.

Cuando los anticuerpos IgA son sustituidos por IgG, la injuria resulta independiente de los PMN y menos dependiente del complemento. La razón para la independencia de los neutrófilos en este modelo de daño por IgA, se debe, probablemente a la falta de influjo de PMN. Aunque realmente se desconoce si los anticuerpos IgA, juegan un role significativo en las enfermedades pulmonares humanas asociadas con la formación de complejos inmunes.

Los inmunocomplejos circulantes se depositan en el pulmón cuando hay aumento de la permeabilidad vascular. Por lo tanto, cuando los complejos inmunes se acompañan de liberación de histamina, FAP u otros mediadores como en la anafilaxia, su depósito aumenta. En modelos experimentales de enfermedad aguda del suero, se produce una inflamación aguda en las arterias de mediano calibre acompañado de proliferación del endotelio y la media. Aunque la inflamación no se extienda dentro del parénquima pulmonar. En contraste, la enfermedad del suero crónica, produce engrosamiento de la membrana basal capilar y causa fibrosis intersticial junto con depósito de fibrina alveolar e inflamación. En estos modelos se

produce incremento secundario de otros mediadores debido a que resulta imposible escribir los cambios observados al efecto de los inmunocomplejos solamente.

Los inmunocomplejos se encuentran frecuentemente en el pulmón en otras enfermedades como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Goodpasture, la granulomatosis de Wegener, el granuloma eosinófilo, la fibrosis pulmonar idiopática, el pulmón reumático, el asma crónica, la neumonitis por hipersensibilidad y otras enfermedades vasculares del colágeno, asma crónica, malignidad y algunas enfermedades infecciosas. Por ejemplo, en el LES, pueden encontrarse depósitos de DNA, anti-DNA y C3. Las membranas basales en los pacientes lúpicos pueden encontrarse engrosadas, así como en las glomerulonefritis por inmunocomplejo. La neumonitis hemorrágica que ocurre en algunos pacientes con lupus recuerda el modelo experimental de daño alveolar por inmunocomplejos. Aunque los inmunocomplejos no siempre se presentan en los pulmones de pacientes con LES.

En resumen; se cree que los inmunocomplejos producen injuria pulmonar a través de la generación de mediadores secundarios, activación de células inflamatorias y liberación de oxidantes y proteasas, esto resulta presuntivo y no existen pruebas directas de su role en las enfermedades pulmonares hasta el presente.

COMPLEMENTO.

La activación del complemento tanto dentro del pulmón, como dentro de la circulación se asocia a daño pulmonar. Los fragmentos de C5 resultan potentes quimiotaxinas y activadores de neutrófilos. Los fragmentos de C3, pueden estimular la agregación de neutrófilos y plaquetas. En la vía clásica, los complejos antígeno-anticuerpo activan el complejo enzimático C142 para dividir C3. En la vía alternativa el factor B es activado y estabilizado como una convertasa y divide C3. En ambas vías Ceb divide C5 y junto a un un complejo ataque de la membrana terminal puede producir lisis celular.

La activación intravascular del complemento ocurre en muchas enfermedades clínicas. Los modelos experimentales han utilizado la infusión de C5a, activador plasmático zymosan y factor del veneno de cobra, un activador de la vía alternativa del complemento. Con cada uno de ellos se produce una rápida activación y agregación de PMNs con atrapamiento en la microvasculatura pulmonar. El daño celular depende del

complemento, los neutrófilos y los oxidantes. Los cambios en el endotelio pueden conducir a otros eventos adversos como el incremento de las metástasis tumorales.

Catalasas, depuradores de radicales hidroxilos, alopurinol, deferoxamina, e inhibidores de la liberación de histamina (cromolín), protegen contra el daño pulmonar debido a la activación intravascular del complemento. El C5a generado por la activación del complemento puede estimular la liberación de histamina. La histamina puede estimular la actividad de la OX de las células endoteliales y generar más oxidantes. C5a también es capaz de incrementar directamente la conversión de xantina deshidrogenasa a OX. Los agentes protectivos reducen el daño pulmonar de la peroxidación lipídica, pero su supresión no inhibe el influjo de neutrófilos dentro del pulmón. Los inhibidores de la lipoxigenasa y la tromboxano sintetasa protegen de forma parcial contra el daño pulmonar, en un mayor grado que los inhibidores de la cicloxigenasa.

Otros investigadores han encontrado que aunque la activación del complemento causa adherencia de los PMN al endotelio capilar e influjo de neutrófilos dentro del pulmón, un segundo estímulo adicional es necesario para producir el daño pulmonar e hipoxemia. En combinación con la activación del complemento, periodos cortos de hipoxemia resultan suficientes para incrementar la permeabilidad pulmonar a la albúmina. Mientras, se desconoce si la quimiotaxis de los PMN ocurre por la sola acción de los fragmentos de complemento, o resulta secundaria a la liberación de productos de los macrófagos.

Datos experimentales con el uso de agentes protectivos han demostrado que el mayor daño se produce por la activación de fragmentos de complemento sobre células activas en mayor grado que por la acción directa de la cascada del complemento. Mientras se desconoce si el complejo terminal de ataque sobre la membrana (C5b-9) es capaz de dañar directamente las células pulmonares. Estos complejos se encuentran en los septus alveolares de ratas con daño por complejos inmunes con IgA e in vitro pueden causar activación de los polimorfonucleares.

Mediadores lipídicos.

La fosfatidilcolina de las membranas celulares es metabolizada a ácido araquidónico tanto por la fosfolipasa A₂ (PLA₂), como por la fosfolipasa C. Recíprocamente, el ácido araquidónico es metabolizado tanto por la lipoxigenasa como por la cicloxigenasa para generar una amplia serie de complejos biológicamente activos. El mecanismo celular de síntesis,

liberación, y metabolismo de los productos de la lipoxigenasa y la cicloxigenasa, resulta complejo y en el capítulo específico es revisado en detalles con el subtítulo de Eicosanoides.

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (FAP).

En 1971, Henson demostró la existencia de un factor soluble derivado de los leucocitos que podía ocasionar agregación de las plaquetas. Benveniste y colaboradores confirmaron estas investigaciones y denominaron la sustancia Factor Activador de Plaquetas (FAP); con este nombre ha sido ampliamente reconocido a pesar de las otras múltiples acciones de este compuesto.

El FAP representa una familia de fosfolípidos, porque el grupo alquil de la posición 1, puede variar de tamaño de 12 a 18 átomos de carbono. En neutrófilos humanos, el FAP consiste en una mezcla de éteres de 16 a 18 átomos de carbono.

Al igual que los eicosanoides, el FAP no se almacena en las células, pero el mismo resulta sintetizado en respuesta a muy diversos estímulos. El precursor del FAP es el 1-O-alkil-2-acil-glicerofosfocolina, un líquido que se encuentra en altas concentraciones en las membranas de muchos tipos de células. El FAP se sintetiza a partir de este sustrato en dos pasos. El primero involucra la acción de la fosfolipasa A_2 , con la formación de 1-O-alkil-liso-glicerofosfocolina (liso-FAP), y un ácido graso libre (usualmente araquidonato). En un segundo paso, liso-FAP es acetilado por la acetil coenzima A en una reacción catalizada por la liso-FAP acetil transferasa, este compuesto representa el paso final de la cadena. La síntesis de FAP resulta estimulada durante la reacción antígeno-anticuerpo y por una variedad de agentes incluyendo péptidos quimiotácticos, trombina, colágeno y otros autacoides, el FAP también puede estimular su propia formación. Tanto la fosfolipasa como la acetil-transferasa son enzimas dependientes de calcio.

La inactivación del FAP también ocurre en dos pasos. De forma inicial el grupo acetil del FAP resulta removido por la acción de la FAP acetilhidrolasa para formar liso-FAP, esta enzima se encuentra tanto en la célula como en el plasma. Posteriormente liso-FAP es convertido a 1-O-alkil-2-acil-glicerofosfocolina por una acetil-transferasa. Este último paso resulta inhibido por el calcio iónico.

Muchos tipos celulares son capaces de sintetizar FAP, incluyendo plaquetas, PMN, monocitos, mastocitos, eosinófilos, células mesangiales renales, hepatocitos, fibroblastos, células medulares y células endoteliales vasculares y macrófagos alveolares. En última instancia la estimulación de la síntesis de FAP resulta en la liberación de FAP y liso FAP desde la célula. Aunque en algunas células (como en las células endoteliales) el FAP no es liberado y aparentemente ejerce sus efectos de forma intracelular.

Propiedades farmacológicas del FAP:

1. Sistema cardiovascular: el FAP es un potente vasodilatador; cuando se administra por vía IV disminuye la resistencia vascular periférica y la presión sanguínea sistémica. Sus efectos sobre la circulación coronaria resultan una mezcla de sus efectos locales y sistémicos. El FAP también resulta un potente vasoconstrictor de la vasculatura pulmonar. El FAP incrementa la permeabilidad vascular y potencia el movimiento de líquido fuera de la vasculatura. El incremento de la permeabilidad se debe a la contracción de las células endoteliales venulares, la acción del FAP resulta 1000 más potente que la histamina o la bradikinina.
2. Plaquetas: el FAP resulta un potente estimulador de la agregación plaquetaria in vitro además de liberar TxA_2 y los gránulos contenidos en las plaquetas. El FAP no funciona como un mediador independiente de la agregación plaquetaria, pero contribuye a la formación del trombo de forma análoga al TxA_2 y el ADP.
3. Leucocitos: FAP estimula la agregación de los leucocitos PMNs, la liberación de leucotrienos y enzimas lisosomales y la generación de superóxido. De forma similar el FAP estimula la agregación de los monocitos y la degranulación de los eosinófilos. Es además un factor quimiotáctico para eosinófilos, neutrófilos y monocitos. También estimula la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales y su diapédesis.
4. Músculo liso: provoca la contracción del músculo liso gastrointestinal, uterino y pulmonar. Las evidencias sugieren que otros autacoides (LTC_4 , TxA_2) median los efectos del FAP. También producen aumento de la secreción de mucus, y aumenta la permeabilidad de la microcirculación pulmonar, provocando su acumulación en tráquea y bronquios.
5. Estómago: además de provocar contracción del músculo liso gástrico, el FAP es el más potente agente ulcerógeno conocido. Cuando se

administra de forma IV, produce erosión de la mucosa gástrica que se extiende dentro de la submucosa.

6. Riñones: disminuye el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular, el volumen urinario y la excreción de sodio.
7. Inflamación y respuesta alérgica: el FAP elaborado por los leucocitos y mastocitos, ejerce efectos proinflamatorios. La inyección intradérmica de FAP duplica mucho de los signos y síntomas de la inflamación incluyendo incremento de la permeabilidad vascular, hiperalgesia, edema e infiltración de neutrófilos. Cuando se inhala, provoca intensa broncoconstricción, estimula la acumulación de eosinófilos en el pulmón, y causa edema traqueal, bronquial y estimula la secreción de mucus. Los efectos de los FAP-antagonistas resultan más bien limitados. Aunque ellos revierten la broncoconstricción en el shock anafiláctico y mejoran la supervivencia, el impacto de los FAP antagonistas en modelos animales de asma e inflamación ha sido poco alentador. De forma similar, en pacientes asmáticos los FAP antagonistas inhiben de forma parcial la broncoconstricción inducida por la exposición a antígenos, pero no modifican la broncoconstricción inducida por metacolina, ejercicio o inhalación de aire frío.

FAP posee un amplio rango de efectos sobre la célula a concentraciones muy bajas. Puede activar a los PMNs para que respondan más agresivamente a otros estímulos. Es además un potente activador de los eosinófilos, lo cual sugiere que puede jugar un rol protagónico en la patogénia del asma y otras enfermedades alérgicas. En muchos lechos vasculares el FAP induce constricción del músculo liso y en los pulmones produce tanto broncoconstricción como vasoconstricción. Además, el FAP estimula la formación de edema, posibilitando secundariamente la liberación de otros mediadores inflamatorios como leucotrienos. Los antagonistas del FAP disminuyen la respuesta inflamatoria en muchos modelos experimentales de enfermedades pulmonares, lo cual sugiere que el FAP juega un importante papel para las células inflamatorias. Por ejemplo, los antagonistas del FAP reducen el incremento de la reactividad de las vías aéreas observados en modelos experimentales de enfermedades alérgicas e inflamatorias de las vías aéreas. La infusión de FAP estimula muchos de los efectos de la endotoxemia, shock, agregación plaquetaria y edema. Se desconoce como la endotoxemia estimula la liberación de FAP o como el FAP y el FNT se inducen unos a otros.

Resumiendo, se considera que el FAP es un mediador importante en muchas enfermedades inflamatorias y alérgicas. Aunque sus funciones precisas en relación con otros mediadores resultan desconocidas.

Leucotrienos.

Los leucotrienos han sido intensamente estudiados, pero muchas preguntas acerca de su generación, efectos celulares y papel fisiológica permanecen sin respuestas.

Estos metabolitos del ácido araquidónico se forman por la acción de la 5-lipoxigenasa la cual produce ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (HPETE), el cual es desdoblado a ácido 5-hidroxeicosatetraenoico (HETE) o LTA 4 por la acción de la LTA sintetasa.

En forma subsecuente LTA 4 puede generar bajo la acción enzimática de la LTA hidrolasa LTB 4 o seguir la formación secuencial de leucotrienos sulfopéptidos como aparece en el esquema. Muchos factores regulan que leucotrieno específico es generado por los diferentes tipos celulares. Los neutrófilos generan mucho más LTB 4 que LTC.

Disfunción del surfactante.

En muchas enfermedades inflamatorias del pulmón, la pérdida del surfactante es la causa de la disminución de la tensión superficial. Esto ha sido bien documentado en pacientes con ARDS, donde se producen las siguientes alteraciones en la composición de fosfolípidos del surfactante:

1. Disminución de fosfatidilcolina.
2. Disminución de fosfatidilglicerol.
3. Disminución de la apoproteína A y B (SP-A y SP-B).

En pacientes con ADRS y edema hemorrágico, los glóbulos rojos y la fibrina se unen al surfactante e inactivan sus propiedades de reducir la tensión superficial. Alteraciones similares han sido detectadas en daños pulmonares incluyendo radiaciones, hiperoxia y ácido oleico.

La deficiencia de surfactante ha estimulado el interés por la terapéutica de remplazo en diferentes tipos de injuria pulmonar. Para conseguirlo, deben encontrarse formas de reproducir la función de SP-A; SP-B Y SP-C además de promover un adecuado balance de los fosfolípidos. Las apoproteínas hidrofílicas SP-A y SP-D probablemente desempeñen importantes funciones en las defensas del huésped contra las infecciones debido a que estimulan la acción fagocítica de los macrófagos alveolares. Además, SP-A, trabaja en conjunto con las apoproteínas hidrófobas SP-B y SP-C para

estimular la dispersión del surfactante. Las apoproteínas surfactantes B y C resultan críticas para la rápida dispersión de la película de surfactante secretado. Este sistema está altamente regulado, debido a que SP-A disminuye la secreción lipídica de surfactante y SP-B y SP-C promueven la recaptación de fosfolípidos surfactantes desde el espacio alveolar. Estos lípidos pueden ser reusados mediante su re-empacamiento en cuerpos lamelares y secreción. La forma en que el surfactante exógeno puede actuar sobre el surfactante endógeno no está bien definida. Los resultados preliminares de la terapéutica de remplazo en pacientes con ARDS sugieren que resulta muy beneficioso desde el punto de vista funcional y que disminuyen la mortalidad pero, la relación costo beneficio dista mucho de ser esperanzadora. Las anomalías de surfactantes pueden ser de interés en otros procesos patológicos incluyendo fibrosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, neumonía por *Pneumocystis carinii* y la exposición a gases oxidantes.

CONCLUSIONES.

Se han producido considerables avances en el entendimiento de los mediadores potenciales y las células que juegan un rol protagónico en las diferentes formas de daño celular. Esta plétora de información constituye una espada de doble filo. Muchos han sido los objetivos potenciales para las intervenciones terapéuticas. El aumento de los conocimientos sobre cada uno de los numerosos componentes potenciales y la complejidad de sus interacciones hace menos probable que una simple solución “mágica” pueda resolver el problema. Aunque los experimentos *in vitro* resultan extremadamente útiles para definir los mecanismos y efectos de la injuria celular, ello no permite extrapolar los resultados al humano. Estas determinaciones requieren de estudios combinados sobre sustancias inhibitoras en animales y en humanos; estudios genéticos en animales y modelos *in vitro* más sofisticados. Posiblemente el éxito del tratamiento de la injuria pulmonar dependa del uso combinado de múltiples drogas designadas para actuar sobre muchos puntos de la patogénesis del daño.

EL SÍNDROME SÉPTICO.

DEFINICIÓN.

La respuesta del huésped frente a microorganismos invasores comprende una rápida y compleja amplificación de señales (signal) y respuestas que se expanden más allá de los tejidos invadidos. Fiebre o hipotermia; taquipnea y taquicardia, frecuentemente son el preludio del comienzo de la sepsis y el comienzo de la respuesta inflamatoria sistémica. Cuando los mecanismos de control contrarregulatorio son eliminados, los microorganismos frecuentemente pasan del tejido inflamado al torrente circulatorio, la homeostasis fracasa y puede producirse fracaso de órganos. De continuar el fracaso en el control contrarregulatorio se produce el shock séptico, caracterizado por hipotensión y disfunción orgánica. En sus estadios iniciales el control de la sepsis resulta posible, pero una vez establecido el shock y la disfunción de órganos la mortalidad aumenta significativamente a pesar de los tratamientos agresivos.

Definiciones más utilizadas para describir las diferentes condiciones de los pacientes sépticos.

1. Bacteriemia (fungemia): presencia de bacterias (hongos) en la sangre, los hemocultivos resultan generalmente positivos.
2. Infección: invasión de tejidos del huésped, normalmente estériles por microorganismos.
3. Septicemia: enfermedad sistémica causada por la difusión de microorganismos o sus toxinas al torrente circulatorio.
4. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS): se diagnostica cuando al menos dos de las siguientes cuatro condiciones se encuentran presentes
 - ? Temperatura oral mayor de 38⁰C o menor de 36⁰C.
 - ? Frecuencia respiratoria mayor de 20/min o PaCO₂ menor de 32 mmHg.
 - ? Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minutos.
 - ? Conteo de leucocitos mayor de 12,000 o menor de 4,000 por mm³.
5. Sepsis: SIRS con supuesta o demostrada etiología microbiana.
6. Sepsis severa (similar a síndrome séptico): sepsis con uno o más de los siguientes signos:
 - ? Disfunción orgánica.
 - ? Hipoperfusión de órganos.
 - ? Hipotensión.

- ? Acidosis láctica.
 - ? Alteraciones agudas del status mental.
 - ? Oliguria
 - ? Distress respiratorio del adulto.
7. Hipotensión inducida por sepsis: Presión sistólica menor de 90 mmHg, o reducción de 40 mmHg por debajo de sus valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión.
 8. Shock séptico: sepsis con hipotensión refractaria a la resucitación con volumen más disfunción orgánica y anormalidades de la perfusión enumeradas para la sepsis severa.
 9. Síndrome de Disfunción Múltiple de Organos (MODS): disfunción de más de un órgano, con necesidad de medidas de soporte para mantener la homeostasis.

Estas definiciones corresponden a la Medicine Consensus Conference, 1992. American College of Chest Physicians/Societt of Critical Care.

Otras definiciones del síndrome séptico.
(Emergency Medicine March 1997).

I. SEPSIS.

Respuesta sistémica a la infección con presencia de 2 o más de los siguientes hallazgos:

- ? Temperatura > 38 o < 36 grados centígrados.
- ? Taquicardia.
- ? Taquipnea.
- ? Leucocitosis $> 12,000 \text{ mm}^2$.
- ? Leucopenia $< 4,000 \text{ mm}^2$.

II. SEPSIS SEVERA.

Sepsis con uno o más de los siguientes hallazgos:

- ? Disfunción de órganos.
- ? Hipoperfusión con acidosis láctica, oliguria y alteraciones sensoriales.
- ? Hipotensión.

III. SHOCK SEPTICO.

Hipotensión inducida por sepsis a pesar de la adecuada reposición de volumen:

- ? Presión sistólica menor de 90 mm Hg.
- ? Reducción de la TA por de bajo de 40 mm Hg de los valores basales.
- ? Anormal perfusión de órganos.

IV. FALLA MULTORGANICA:

? Presencia de dos o más disfunciones orgánicas en un paciente con sepsis severa.

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), como ha sido recientemente definido puede tener etiología infecciosa y no infecciosa.

La sepsis puede ser una respuesta para diferentes clases de organismos. La invasión microbiana del torrente circulatorio, no es esencial para el desarrollo de sepsis, la diseminación local o sistémica de moléculas microbianas señalizadoras o las toxinas bacterianas, también puede provocar esta respuesta. Los hemocultivos resultan positivos para hongos o bacterias en el 20 al 40 % de los casos de sepsis severa, y en el 40 al 70% de los pacientes en shock séptico. Las bacterias se asilan en el 75 al 85% de los hemocultivos positivos, el resto puede estar constituido por hongos o infecciones polimicrobianas (mixta). En los pacientes en los cuales los hemocultivos resultan negativos el diagnóstico puede establecerse por cultivo o examen microscópico de material infectado extraído del sitio de la lesión. Con frecuencia resulta imposible establecer el agente infeccioso.

EPIDEMIOLOGÍA.

La sepsis es un factor contribuyente en más de 100,000 muertes por año en los Estados Unidos. La incidencia anual oscila entre 300,000 a 500,000 casos. Aproximadamente las dos terceras partes ocurren en pacientes hospitalizados por otras causas. Dentro de los factores que predisponen a bacteriemias por Gram negativos, se encuentran la diabetes mellitus, las enfermedades linfoproliferativas, la cirrosis hepática, los procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, las quemaduras, y el tratamiento con drogas que producen neutropenia. Los factores de riesgos para infecciones por organismos Gram-positivos incluyen, cateterizaciones vasculares, la presencia de dispositivos mecánicos intravasculares o epiteliales, las quemaduras y la drogadicción. Las fungemias, ocurren con mayor frecuencia en pacientes neutropénicos o inmunosuprimidos, frecuentemente después del uso de antibióticos de amplio espectro. El incremento de la incidencia de sepsis en USA se relaciona con el aumento de la población de la tercera edad, el incremento de la longevidad en pacientes con enfermedades crónicas, y el aumento de la incidencia de pacientes con SIDA. El aumento del uso de agentes antimicrobianos, glucocorticoides, dispositivos mecánicos intravasculares, y la ventilación mecánica juegan un importante role.

FISIOPATOLOGÍA.

La respuesta séptica se produce cuando los microorganismos se diseminan desde el tracto gastrointestinal o la piel hacia los tejidos contagiados. La infección tisular localizada también puede conducir a bacteriemia y fungemia. De forma alternativa, los microorganismos pueden ser introducidos directamente en el torrente circulatorio, como por ejemplo; vía catéter intravenoso. En una minoría de casos, no puede ser puesto en evidencia el sitio de la infección primaria. En general, la respuesta séptica ocurre cuando los microorganismos invasores han sobrepasado las defensas innatas y adquiridas del huésped. Factores del huésped que permiten el crecimiento bacteriano como, deficiencia de anticuerpos, factores del complemento o inmunidad mediada por células, resultan críticos.

Bacterias Gram negativas.

La pared celular de las bacterias Gram negativas es una estructura compleja que contiene alguno de los antígenos más importantes en la fisiopatogenia de la sepsis. La pared externa que es una propiedad única de las bacterias Gram negativas, es externa a la membrana citoplasmática y está separada de la misma por láminas de peptidoglicano y el espacio periplásmico. La membrana externa es una estructura de doble capa con relativamente poco fosfolípidos y alto contenido en proteínas, y lipopolisacáridos. La porción lipídica del lipopolisacárido, se encuentra atascada a la membrana y el polisacárido se proyecta hacia fuera y forma la superficie celular. Esta porción externa del polisacárido, constituye el antígeno O que es un componente repetitivo oligosacárido de las cadenas laterales. El antígeno O varía entre las diferentes cepas y especies de bacterias Gram negativas, en las cuales varía su composición química. El resultado de esta diferencia en reactividad inmunológica, es la base para establecer los diferentes serotipos entre las bacterias Gram negativas. Ciertos serotipos O son causa epidemiológica más probable de infección, aunque son necesarios otros factores que determinan la virulencia de la cubierta (como la adhesina), para la producción de la infección.

El núcleo de la pared celular de muchas bacterias Gram negativas aerobias, es una estructura lipoidal acetilada de disacáridos glucosamina (lipoidal acylated glucosamine disaccharide), conocida como lípido A. Este compuesto exhibe todas las características inflamatorias y hemodinámicas asociadas con las endotoxinas. La infusión experimental de endotoxinas en humanos y animales de experimentación reproduce todos los efectos

hemodinámicos y patofisiológicos asociados con la sepsis a Gram negativos y es un estímulo suficiente para iniciar la cascada de mediadores inflamatorios descritos en el síndrome séptico. Aunque todas las bacterias Gram negativas requieren de algún lipopolisacárido para su supervivencia, las bacterias Gram negativas anaerobias como *Bacteroides fragilis* carecen de lípido A, esto quizás explique porque la sepsis es menos común cuando solo este microorganismo anaerobio se encuentra involucrado.

Muchas bacterias Gram negativas poseen una cápsula externa de polisacáridos, en la parte exterior de la membrana, la función primaria de esta cápsula es inhibir la fagocitosis por parte de las células blancas del huésped. La composición de polisacáridos de la cápsula la hace altamente hidrofílica resultando más difícil para la superficie hidrófoba de las células del huésped realizar la fagocitosis. Para evitar la fagocitosis las bacterias probablemente invadan los tejidos del huésped y causen infección. Algunas proteínas de la cápsula (antígeno K), resultan débilmente inmunogénica y contribuyen a la virulencia bacteriana. El mejor estudiado es el antígeno K1 de la *Escherichia coli*, que ha sido asociada con meningitis neonatal, bacteriemias e infecciones del tracto urinario. Las cepas de *Escherichia coli* K1 positivas, inhibe la muerte celular mediada por complemento, lo que contribuye sin dudas a la mayor virulencia de estos gérmenes. El antígeno H, se ha descrito en los flagelos de muchas bacterias Gram negativas, los anticuerpos anti-H, inmovilizan las bacterias y disminuyen su virulencia.

Entre otros factores que determinan la virulencia de las bacterias Gram negativas tenemos las adhesinas. Las adhesinas son subunidades de proteínas semejantes a la lectina en el extremo de las fimbrias (también conocidos como pilis) de las bacterias. Las fimbrias, estructuralmente semejan pelos que irradian desde la superficie; fueron inicialmente caracterizadas por su capacidad de unirse a los receptores glicolipídicos de las células uroepiteliales y los glóbulos rojos. Las fimbrias P de la *E. coli* se relacionan fuertemente con la colonización e infección del tracto urinario.

Diversas toxinas se asocian con las bacterias Gram negativas. Las cepas de *Escherichia coli* que poseen en su membrana exterior hemolisinas resultan mucho más virulentas. Al menos se reconocen dos tipos de hemolisinas, hemolisinas alfa (que pueden ser excretadas) y hemolisinas beta (que permanecen unidas a la membrana). Las hemolisinas resultan citotóxicas para glóbulos rojos, linfocitos y neutrófilos. Algunas cepas de *E. coli* también producen enterotoxinas. El efecto primario de estas sustancias es actuar sobre las células de la mucosa del intestino delgado y producir diarreas acuosas profusas.

Contribuyen a la virulencia de las bacterias Gram negativas compuestos quelados de hierro o siderophores. Las bacterias dependen en gran medida del hierro para su crecimiento. Se ha demostrado experimentalmente que el inóculo bacteriano (número de bacterias), necesario para producir letalidad

se reduce significativamente cuando se inyectan *E. coli* junto con hierro. Las bacterias poseen un sistema evolucionado de captura del hierro que involucra compuesto excretor quelante de hierro, son capaces además de captar este compuesto mediante un proceso mediado por receptores específicos y degradarlo y obtener mediante este proceso hierro libre. Estas cepas que son más capaces de excretar los siderophores presentan ventajas selectivas sobre otras cepas. Como ha quedado demostrado, la lisis de los eritrocitos por las hemolisinas es otro mecanismo por el cual las bacterias obtienen hierro para su crecimiento.

Bacterias Gram positivas y otros microorganismos.

Las bacterias Gram positivas carecen de lípido A, pero provocan un síndrome séptico clínicamente indistinguible a las bacterias Gram negativas. La pared bacteriana de los organismos Gram positivos es más gruesa que la de otras bacterias, razón por la cual retiene el colorante. Este engrosamiento es el resultado de múltiples capas de peptidoglicano, y comprende más de la tercera parte de la masa celular. El peptidoglicano es un heteropolímero compuesto por unidades repetitivas de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico. Enlaces covalentes unen otros compuestos a las moléculas de peptidoglicanos como ácido teicoico, polisacáridos capsulares y otros polisacáridos y proteínas específicos de especie. Además, moléculas de ácido lipoteicoico se encuentran incrustadas en la membrana celular debajo de la capa de peptidoglicano.

Considerable variabilidad estructural de la pared celular puede ser encontrada dentro y entre las diferentes especies de organismos Gram positivos y la composición de la pared puede hasta cambiar durante los procesos de maduración celular. Esta gran variabilidad estructural ha hecho que sea muy difícil determinar cual de los componentes de la pared celular son los responsables de liberar los mediadores inflamatorios. Sin embargo, es bien conocido que tanto los peptidoglicanos, como el ácido teicoico pueden activar la vía alternativa del complemento. Los peptidoglicanos de los *Staphylococcus* inducen agregación plaquetaria y coagulación intravascular diseminada. Además, los componentes de la pared celular de una gran variedad de organismos Gram-positivos, estimulan los monocitos humanos a producir IL-1. Por otra parte no se ha podido encontrar el efecto de estos productos sobre la liberación de FNT-alfa, que se sabe se encuentra muy elevado en la sepsis por Gram-positivos. El porcentaje de pacientes sépticos con FNT-alfa mensurable y la magnitud de los niveles plasmáticos son comparables tanto en la sepsis por Gram positivos como en la sepsis por Gram negativos.

Las toxinas asociadas con organismos Gram positivos también están involucradas en la fisiopatología de la sepsis. En el síndrome de shock tóxico, la toxina tipo 1 (TSST-1), resulta un inductor potente de IL-1 y liberación de FNT-alfa por los monocitos. La toxina alfa del *Staphylococcus aureus* estimula a los monocitos humanos a liberar IL-1, y alterar la función plaquetaria en forma tal que predispone a la coagulación intravascular diseminada. Las enterotoxinas del *S. aureus* B y C1, y la exotoxina A (pirógeno de los *Streptococcus*) inducen la liberación de FNT-alfa por los monocitos. La estreptolisina O, activa la vía clásica del complemento y un número grande de otras toxinas son capaces de metabolizar el ácido araquidónico por vía de la lipoxigenasa o la ciclooxigenasa. Muchas de estas toxinas también incrementan la permeabilidad de membrana, permitiendo un rápido influjo transmembrana de calcio y otras moléculas.

Las enterotoxinas y las TSST-1, de los *Staphylococcus*; las exotoxinas de los *Streptococcus*; las enterotoxinas de *Clostridium perfringens* y un número de otros antígenos y toxinas de una variedad de bacterias y virus se clasifican como “superantígenos”. Los superantígenos son potentes estimulantes de la proliferación de linfocitos T, ellos se unen directamente a las moléculas de los antígenos de histocompatibilidad mayores de clase II, para formar complejos que luego se atascan a receptores específicos de los linfocitos T (región V beta). Aunque el efecto inicial es estimular la proliferación de linfocitos T, la estimulación continua conduce a pérdida de la capacidad de respuesta y muerte celular.

Los hongos poseen una rígida pared celular, compuesta de quitina y polisacáridos. El interior de la pared celular es la membrana citoplasmática compuesta principalmente por esteroides. Solamente un hongo (patógeno humano), *Cryptococcus neoformans*, posee una cápsula de polisacáridos alrededor de la pared celular. Aunque la inyección de hongos en animales de experimentación provoca la aparición de fiebre, los productos específicos que causan la liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios no han sido identificados. No se ha demostrado en vivo la producción de exotoxinas por hongos.

Moléculas señalizadoras.

Los animales reconocen ciertas moléculas bacterianas como signos de invasión por microorganismos. Los lipopolisacáridos (LPS; endotoxinas), son las moléculas señalizadoras de las bacterias Gram negativos más potentes y mejor estudiadas. Una proteína plasmática (PRS-binding protein, o LPB), transfiere los LPS hacia receptores CD14 en la superficie de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Esta interacción actúa como

gatillo y dispara rápidamente la producción y liberación de mediadores, como el factor de necrosis tumoral, que amplifican y transmiten las señales de los lipopolisacáridos hacia otras moléculas. Los receptores CD 14 soluble, también se une a los PLS en el plasma, y transfiere a las células endoteliales vasculares, con carencia de receptores CD14 en la superficie celular. El peptidoglicano y el ácido lipoteicoico de las bacterias Gram positivas, ciertos polisacáridos, enzimas extracelulares, y toxinas, reproducen respuestas en los animales que resultan similares a las producidas por los LPS. Se sabe poco sobre las bases moleculares y la potencia estimuladora de estos compuestos. Aunque algunos de ellos también necesitan unirse a superficies celulares o CD14 soluble antes de activar las células. Por tanto CD14 puede considerarse un receptor que facilita la respuesta a muchas señales microbianas. Otro mecanismo inmune innato que facilita el reconocimiento de las moléculas microbianas, incluye el complemento, (principalmente la vía alternativa), y la proteína C reactiva

Respuestas del huésped.

La respuesta séptica comprende complejas interacciones entre moléculas señalizadoras bacterianas, leucocitos, mediadores humorales y endotelio vascular. Estas interacciones aparecen detalladas en los capítulos de inmunomodulación.

Citokinas.

Las citokinas inflamatorias, tienen la función de amplificar y diversificar las respuestas del huésped. Estas proteínas pueden ejercer efectos endocrinos, paracrinos y autocrinos. El FNT-alfa estimula a los leucocitos y las células endoteliales a liberar más citokinas y mayores cantidades del propio FNT, los cuales se expresan a través de las moléculas de adhesión de superficie celular e incrementan el metabolismo del ácido araquidónico. Los niveles en sangre de FNT, se encuentran muy elevados en la mayor parte de los pacientes con sepsis. Además, la infusión endovenosa de FNT, reproduce muchas de las características anormales de la sepsis, incluyendo fiebre, taquicardia, taquipnea, leucocitosis, mialgias, y somnolencia. En animales, grandes cantidades de FNT, inducen shock, coagulación intravascular diseminada y muerte. Los antagonistas específicos del FNT, pueden abortar la respuesta séptica y prevenir la muerte de animales de experimentación expuestos a la acción de las endotoxinas.

Aunque el FNT es el mediador central, es sólo uno de las múltiples citokinas que contribuyen al proceso séptico. La IL-1, por ejemplo, exhibe

muchas de las actividades del FNT y aparentemente desempeña un role muy significativo en la amplificación de la respuesta séptica. La IL-1, el interferón gamma, IL-8 y otras citokinas, interactúan sinérgicamente unas con otras y con mediadores adicionales. Además muchos mediadores como el FNT y la IL-1, pueden estimular su propia intensidad de síntesis, por un mecanismo de feedback positivo. Con el progreso de la cascada séptica, la mezcla de citokinas y otros mediadores resulta muy compleja: niveles en sangre de una mezcla de más de 30 moléculas pro y antiinflamatoria han sido identificadas en el shock séptico. En modelos animales, la respuesta séptica puede interrumpirse con intervenciones tempranas que neutralicen uno o más de estos componentes, estas observaciones testifican, la importancia de la interacción de los diferentes mediadores.

Factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa).

De todas las citokinas identificadas en la patogenia de la sepsis y el SIRS, el FNT-alfa, el mediador simple más importante y constituye el centro de las interpretaciones sobre el síndrome. Posee efectos sobre el corazón, pulmones, sistema nervioso central, hígado, intestino, pulmones y médula ósea. Los niveles de FNT-alfa se elevan minutos después del contacto con endotoxinas u otros inductores. Las grandes quemaduras, la pancreatitis, los traumas, y la isquemia de los tejidos incrementan los niveles de FNT-alfa, presumiblemente como resultado del incremento de la permeabilidad vascular originada por la inflamación del endotelio.

Las siguientes evidencias justifican por que se considera al FNT-alfa, la piedra angular en la sepsis y el SIRS:

1. Los ratones que genéticamente no responden a la acción de las endotoxinas, son incapaces de producir FNT-alfa murino.
2. La infusión de muy bajas dosis de endotoxinas en voluntarios humanos, (4 ng/Kg), produce altos niveles de FNT alfa, pero no produce niveles mensurables de IL-1 y FNT gamma.
3. La administración de FNT-alfa recombinante purificado a humanos y animales de experimentación, reproduce las alteraciones clínicas, de laboratorio e histopatológicas asociadas con la sepsis a Gram-negativos.
4. La administración de anticuerpos anti FNT-alfa previa a la administración de endotoxinas produce una mayor supervivencia en los animales de experimentación y provoca una disminución de la severidad del SIRS en primates bacteriémicos.

El FNT-alfa, posee importantes funciones independientemente de la sepsis. Este polipéptido fue por primera vez identificado por sus efectos oncolíticos sobre los tumores sólidos y por su role en la caquexia. Niveles bajos de FNT-alfa, resultan muy importantes para una homeostasis

fisiológica incluyendo el ritmo circadiano de la temperatura corporal, el sueño y el apetito. Su función en la sepsis no está totalmente determinada. Cuando se administra sólo, resulta insuficiente para producir letalidad en modelos animales, pero resulta altamente letal cuando se administra con productos bacterianos o bacterias enteras. Cuando se infunde junto con IL-2, o IFN-gamma, el FNT-alfa rápidamente conduce a letalidad en animales, acción que no realiza ningún otro producto individualmente. Por otro lado el FNT-alfa es necesario para la cura de la infección por *Listeria monocytogenes* un patógeno intracelular. Además, la pentoxifilina y los inhibidores del FNT-alfa, interfieren con la acción “asesina” de los macrófagos sobre complejos de *Mycobacterium avium*. Por lo tanto los efectos del FNT-alfa, resultan pleiotrópicos y en ocasiones paradójicos. En bajas dosis sirve para activar los sistemas de defensa del huésped y en altas dosis produce letalidad.

Mediadores derivados de los fosfolípidos.

El ácido araquidónico, liberado de las membranas fosfolípicas por la fosfolipasa A2, resulta convertido por la acción de la cicloxigenasa en prostaglandinas y tromboxanos. La prostaglandina E2 y la prostaciclina, causan vasodilatación periférica, mientras que el tromboxano A2, produce vasoconstricción y agregación de las plaquetas. Los leucotrienos resultan mediadores potentes en la isquemia y el shock, aunque el hecho de la reacción a las endotoxinas en ratones normales con carencia de genes para la 5-lipoxigenasa, pone el role de los leucotrienos en la respuesta séptica. Otro importante mediador derivado de los fosfolípidos, es el Factor Activador Plaquetario FAP (o-alkil-2-acetil-sn-glicero-3 fosfocolina), el FAP resulta un estimulante potente de la agregación y degranulación de los neutrófilos, estimula la agregación de las plaquetas y puede producir daño tisular.

Factores de la coagulación.

El depósito intravascular de fibrina, las microtrombosis la CID, resultan características importantes de la respuesta séptica. Inicialmente el FNT, estimula la coagulación intravascular, al inducir la expresión de factor tisular en los monocitos de la sangre. Cuando el factor se expresa en los monocitos, estos se unen al factor VIIa y forman complejos activos, que pueden convertir los factores X y IX en sus formas enzimáticas activas. Como resultado la esta activación de ambas vías de la coagulación, se produce la generación de fibrina. La coagulación también resulta favorecida por la disfunción de la proteína C-proteína S de la vía

inhibitoria, mientras que la fibrinólisis se previene por el incremento de los niveles plasmáticos del inhibidor 1 del activador del plasminógeno. Por tanto se produce una gran tendencia para el depósito intravascular de fibrina, trombosis y sangramientos. Durante la sepsis también ocurre activación de los factores de contacto pero este mecanismo contribuye más al desarrollo de hipotensión que a la CID.

Las alteraciones de la coagulación en el SIRS, dependen tanto de la activación de la vía intrínseca, como la vía extrínseca de la coagulación por endotoxinas, FNT-alfa o IL-6. La secuencia precisa de tales eventos no ha sido bien dilucidada. Aunque quizás el evento inicial sea la activación de la vía extrínseca, estudios in vitro han demostrado que el factor XII (un factor de la vía intrínseca), puede ser activado directamente por una infusión de endotoxinas. Las evidencias que avalan el role primario de la vía intrínseca fueron suministradas por Young y se basan en las siguientes observaciones:

1. La administración de endotoxinas seguida de FNT-alfa en voluntarios humanos, provoca una generación de trombina mediada por el factor X, mientras que no de otros marcadores específicos de la vía intrínseca.
2. El FNT-alfa induce in vivo, la expresión de factor tisular (un factor de la vía intrínseca) en los monocitos.
3. Estudios in vivo en niños con meningococcemia han demostrado niveles elevados de factor tisular en los monocitos circulantes.
4. El bloqueo de la vía extrínseca con anticuerpos monoclonales, contra el factor tisular o el factor VII, seguido de la infusión de endotoxinas, bloquea completamente la conversión de trombina y fibrinógeno a fibrina. Por otra parte, el bloqueo de la vía intrínseca reduce la hipotensión letal producida por *Escherichia coli*. Por tanto el sistema intrínseco probablemente juegue algún role en la sepsis, posiblemente mediado, a través de la generación de hipotensión inducida por Kininas (bradikinina).

El sistema fibrinolítico también se activa tempranamente en el curso de la sepsis debido a la acción de las endotoxinas, FNT-alfa o IL-1 como ponen en evidencia la aparición en el suero de proteínas fibrinolíticas y productos de degradación del fibrinógeno. La activación del sistema fibrinolítico, aparentemente es independiente de la activación del sistema de la coagulación. Es muy probable que futuros estudios demuestren que muchas otras citokinas junto con el FNT-alfa, contribuyan a las coagulopatías que se presentan en la sepsis y el SIRS.

Complemento.

C5a y otros productos de la activación del complemento estimulan las reacciones de los neutrófilos como quimiotaxis, agregación, degranulación, y producción de radicales de oxígeno. Cuando se administra a animales, C5a, induce hipotensión, vasoconstricción pulmonar, neutropenia, trasudación vascular debido en parte al daño endotelial.

ACTIVACIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR.

Células endoteliales.

Su importancia deriva de:

- 1) Una vez activada por FNT alfa o IL 1, producen mediadores primarios y secundarios: Citokinas, FNT alfa, IL 8, IL 1, GM-CSF, leucotrienos, prostaglandinas y factores de la coagulación.
- 2) Son objeto directo de la acción de los mediadores de la inflamación.
- 3) Inducen adhesión leucocitaria a sus membranas a través de receptores específicos denominados moléculas de adhesión que interactúan con las integrinas de la superficie leucocitaria constituyendo complejos estables.
- 4) Activan las plaquetas y la cascada de la coagulación.

Muchos tejidos resultan dañados por la sepsis. El mecanismo subyacente, es la injuria difusa del endotelio vascular, con extravasación de líquido y formación de microtrombosis que disminuyen la utilización de oxígenos y otros substratos en los tejidos afectos. Los mediadores derivados de los leucocitos y los trombos de fibrina-leucocito-plaqueta, contribuyen al daño tisular, pero el endotelio vascular por sí mismo juega un role protagónico. El FNT induce a las células del endotelio vascular a liberar citokinas, moléculas procoagulantes, FAP, factor relajante derivado del endotelio (óxido nítrico), y otros mediadores. Además, las moléculas de acción celular, estimulan la adhesión de los leucocitos a las células endoteliales. Por un lado, estas células atraen fagocitos al sitio de la infección y activan su arsenal antibacteriano, por otro, estimulan la permeabilidad vascular, la formación de trombosis microvasculares, CID e hipotensión. Además, la integridad de la pared capsular resulta dañada por las enzimas liberadas por los neutrófilos (tales como elastasas) y los metabolitos tóxicos de oxígenos con producción de microhemorragias locales. El bloqueo de la adhesión de los leucocitos a la superficie de las células endoteliales como ocurre cuando se aplican anticuerpos monoclonales contra las moléculas de adhesión

intracelular 1, puede prevenir la necrosis del tejido en respuesta a la administración de endotoxinas.

OXIDO NITRICO:

Producido a partir de la L-Arginina por una enzima constitutiva, presente entre otras células en el endotelio vascular. Esta enzima produce pequeñas cantidades de óxido nítrico de forma continua induciendo vasodilatación y antiagregación plaquetaria (de forma sinérgica con las prostaciclina). Su liberación es estimulada por la acetilcolina, bradiquinina e histamina.

El FNT e IL 1 inducen en células endoteliales y del SMF una nueva enzima cuya actividad depende de la disponibilidad del sustrato L-arginina.

El ON procedente de la enzima reductora produce pérdida del tono vascular y de la reactividad vascular a los agentes vasoconstrictores, disminución de la actividad miocárdica y posee propiedades citotóxicas, bactericidas, y disminuye la actividad mitocondrial, interviene en la producción de radicales libres y lesiona el DNA.

SHOCK SÉPTICO.

La mayoría de las evidencias implican al óxido nítrico, producido por la óxido nítrico sintetasa inducible (NOSi), como un importante mediador en el shock séptico. Otras moléculas que inducen hipotensión son endorfinas, bradikinas, FAP y prostaciclina. Los agentes que inhiben la síntesis o la acción de cada uno de estos mediadores han logrado prevenir o revertir el shock endotóxico en animales.

Mecanismos de control.

Mientras que la LBP plasmática estimula la respuesta inflamatoria, al facilitar la interacción de los LPS con los CD14 de superficie celular de los monocitos, LBP y CD14 soluble también pueden prevenir la señalización de los LPS al transferir moléculas de LPS dentro de partículas de lipoproteínas plasmáticas. La concentración plasmática relativa de LPS, LBP, CD14 y lipoproteínas, puede determinar la intensidad de señalización de los LPS (LPS signal intensity). Los mecanismos que controlan la respuesta inflamatoria resultan complejos, y pobremente entendidos. Los glucocorticoides inhiben la síntesis de citocinas por los monocitos, y cuando se administran junto o poco después del estímulo inflamatorio, pueden proteger a los animales de experimentación en el shock séptico. El incremento de los niveles de cortisol en la respuesta inflamatoria temprana,

probablemente realice la misma función. También pueden contribuir algunos antagonistas de las citokinas. Los niveles en sangre de los antagonistas de los receptores de IL-1, frecuentemente exceden los niveles de IL-1 circulante, y este exceso inhibe la unión de IL-1 a sus receptores. El Factor Transformante de Crecimiento-beta y la IL-10, también inhiben la respuesta inducida por los LPS en los monocitos humanos in vitro y previenen las muertes por endotoxemia en animales. Los niveles tisulares y en sangre de prostaglandina E₂, TGF-beta, hormona estimulante de los melanocitos, cortisol, antagonistas de los receptores de IL-1, receptores solubles de FNT e IL-10 se incrementan durante la respuesta séptica y estas moléculas probablemente actúan en conjunto para disminuir su intensidad. Verdaderamente, los leucocitos sanguíneos de pacientes con sepsis severa resultan poco activos a la acción de agonistas como los LPS. En realidad la concentración plasmática de muchas de estas moléculas antiinflamatorias resultan muy elevadas en pacientes en shock séptico, indicando que son incapaces de controlar la respuesta inflamatoria cuando esta es severa.

Manifestaciones clínicas.

La respuesta inflamatoria sistémica frecuentemente se intensifica con el tiempo, pasando de formas moderadas (sepsis), a formas extremadamente severas (shock séptico). El rango de este incremento resulta diferente de paciente a paciente, y existen fuertes variaciones individuales en estas manifestaciones. Por ejemplo, algunos pacientes sépticos, pueden presentar temperatura normal o hipotermia. La ausencia de fiebre es más común en neonatos, ancianos, pacientes con enfermedades crónicas y alcohólicos.

La respuesta inicial del sistema cardiovascular frente a la sepsis grave es una caída dramática de la resistencia vascular sistémica por debajo de 400 dinas/sec/cm, e hipotensión. La caída de la presión arterial ha sido relacionada con la activación de la cascada del complemento, la liberación de prostaciclina y la presencia de factor de necrosis tumoral e interleukina-1. El incremento de los niveles de óxido nítrico, se correlaciona inversamente con la resistencia vascular periférica en los pacientes en shock séptico. Como consecuencia de la caída de la post-carga, el gasto cardiaco se incrementa. De forma contrastante, la resistencia pulmonar frecuentemente se incrementa, y se acompaña de hipertensión pulmonar.

La hiperventilación resulta con frecuencia un signo temprano, junto con desorientación, confusión, y otras manifestaciones de encefalopatía. Esto es más evidente en pacientes ancianos o con daño encefálico previo. Los signos neurológicos focales, resultan poco comunes, aunque los defectos focales preexistentes pueden hacerse más evidentes.

Es muy difícil diferenciar cuando los estados de letargia, confusión, y agitación resultan secundarios a desbalances metabólicos o hipoxia y cuando se deben a una infección primaria del sistema nervioso central. Estudios en animales sugieren que las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos juegan un importante rol en las alteraciones del status mental.

La hipotensión y la CID predisponen a la acrocianosis, y la necrosis isquémica de los tejidos periféricos, de forma más común en los dedos. Pueden presentarse celulitis, pústulas, bullas y lesiones hemorrágicas, cuando los hongos o bacterias hematógenas penetran la piel y los tejidos laxos. Las endotoxinas bacterianas también pueden dispersarse por vía hematogena, provocando reacciones cutáneas difusas. En ocasiones las lesiones de la piel resultan sugestivas de un patógeno determinado. Cuando la sepsis se acompaña de petequias cutáneas o púrpura (con bordes bien demarcados), debe pensarse en infecciones por *Neisseria meningitidis* y menos frecuentemente *Haemophilus influenzae*. El ectima gangrenoso es una lesión cutánea que resulta de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* o *Aeromonas hidrófila* en pacientes neutropénicos. Se describe como una lesión bullosa rodeada de edema con un centro hemorrágico y necrótico. La eritrodermia generalizada en un paciente séptico, sugiere el síndrome de shock tóxico por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*.

La sepsis generalmente se acompaña de leucocitos con desviación izquierda. No obstante, la neutropenia es característica en gran número de infecciones, especialmente aquellas ocasionadas por patógenos intracelulares como la fiebre tifoidea y la brucelosis. Puede existir una marcada neutropenia en pacientes con sepsis fulminantes, niños, ancianos o pacientes crónicamente enfermos.

Puede presentarse anemia, especialmente hemolítica del tipo microangiopática asociada a coagulación intravascular diseminada. Otro indicador de sepsis severa puede ser una caída del hierro sérico del 50% en los primeros días de la sepsis.

La CID se presenta más frecuentemente asociada con sepsis por Gram negativos. En ocasiones se presenta trombocitopenia aislada.

Ya en el año 1950 se señaló la posibilidad de que las bacterias u otras toxinas del TGI jugaran un importante papel en la mortalidad por shock traumático y hemorrágico. Fine postuló que existía un factor bacteriano en el shock traumático.

Durante 15 años esto se olvidó, pero de nuevo han surgido inquietudes ante la presencia de verdaderos cuadros de sepsis sin que aparezca el foco infeccioso ni aún en la necropsia.

El daño de la mucosa intestinal isquémica puede ser originado por la disminución de la resistencia de la mucosa a los efectos autodigestivos del contenido luminal. Este daño de la mucosa puede ser atenuado y en

ocasiones prevenido al inhibir las enzimas proteolíticas con Trasylol intraluminal. La albúmina y el carbón también previenen el daño de la mucosa al unirse a las sustancias activas dentro de la luz intestinal.

Investigaciones más recientes han demostrado que los efectos deletéreos de los radicales de oxígeno libre están relacionadas con la reperfusión del intestino isquémico, estos radicales son altamente citotóxicos y actúan sobre las membranas celulares incrementando su permeabilidad y destruyendo la integridad de la barrera mucosa intestinal. La enzima xantina oxidasa es la principal fuente de radicales de oxígeno libre y su acción es bloqueada por el alopurinol.

Los cambios histológicos en el intestino isquémico aparecen entre los 5 a 10 minutos de la oclusión intestinal total, en la parte más superficial de la mucosa. La magnitud total del daño depende del grado y duración de la isquemia.

Las endotoxinas son productos de las bacterias muertas, patógenas o no (lipopolisacáridos de pared celular). El hígado y sus células de Kupffer son el primer órgano expuesto a la acción de las endotoxinas, produciendo la disfunción hepática característica de la sepsis.

La colecistitis acalculosa descrita en los pacientes críticamente enfermos se relaciona directamente con la presencia de shock y la endotoxemia.

Las manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas, e íleo pueden ser indicadores de gastroenteritis. Las úlceras de stress pueden producir sangramiento digestivo alto. También puede presentarse íctero colestático con niveles elevados de bilirrubina conjugada, y fosfatasa alcalina. En la mayoría de los casos su causa es una disfunción canalicular o hepatocelular y los resultados de las pruebas de funcionamiento hepático retornan a valores normales al controlarse los signos de sepsis. La hipotensión prolongada puede producir daño hepático agudo o necrosis intestinal.

La ictericia colestásica es común y puede preceder a la bacteriemia. Pueden desarrollarse úlceras gastroduodenales de stress dentro de las primeras 24 horas de la infección, aunque los sangramientos son infrecuentes. Las manifestaciones renales de la sepsis varían desde la proteinuria hasta la insuficiencia renal aguda asociada a necrosis tubular. El daño renal muchas veces se asocia con hipotensión, hipovolemia, administración de aminoglucósidos y pigmenturia.

Los niveles de lactato sérico aumentan tempranamente, en parte debido al aumento de la glicolisis con insuficiencia en el aclaramiento de los lactatos y piruvatos resultantes por hígado y riñones hipoperfundidos. Cuando se profundiza la hipotensión, los tejidos hipóxicos, generan más ácido láctico contribuyendo a la acidosis metabólica. Con frecuencia, la glucemia se incrementa principalmente en pacientes diabéticos, aunque la gluconeogénesis insuficiente y la excesiva liberación de insulina en

ocasiones producen hipoglicemia. Las citokinas liberadas durante la fase de respuesta aguda, inhiben la síntesis de albúmina y transferrina (transthyretin) y estimulan la producción de proteína C reactiva, LBP, fibrinógeno, y componentes del complemento. El catabolismo de las proteínas se acelera de forma usual.

La acidosis láctica es un excelente marcador de la severidad de la insuficiencia de perfusión y el déficit de aporte de oxígeno a los tejidos. Los niveles mayores de ácido láctico se asocian con una mayor mortalidad. La acidosis láctica ocurre en la sepsis a pesar del estado de circulación hiperdinámica, posiblemente por alteraciones metabólicas primarias, tales como disfunción mitocondrial o por anormalidades distributivas regionales del lecho esplácnico o la microcirculación. Todos los datos clínicos disponibles sugieren que el metabolismo del oxígeno de los tejidos se limita significativamente durante la hipoperfusión de las fases tempranas del shock séptico.

COMPLICACIONES MAYORES.

Complicaciones cardiopulmonares.

En 1994, The American-European Consensus Conference propuso los siguientes criterios para definir el Distress Respiratorio:

1. Relación PaO_2/FiO_2 menor de 200.
2. Infiltración alveolar difusa en ausencia de cardiomegalia u otros signos de insuficiencia cardiaca.
3. Presión capilar pulmonar en cuña menor de 18 mm Hg.

El shock séptico se acompaña de una mortalidad del 50%, pero cuando el ARDS se presenta la mortalidad oscila entre el 80-90%.

El desbalance ventilación-perfusión, produce una caída en la presión arterial de oxígeno pO_2 , muy temprano en el inicio de la sepsis. Debido a un incremento en la permeabilidad capilar alveolar, se produce un incremento en el contenido de agua pulmonar, con disminución de la compliance pulmonar, e interferencia con el intercambio de oxígeno. Progresivamente se presentan, infiltrados pulmonares difusos, disminución mayor de la compliance pulmonar, e hipoxemia arterial, (frecuentemente refractaria a la administración de oxígeno suplementario, indicado la existencia de shunt de derecha a izquierda), características distintivas del distress respiratorio del adulto ARDS o “pulmón de shock”. El ARDS, se desarrolla en el 20 al 50% de los pacientes con sepsis, siendo la sepsis la

causa principal de este síndrome. La insuficiencia de los músculos respiratorios, puede exacerbar la hipoxemia y la hipercapnia. Una presión capilar pulmonar en cuña Pw elevada, (mayor de 18 mmHg), sugiere sobrecarga de volumen o insuficiencia cardiaca más que ARDS. Las neumonías causadas por ciertos virus y el *Pneumocystis Carinii*, resultan clínicamente indistinguibles del ARDS.

El Shock séptico, es una consecuencia de la caída severa de la resistencia vascular sistémica, una mal distribución generalizada del flujo sanguíneo, e hipovolemia funcional que se debe, al menos en parte, a extravasación capilar difusa del contenido intravascular. Otros factores que pueden disminuir el volumen intravascular efectivo incluyen la deshidratación por enfermedades precedentes o el aumento de las pérdidas insensibles, vómitos, diarreas y poliuria. El mantenimiento de un gasto cardiaco elevado, y la disminución de las resistencias vasculares sistémicas, distinguen el shock séptico del shock cardiogénico, obstructivo extracardiaco e hipovolémico. Otros factores que pueden producir semejantes alteraciones hemodinámicas, incluyen la anafilaxia, beriberi, cirrosis hepática y sobredosis de nitroprusiato o narcóticos.

CARACTERISTICAS HEMODINAMICAS DEL SHOCK SEPTICO.

	<i>HEMODINAMIA DE LA SEPSIS</i>		
	Fase previa.	Fase temprana.	Fase tardía.
Presión arterial.	Normal o baja.	Baja.	Muy baja.
Resistencia sistémica.	Baja.	Muy baja.	Variable.
Gasto cardiaco.	Muy elevado	Elevado.	Variable.
Respuesta al volumen.	+++	+	-
Respuesta catecolaminas.	++	+	-
Metabolismo ácido-básico.	AR	AR o AM.	AM

AR: alcalosis respiratoria. AM: acidosis metabólica.

La depresión de la función miocárdica, manifestada como un incremento de la presión diastólica final y el volumen sistólico ventricular, con una disminución subsecuente del volumen de eyección, se desarrolla en las primeras 24 horas en los pacientes con sepsis avanzada. El gasto cardiaco se mantiene a pesar de la caída en la presión de eyección, porque la

dilatación ventricular permite un volumen normal de choque, en pacientes que sobreviven, la función del miocardio retorna a lo normal en pocos días. Mientras la disfunción del miocardio, contribuye a la hipotensión, la hipotensión refractaria se debe a resistencias vasculares sistémicas bajas, y la muerte se produce en shock refractario, e insuficiencia múltiple de órganos, más que por insuficiencia del músculo cardíaco per se.

Complicaciones renales.

Con frecuencia se presenta oliguria, azoemia, proteinuria, y cilindruria inespecífica. Algunos pacientes presentan poliuria inapropiada, que se exagera en presencia de hiperglicemia. La mayor parte de las insuficiencias renales agudas se deben a necrosis tubular aguda inducida por hipotensión, o daño capilar, aunque algunos pacientes desarrollan glomerulonefritis, necrosis cortical renal, o nefritis intersticial. El daño renal producido por drogas puede agravar el cuadro clínico, particularmente en pacientes hipotensos que reciben aminoglucósidos.

Coagulación.

Aunque se presenta trombocitopenia en el 10 al 30% de los pacientes, el mecanismo subyacente permanece oscuro. El conteo de plaquetas generalmente es muy bajo y en pacientes con CID esta disminución de las plaquetas refleja daño endotelial difuso.

Complicaciones neurológicas.

Con frecuencia se produce la “polineuropatía del crítico”, la misma es el resultado del catabolismo proteico, las drogas utilizadas con actividad sobre la unión neuromuscular (relajantes, aminoglucósidos, etc), la ventilación mecánica, y la parálisis muscular. Generalmente es una polineuropatía simétrica, motora y distal. El diagnóstico se confirma mediante estudios electrofisiológicos. Esta entidad debe diferenciarse del síndrome de Guillan-Barré, de los disturbios metabólicos y de la actividad de las toxinas sobre el sistema nervioso periférico.

Hallazgos de laboratorio.

En la sepsis temprana, se presenta leucocitosis con desviación izquierda, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, y proteinuria. También es frecuente

encontrar leucopenia, sobre todo en individuos mal nutridos o con enfermedades crónicas. Los PMN pueden contener gránulos tóxicos (los cuales se cree, representan gránulos lisosomales prominentes), cuerpos de Dohle o vacuolas citoplasmáticas. Cuando la respuesta séptica se hace más severa, la trombocitopenia se hace más intensa (frecuentemente con prolongación del tiempo de trombina, disminución del fibrinógeno, y la presencia de dímeros D sugestivos de CID), la azoemia y la hiperbilirrubinemia aumentan al igual que los niveles de aminotransferasa. La hemólisis activa sugiere bacteriemia por clostridium, malaria, reacción a drogas o CID. En pacientes con CID se presentan además cambios microangiopáticos en la lámina periférica.

Durante la sepsis temprana, la hiperventilación induce alcalosis respiratoria, con el desarrollo de fatiga muscular y acumulación de lactatos, típicamente se presenta acidosis metabólica con anión gap aumentado. En la gasometría arterial, aparece hipoxemia, inicialmente reversible con la administración de oxígeno suplementario, pero luego se hace refractaria (con el decusar del síndrome) a la administración de oxígeno al 100%, reflejando la existencia de ARDS y la presencia de un alto por ciento de Shunt pulmonar de derecha a izquierda. Las radiografías de tórax pueden mostrar evidencias de neumonías subyacentes, sobrecarga de volumen, o infiltrados difusos propios del ARDS. En el EKG se detecta taquicardia sinusal y alteraciones inespecíficas del segmento ST y onda T.

La mayoría de los pacientes con sepsis desarrollan hiperglicemia. Las infecciones severas precipitan la cetoacidosis diabética, que puede exacerbar la hipotensión. Raramente se presenta hipoglicemia. Los niveles de albúmina sérica, inicialmente en valores normales, disminuyen con el desarrollo de la sepsis. Los niveles séricos de lípidos usualmente se encuentran elevados.

Diagnóstico.

No existen pruebas diagnósticas específicas. Los hallazgos más prominentes en pacientes con infecciones probadas o supuesta incluyen fiebre o hipotermia, taquipnea, taquicardia, leucocitosis o leucopenia, alteraciones agudas del status mental, trombocitopenia e hipotensión. Sin embargo, la respuesta séptica puede ser muy variable, en un estudio a gran escala el 36% de los pacientes sépticos presentó temperatura normal, el 40 % frecuencia respiratoria normal, el 10% pulso radial normal y el 36% presentó un conteo de leucocitos normales. Además, la respuesta sistémica de otros pacientes no infectados, puede ser similar en sus características a la de los pacientes sépticos. Dentro de las etiologías no infecciosas del SRIS se encuentran; la pancreatitis, las quemaduras, los traumas, la

insuficiencia renal, el embolismo pulmonar, la anafilaxia y el abuso de drogas.

El diagnóstico etiológico definitivo requiere del aislamiento del microorganismo de la sangre o del tejido infectado. Al menos dos muestras de sangre (10 ml), deben tomarse de diferentes sitios de venopunturas para cultivos. Debido a que las bacterias Gram negativas típicamente presentan un bajo grado de crecimiento (menos de 10 microorganismos por ml de sangre), se hace necesario múltiples cultivos o periodos prolongados de incubación. El *Staphylococcus aureus*, crece mucho más fácilmente, y se detecta, generalmente dentro de las primeras 48 horas. En muchos casos los hemocultivos se presentan persistentemente negativos, esta situación, puede reflejar: uso de antibióticos previos, la presencia o crecimiento de contaminantes, o la ausencia de invasión bacteriana de la sangre. En estas situaciones coloraciones y cultivos de material procedente del sitio primario de la infección, o de lesiones cutáneas infectadas puede ayudar a establecer el diagnóstico etiológico. La piel y las mucosas deben examinarse de forma cuidadosa y repetida en busca de lesiones que pueden ayudar a establecer el diagnóstico etiológico. En bacteriemias fulminantes, como ocurre en la sepsis por *Pneumococcus* en pacientes esplenectomizados, o en la meningococemia fulminante, los microorganismos frecuentemente resultan visibles en tinciones directas de la sangre periférica.

La detección de endotoxinas en sangre y niveles de IL-6, se correlacionan bien con un pobre pronóstico, pero estas técnicas no han sido bien estandarizadas y presentan valor práctico muy limitado.

La sepsis puede matar rápidamente, su manejo exitoso, requiere de medidas urgentes para tratar la infección local, proveer soporte hemodinámico, ventilatorio y eliminar los organismos ofensores.

Tratamiento.

Agentes antimicrobianos.

El tratamiento antimicrobiano debe iniciarse tan pronto se hayan tomado las muestras para estudios microbiológicos. La elección del tratamiento inicial se basa en el conocimiento de los patógenos potenciales, en el tipo y lugar de la infección. También deben tenerse en cuenta, el conocimiento sobre la susceptibilidad de los patógenos potenciales aislados en el hospital y la comunidad. Si el paciente se encuentra grave, debe iniciarse la administración de antibióticos de amplio espectro, bactericidas, a dosis máximas y por vía intravenosa, en caso de insuficiencia renal se reajustará la dosis.

Cuando se reciban los resultados de los cultivos indicados, el tratamiento puede ser simplificado y en ocasiones sólo es necesario un único agente antimicrobiano para el tratamiento de un patógeno conocido. La duración del tratamiento depende del lugar de la infección, la posibilidad de drenaje quirúrgico, enfermedad subyacente y la susceptibilidad de la bacteria aislada.

TRATAMIENTO EMPÍRICO PARA LA SEPSIS GRAVE DE ORIGEN DESCONOCIDO.

NEONATOS	Enterobacterias. Listeria. Estreptococos Grupo B. Enterococcus.	Ampicillin + Cefotaxime. ó Gentamicina + Nafcillin.
NIÑOS	Pneumococcus. H. influenzae. Meningococcus. S. aureus.	Cefotaxime ó Ceftriaxone Con o sin Nafcillin.
ADULTOS		
Adquirida en la comunidad.	Enterobacterias. S. aureus. Estreptococo.	Ceftriaxone + Aminoglucósidos.
Drogadictos.	S. aureus. Organismos Gram-negativos Enterococcus.	Penicilina + Gentamicina + Nafcillin.
Inmunocomprometidos y Neutropénicos. (cualquier edad).	Organismos Gram-negativos. P. aeruginosa. S. aureus. S. epidermidis.	Ceftazidime + Aminoglucósido Con o sin Vancomicina. ó Piperacillin/tazobactam + Aminoglucósido + Imipenem ó Meropenem.

RECOMENDACIONES EMPÍRICAS PARA LA SEPSIS DE ORIGEN CONOCIDO.

ORIGEN.	ORGANISMO PROBABLE.	RECOMENDACIONES
Abdominal/pélvico.	Enterobacterias. Anaerobios. Enterococcus.	Ampicillin/sulbactam + Aminoglucósido ó Ampicillin + Metronidazol + Aminoglucósido ó Imipenem.
Urinario.	Enterobacterias. Enterococcus.	Ampicillin + Aminoglucósido ó III generación de cefalosporinas + Aminoglucósido ó Quinolona.
Rash petequiral / niños.	Meningococcus. H. influenzae.	Cefotaxime o ceftriaxone.
Rash petequiral /adultos.	Meningococcus Bacilos Gram-negativos.	III generación de cefalosporinas + Aminoglucósido. (Ceftazidime si se sospecha Pseudomona).

Dosis recomendadas en pacientes con función renal normal.

Nafcillin o Oxacillin (2 g q4h).

Ceftriaxone (1-2 g q12h).

Ticarcillin-clavulónico (3.1 g q4-6h).

Piperacillin-tazobactam (3.75 g q4-6h).

Gentamicina o tobramicina (5 mg/kg q24h).

Imipenem-cilastatina (0.5 g q6h).

Meropenem (1g q8h).

Ampicillin (30 mg/kg q4h).

Metronidazol (500 mg q8h).

Ciprofloxacina (400 mg q12h).

Aztreonam (2 g q8h).

Cefotaxime (2 g q4h).

Ceftriaxone (2 g q12h).

Ceftazidime (2 g q8h)

Cefepime (2 g q12h).

Vancomicina (15 mg/kg q12h) y Ceftazidime sólo deben utilizarse si se sospecha *Staphylococcus*, si el paciente presenta dispositivos intravasculares infectados, si ha recibido profilaxis con quinolonas, o ha recibido tratamiento con quimioterapia que haya producido daño intenso sobre la mucosa y existe en el medio ambiente alta incidencia de *Staphylococcus* resistentes al Meticillin.

Remoción del origen de la infección.

Resulta esencial la remoción y el drenaje del sitio de la infección. La posibilidad de un sitio de infección oculto, obliga a exámenes cuidadosos a repetición. Los catéteres intravenosos deben de removerse y cultivar su punta e insertar los nuevos catéter en sitios diferentes. Los catéteres de drenaje y sondas también deben sustituirse, la posibilidad de sinusitis maxilar, frecuentemente producida por gérmenes Gram negativos intrahospitalarios, se tendrá en cuenta si el paciente ha sido sometido a intubación endotraqueal. En los pacientes neutropénicos, se examinará cuidadosamente las regiones de la piel sensibles y enrojecidas, particularmente en la región perianal. En pacientes con úlceras de decúbito sacras o isquiales, es importante excluir colecciones pélvicas y en tejidos blandos, siendo en ocasiones necesaria el examen por tomografía computada y la resonancia magnética. Si se sospecha que el sitio de la infección se encuentra en el tracto urinario, deben indicarse los estudios necesarios para excluir obstrucción uretral, abscesos perinéfricos y abscesos renales.

Tratamiento del deterioro hemodinámico y el shock.

Iniciar de inmediato el monitoreo hemodinámico invasivo.

Restitución de la volemia y soporte cardiovascular.

El tipo de fluido a administrar es aún muy discutido. Los proponentes de los coloides manifiestan que éstos restauran el volumen y la presión coloidosmótica con mayor rapidez y efectividad y por estas razones estarían más indicados cuando se desea incrementar urgentemente el transporte de oxígeno, si la hipovolemia y la hipotensión son inicialmente muy pronunciadas algunos prefieren iniciar el tratamiento con coloides o gelatinas. La cantidad de cristaloides que escapa al intersticio es del 70%, y la de los coloides es imprevisible y está en dependencia del daño microvascular.

Los proponentes de los cristaloides mantienen que estos pueden restituir la hemodinamia, que son más económicos, y que los coloides escapan también al intersticio (con el aumento de la permeabilidad cardiovascular). No se ha demostrado la superioridad de uno sobre el otro.

Los cristaloides tienen uso indiscutible cuando existe reducción del agua intracelular y los coloides cuando la hipovolemia es parte del shock y la restauración de la función hemodinámica es urgente. Se utiliza plasma fresco congelado cuando existen trastornos de la coagulación asociados y glóbulos cuando existe anemia y se desea incrementar el transporte de oxígeno.

Cuando la reposición energética de fluidos no logra restituir las presiones de llenado ventricular y persiste la hipoxia hística y la acidosis, es preciso elevar la presión de perfusión por medio de agentes inotrópicos y presores.

Utilizar dopamina si hipotensión con gasto cardiaco normal.

Utilizar dobutamina si hipotensión y bajo gasto cardiaco.

Utilizar noradrenalina si tras el uso de los anteriores agentes presores perdiste la hipotensión.

La dopamina a dosis entre 2.5-5 mcg/Kg/min, posee efecto sobre los receptores dopaminérgicos y beta e incrementa la diuresis, la natriuresis y la contractilidad miocárdica, con dosis moderadas entre 5-15 mcg/Kg/min, presenta además efectos alfa, y logra elevar la presión arterial media manteniendo los efectos dopaminérgicos e inotrópicos que podrían evitar el descenso del gasto cardiaco, y el aumento de la resistencia vascular periférica y la tensión arterial. Si fracasan las anteriores medidas para restaurar la hemodinamia se administra noradrenalina a razón de 0.05-1.5 mcg/Kg/min, y se disminuye la dopamina a dosis dopaminérgicas para mantener la estimulación renal.

Cuando coexisten hipotensión arterial y bajo gasto, el fármaco de elección es la dobutamina (5-20 mcg/Kg/min), por sus efectos predominantes sobre los receptores beta 1, la dobutamina carece de actividad sobre los receptores renales delta, por lo que también suele asociarse a dosis bajas de dopamina.

La dobutamina tiene menor efecto vasodilatador, cronotrópico, y arritmogénico que el isoproterenol y por eso ha sustituido a éste en la práctica diaria. El isoproterenol sólo estaría indicado, si se desea aumentar el gasto cardiaco en presencia de TA sistémica normal, bradicardia, broncoconstricción e hipertensión pulmonar. La dobutamina contribuye a mantener el gasto cardiaco ante la elevación de la resistencia vascular sistémica producida por la adrenalina y la noradrenalina.

Se ha demostrado que las endorfinas endógenas actúan sobre receptores opiáceos y deprimen la función cardiovascular reduciendo la TA y el GC. La naloxona, antagonista de los receptores opioides, contrarresta estos efectos en animales de experimentación. Las dosis deben ser elevadas porque la naloxona es un antagonista no selectivo de los receptores opiáceos. La naloxona estaría indicada en fases tempranas del shock, cuando los niveles de endorfinas son más elevados y en ausencia de acidosis e hipotermia ya que estas reducen los niveles de endorfinas. La naloxona se elimina por glucoronización hepática y renal por lo cual sus niveles aumentan en la insuficiencia de estos órganos

Soporte respiratorio.

Las demandas de oxígeno están aumentadas durante la sepsis, por lo cual su administración durante la sepsis es habitual, el uso de CPAP y PEEP, son medidas complementarias para mejorar la oxigenación.

Durante la sepsis el trabajo de los músculos respiratorios y su consumo de oxígeno están muy aumentados, siendo este un criterio de relajación y ventilación adicional, buscando disminuir las demandas metabólicas de la musculatura respiratoria

Prevención y tratamiento de la insuficiencia renal.

El riñón es un órgano clave en el pronóstico y tratamiento del síndrome séptico. La reposición enérgica de volumen y el uso de dopamina a dosis dopaminérgicas tiene entre otras funciones el objetivo de mantener una adecuada perfusión y protección renal. El uso de hemoderivados es potencialmente lesivo para el riñón, por lo cual se recomienda un uso racional de hemoderivados de la mayor compatibilidad posible. Se recomienda evitar el uso de antibióticos nefrotóxicos y de ser imprescindible su uso la dosis debe ajustarse según los niveles de filtración glomerular.

Tratamiento de la CID.

La coagulación intravascular diseminada es un síndrome clínico siempre secundario, y su mejor forma de prevención y tratamiento es el control del proceso séptico. La terapéutica de remplazo de las plaquetas y los factores de coagulación consumidos será establecida de inmediato tratando de mantener la supervivencia mientras los antibióticos logran el control de la infección, con tal finalidad se utilizan los concentrados de plaquetas, crioprecipitados y el plasma fresco congelado.

La heparina que teóricamente detiene el consumo de plaquetas y factores de la coagulación al impedir la microcoagulación durante la CID, tiene el riesgo de hacer más profusos los sangramientos. El uso de antifibrinolíticos está formalmente contraindicado.

Soporte nutricional.

Los requerimientos metabólicos de la sepsis graves están en el orden de las 60 kcal/Kg de peso por lo cual es necesario establecer dietas de alto contenido nutricional y calórico. Ningún preparado de alimentación parenteral, ha logrado ser superior a la alimentación oral correctamente establecida, que resulta más económica y previene el daño del intestino durante la sepsis. En ocasiones la presencia de sangramientos digestivos y la ausencia de tránsito intestinal, obligan a una alimentación parenteral total.

Como hemos visto, uno de los objetivos primarios del tratamiento es restituir una adecuada entrega de oxígeno y sustrato a los tejidos, la perfusión adecuada de los diferentes órganos resulta esencial. En los pacientes sépticos, resulta común la depleción intravascular de volumen efectivo y el manejo inicial de la hipotensión debe incluir la administración de líquidos intravenosos, como promedio de 1 a 2 litros de solución salina en la primera hora. Es obligatorio el monitoreo de la presión venosa central y la presión capilar pulmonar en cuña, sobre todo en pacientes con shock refractario o cuando se sospeche insuficiencia cardíaca o renal de base. Para evitar edema pulmonar se mantendrá la presión pulmonar en cuña en un rango entre 14 y 18 mmHg y la presión venosa central, entre 10 a 12 cm de agua. Debe administrarse una infusión continua de líquidos que garantice una diuresis superior a 30 ml/hora. Si es necesario, se administrará tratamiento con diuréticos y apoyo renal con dopamina a dosis delta (dosis dopaminérgica). En aproximadamente la tercera parte de los pacientes, la hipotensión responde a la resucitación con fluidos, un objetivo razonable es el mantenimiento de la presión arterial media mayor de 60

mmHg, la presión arterial sistólica mayor de 90 mmHg y un índice cardiaco superior a 4 l/min/mm². Si estos parámetros no se alcanzan con la administración generosa de volumen, esta indicada el tratamiento con fármacos vasopresores y agentes inotrópicos.

Es aconsejable descartar la posibilidad de insuficiencia adrenal, en pacientes con hipotensión refractaria, bacteriemia fulminante por *N* meningitidis, uso previo de esteroides, tuberculosis diseminada o pacientes con SIDA. La prueba de estimulación con cosintropina (1-24 ACTH) puede sugerir el diagnóstico de insuficiencia adrenal parcial o total. Debe administrarse hidrocortisona suplementaria a razón de 50 mg intravenosos cada 6 horas, mientras se espera por los resultados de las pruebas de estimulación suprarrenal.

La ventilación mecánica está indicada cuando se presenta hipoxemia progresiva, hipercapnia, deterioro neurológico o fatiga de los músculos pulmonares. Las transfusiones de glóbulos rojos están indicadas si las cifra de hemoglobina desciende por debajo de 10 g/dl. Se administra bicarbonato cuando se presenta acidosis metabólica severa (pH arterial menor de 7.2). En los pacientes con sepsis prolongadas el soporte nutricional precoz disminuye el impacto del autocanibalismo séptico y mejora el pronóstico.

Otras modalidades terapéuticas en investigación

A pesar del tratamiento agresivo, muchos pacientes sépticos mueren. En la actualidad se investiga de forma intensa con dos diferentes tipos de agentes:

1. Drogas que neutralizan las endotoxinas bacterianas y resultan útiles en los pacientes con infecciones por gérmenes Gram negativos.
2. Drogas que interfieran con uno o más mediadores proinflamatorios y por tanto resultarían útiles en todos los pacientes sépticos.

Agentes con actividad contra las endotoxinas.

La fracción de lípido A, presente en las bacterias Gram negativas, es el componente más nocivo de las endotoxinas. A pesar de los muchos esfuerzos para desarrollar drogas que se unan al lípido A y neutralicen las endotoxinas in vivo, los resultados han sido poco alentadores. En estudios a doble ciega, con placebo, dos anticuerpos monoclonales evaluados para prevenir la acción de las endotoxinas, han fracasado, alegándose para ello, que no se unían a los LPS con gran afinidad. Hasta la fecha, el agente más prometedor dentro de los evaluados, es la proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad (bactericidal permeability-increasing protein), una proteína humana neutrófila potente, que neutraliza la

toxicidad del lípido A, y puede resultar bactericida para muchos microorganismos. Otros compuestos en investigación, incluyen análogos no tóxicos del lípido A los cuales reducen las respuestas del huésped a las endotoxinas, un conjugado de polimixina B-dextrán, con capacidad para unirse y neutralizar a las endotoxinas y lipoproteínas, (como las lipoproteínas de alta densidad) en la circulación.

Otros ensayos terapéuticos.

Greenman y colaboradores demostraron que un breve curso de antiendotoxina E5 mejora la supervivencia en pacientes con sepsis graves por Gram-negativos y prevenía la aparición de la insuficiencia múltiple de órganos, cuando se aplica antes de la etapa de shock refractario (JAMA, vol. 266, p. 1097,1991). Sin embargo Wensel y colaboradores reportaron que la administración de antiendotoxina E5 no mejoró la supervivencia.

Análisis retrospectivos han demostrado una reducción del 22% en la mortalidad de pacientes tratados con agonistas de receptores de IL-1. Wherry en un estudio de fase III, utilizando anticuerpos anti-FNT, no encontró beneficios en pacientes con sepsis y shock, demostró además un beneficio dosis dependiente en pacientes sin hipotensión.

Desdichadamente, numerosos agentes que interfieren directa o indirectamente con la acción de los mediadores inflamatorios, no han logrado prevenir la muerte de los pacientes con sepsis severa. Dentro de las drogas que no han demostrado ser efectivas se encuentran: metilprednisolona, antagonistas de los receptores de IL-1 recombinante, receptores solubles para FNT-alfa obtenidos por ingeniería genética, anticuerpos monoclonales contra FNT-alfa. Debido, a que sin dudas, el FNT-alfa y la IL-1, juegan un papel importante en la defensa antimicrobiana del huésped, el antagonizar a estas citokinas puede ir en detrimento de los pacientes en algunos casos. En realidad, los estudios recientes sugieren, que muchas moléculas anti-inflamatorias, pueden estar presentes en altas concentraciones en el plasma de los pacientes en shock séptico. Identificar los regímenes de tratamiento beneficioso con drogas que neutralicen los efectos del FNT-alfa y la IL-1, puede resultar una tarea muy difícil. Otros compuestos evaluados en estudios recientes incluyen: antagonistas del FAP, antagonistas de la bradikinina e ibuprofeno. Otros agentes adicionales incluyen a la pentoxifilina, la hormona melanocito estimulante, ketoconazol, inhibidores de la óxido nítrico sintetasa, y proteínas anticoagulantes recombinantes.

Todas estas drogas han sido evaluadas en pacientes con sepsis severa o shock séptico, y ninguna investigación ha evaluado su capacidad para

prevenir la sepsis severa o el shock séptico en pacientes de alto riesgo o el valor de combinaciones terapéuticas de dos o más drogas.

Hasta la fecha no ha sido convincentemente demostrada la efectividad de los siguientes medicamentos, esteroides, ibuprofeno, pentoxifilina, naloxona, glucagón, prostaciclina, eliminadores de radicales libres de oxígeno, anticuerpos monoclonales anti FNT, antagonistas de los receptores de IL-1, inmunoglobulinas anti C5, surfactante y antitrombina III.

PRONOSTICO.

Aproximadamente el 25 al 35% de los pacientes con sepsis severa y el 40 al 55% de los pacientes en shock séptico mueren dentro de los primeros 30 días, otros mueren en los 5 meses posteriores. Las muertes tardías resultan de infecciones mal controladas, complicaciones de los cuidados intensivos, fallo multiorgánico y otras enfermedades subyacentes. La edad es el factor que mayor correlación guarda con la mortalidad. Los casos fatales ocurren en igual proporción en pacientes con cultivos positivos o cultivos negativos.

PREVENCIÓN.

La prevención es la mejor manera de disminuir la mortalidad por sepsis. Muchos de los episodios de sepsis severa y shock séptico resultan nosocomiales, estos casos pueden prevenirse reduciendo el número de procedimientos invasivos, limitando el uso y la duración de catéteres y sondas y con una terapéutica más agresiva en infecciones nosocomiales localizadas. Las evidencias resaltan la utilidad de la alimentación enteral precoz en pacientes politraumatizados con riesgo de infección. Debe evitarse el uso indiscriminado de agentes antimicrobianos y esteroides. Además, resulta imperativo el manejo urgente y agresivo de pacientes con sospecha de sepsis. Las investigaciones actuales están dirigidas a identificar pacientes en alto riesgo de desarrollar sepsis severa, y desarrollar nuevos agentes que puedan bloquear la respuesta séptica SIRS antes de que se desarrolle hipotensión severa y disfunción de órganos.

MODULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA; NUEVA PERSPECTIVA TERAPÉUTICA.

El tratamiento de la sepsis se ha focalizado en neutralizar mediadores específicos, inhibir células dianas o los efectos sobre el órgano terminal. Debido a la gran variedad de mediadores proinflamatorios descritos hasta la fecha, el gran dilema consiste en discernir cuales variables resulten exitosas. La siguiente sección ilustra alguna de estas aproximaciones terapéuticas y analiza futuros tratamientos.

Mediadores inflamatorios exógenos.

Las investigaciones sobre los mediadores exógenos se basan en interferir los efectos sistémicos causados por las endotoxinas en la sepsis por gram-negativos. Los anticuerpos antiendotoxinas y sus análogos, previenen la unión de las endotoxinas a sus receptores. En estudios humanos utilizando anticuerpos monoclonales (E5 y HA-1A), se han encontrados resultados no concluyentes y en ocasiones no satisfactorios. En el estudio inicial con E5, utilizando IgM de ratones, que reaccionan con el lípido A, se encontró una significativa reducción de la mortalidad a los 30 días (30% en el grupo control, 43% en el grupo placebo), en pacientes con infecciones por Gram negativos que no se encontraban en shock refractario.

Los beneficios del tratamiento con E5, no han podido ser demostrados en pacientes en shock séptico por gérmenes Gram positivos o en pacientes con sepsis de otra etiología. Además, en un estudio prospectivo en 847 pacientes, no se demostró mejoría de la supervivencia a los 30 días en pacientes con sepsis a Gram negativos cuando se compararon con el placebo. Aunque, un porcentaje mucho mayor de los pacientes con sepsis por gram-negativos experimentó resolución de la insuficiencia de órganos cuando recibían E5 en comparación con los placebos; no pudo demostrarse ventajas sobre la supervivencia. En el estudio HA-1A, utilizando anticuerpos IgM humanos, disminuyó la mortalidad a los 28 días en un 39%, en pacientes con bacteriemia a Gram negativos.

En estos estudios con anticuerpos monoclonales, discrepancias en los grupos de pacientes con posible beneficio, junto con preocupaciones sobre el diseño de la investigación y el costo futuro de la terapéutica, han disminuido el optimismo de los reportes iniciales.

También ha sido estudiado el uso de bloqueadores químicos de los receptores de endotoxinas, incluyendo derivados no tóxicos del lípido A

(tales como lípido A monofosforilado, lípido X y lípido IVA). Estos compuestos inducen una producción de citokinas en un grado mucho menor, pero mantienen mucho de los beneficios de la actividad inmunomoduladora de las endotoxinas, incluyendo el aumento de la resistencia no específica a las infecciones y tolerancia a las endotoxinas. Experimentalmente, se ha demostrado aumento de la supervivencia con el uso de estos agentes bloqueadores, la principal dificultad con su uso efectivo, radica en la necesidad de su administración antes o muy temprano en el curso de la endotoxemia que media la inflamación sistémica.

Otros agentes han sido estudiados recientemente y parecen ser mucho más efectivos en modelos experimentales que los agentes neutralizantes de endotoxinas. Estos compuestos incluyen proteína bactericida incrementadora de la permeabilidad (PBI), proteínas antimicrobianas catiónicas, polimixina B conjugada con dextrán, limulus factor antilipopolisacárido y antagonista de LPS. Además, el mejor entendimiento de cómo las endotoxinas median la liberación de citokinas ha conducido a estudios de inhibición de CD14 y LBP. La inhibición de PLS/LBP unidos a la célula por anticuerpos contra CD 14 suprime una gran cantidad de respuestas de los macrófagos y neutrófilos hacia los LPS. Los anticuerpos contra LBP inhiben la respuesta celular a bajas concentraciones de PLS in vitro y protege a ratones de experimentación contra exposiciones letales con PLS o lípido A. La quimérica ilusión de LPS y BPI que es capaz de neutralizar endotoxinas pero tiene una mayor vida media en la circulación que BPI también ha sido estudiada. Una de estas proteínas ha demostrado actividad protectora contra la exposición a LPS en animales.

La taurolidina es un derivado de aminoácido con propiedades bactericidas, antiendotóxicas y antiadherentes. La taurolidina previene los efectos letales de los LPS cuando se administra en modelos animales inmediatamente antes de la administración de endotoxinas. Aunque en estudios bien controlados en humanos ingresados por sepsis en unidades de cuidados intensivos, estos resultados no han podido demostrarse.

Regulación de citokinas.

El aumento de los conocimientos sobre las funciones de las citokinas y los mecanismos de autorregulación, ha conducido a intentos experimentales de atenuar las citokinas proinflamatorias o aprovechar las citokinas antiinflamatorias. Dos importantes citokinas proinflamatorias liberadas temprano en la cascada inflamatoria han sido estudiadas de forma detallada: el FNT-alfa y la IL-1. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra ambas y los resultados obtenidos han sido complejos.

Los estudios en animales utilizando anticuerpos contra el FNT-alfa, demostraron una mayor supervivencia en animales posteriormente expuestos a LPS. En un ensayo de fase III utilizando anticuerpos monoclonales murinos contra FNT-alfa, en pacientes con sepsis severa (ensayo INTERSEPT), 536 pacientes fueron randomizados para recibir placebo, 3 mg/Kg de anticuerpos o 15 mg/Kg de anticuerpos; no encontrándose diferencias significativas. Aunque entre los 247 pacientes que sobrevivieron a los 28 días, hubo una reversión más rápida del shock y sus efectos lo cual sugiere efectos beneficiosos con la aplicación de estos anticuerpos.

Un enfoque alternativo para la inhibición de FNT-alfa, ha sido el uso de receptores de FNT-alfa solubles (STNFRs). Estos productos proteolíticos de la división de los dominios (domains) de los dos receptores de FNT-alfa, se encuentran en el suero de pacientes con sepsis y parecen actuar como transportadores de FNT-alfa y como antagonistas. En un modelo experimental en monos babunes con shock séptico por *Escherichia coli*, la muerte fue prevenida con la administración de STNFR, iguales resultados se obtuvieron en ratones a los cuales se le administró LPS. En estos momentos múltiples estudios prospectivos se están desarrollando en humanos pero los resultados no han sido concluyentes.

También ha sido posible sintetizar un antagonista de los receptores de IL-1 circulante (IL-1ra), el uso de IL-1ra recombinante no glicosilada, bloquea la hipotensión y la inflamación pulmonar en el shock experimental en conejos y ratones. Un estudio en 99 humanos con síndrome séptico reportó una reducción significativa de la mortalidad a los 28 días dosis – dependiente. Aunque, otros estudios en humanos (estudio de fase III, en 893 pacientes) no pudieron demostrar estos beneficios. En el mismo estudio un análisis post hoc de 595 pacientes con un Acute Physiology and Chronic Health Evaluation III (APACHE III), el estimado del riesgo de muerte excedía el 24%, lo cual demuestra una modesta reducción de la mortalidad cuando se compara con el placebo.

También han sido desarrollados anticuerpos contra los receptores de IL-1 y aparentemente logran bloquear la respuesta inflamatoria sistémica provocada por IL-1. Por ejemplo, los anticuerpos dirigidos contra los receptores de IL-1 tipo I, previenen el influjo de neutrófilos, la síntesis de la proteína amiloidea A sérica y los niveles circulantes de IL-6 en ratones. Además, el bloqueo de los receptores de IL-1 tipo II en humanos, bloquea la fiebre, neutrofilia e inmunomodulación inducida por IL-1.

Estudios recientes demuestran que otras citokinas también resultan importantes moduladores de la inflamación sistémica. Un estudio demostró

que aunque los niveles de FNT-alfa e IL-6, se encuentran elevados tanto en pacientes con shock séptico, como en pacientes con shock de otra etiología, fue la persistencia de estas citokinas la que se acompañó del peor pronóstico. La importancia de la IL-6 también quedó demostrada cuando se administró anticuerpos monoclonales dirigidos contra IL-6 junto con E. coli o FNT-alfa, demostrándose un aumento de la supervivencia. El interferón gamma, que induce activación de macrófagos, también se encuentra en niveles elevados en el shock séptico. El tratamiento de ratones con anticuerpos monoclonales dirigidos contra interferón gamma, induce una protección significativa contra las endotoxinas cuando se administra simultáneamente o dos horas después de la administración de LPS.

Otras citokinas también han demostrado propiedades que pueden resultar muy útiles en la modulación de la inflamación sistémica. La interleukina 4, una linfocina derivada de las células T, contrarregula la expresión de RNAm de IL-1beta, FNT-alfa e IL-6 en monocitos estimulados por LPS mientras estimulan la síntesis de IL-1ra. La IL-10, producida por las células B, las células T helper y los monocitos/macrófagos, han demostrado inhibir la liberación de numerosas citokinas, incluyendo IL-1, IL-6, IL-8, FNT-alfa y factor estimulante de colonias granulocito-macrófagos (GM-CSF). Además, en ratones tratados con anti IL-10, se demostró una mortalidad 50 veces mayor en el shock inducido por endotoxinas y la expresión del RNAm para IL-10, se correlacionó con la recuperación en la encefalitis autoinmune experimental. Otra citokina inmunomoduladora, IL-12, aparentemente media muchas de sus actividades biológicas a través del incremento de la producción de interferón gamma en células humanas NK y T. La IL-12 juega un importante rol como pivote en la iniciación de la inmunidad mediada por células a través de la regulación de subpoblaciones de linfocitos T (TH₁ y TH₂).

El tratamiento profiláctico de animales con IL-12 recombinante, aumenta la supervivencia después de las infecciones por organismos Gram positivos como la *Listeria monocytogenes* y el *Staphylococcus aureus*. Existe gran interés en el uso de IL-12 como agente antitumoral y antimetastásico.

Inhibición de neutrófilos y sus productos.

El tratamiento dirigido contra los neutrófilos o sus productos inflamatorios incluye:

1. Modulación de la activación de los neutrófilos o quimiotaxis.
2. Prevención de la adhesión de los neutrófilos al endotelio.

3. Neutralización de los productos inflamatorios con el uso de antioxidantes, depuradores de radicales libres e inhibidores de las proteasas.

Dentro de los moduladores específicos de la función de los neutrófilos se encuentran pentoxifilina, la cual reduce la adhesión de los neutrófilos activos al endotelio, y disminuye la liberación de enzimas lisosomales y los radicales tóxicos de oxígeno. La pentoxifilina incrementa la supervivencia en algunos modelos animales de sepsis, aún cuando se administre cuatro horas después de la administración de las endotoxinas. La administración intravenosa de pentoxifilina a humanos sanos, bloquea la liberación de FNT-alfa durante la endotoxemia.

La adenosina también altera la función de las células polimorfonucleares mediante la disminución de su adherencia, inhibiendo la formación de aniones superóxidos o reduciendo la activación celular al inhibir la producción de FNT-alfa. Se ha demostrado además, que reduce la extensión de la injuria por reperfusión, inhibiendo el daño mediado por neutrófilos sobre las células endoteliales.

Algunas antiproteasas han demostrado neutralizar las enzimas proteolíticas liberadas por los neutrófilos durante la injuria pulmonar. Dentro de los agentes terapéuticos potenciales se encuentran: hirudina, antitrombina III, eglin C, antielastasa, aprotinina y aprotinina Arg15. Los estudios en animales han demostrado que los inhibidores de las proteasas, reducen el daño pulmonar en la endotoxemia.

Los PMNs liberan numerosos derivados superóxidos que resultan importantes mediadores del daño tisular. Dentro de los antioxidantes en estudio se encuentran inhibidores de la xantina oxidasa, superóxido dismutasa, catalasas, NADPH (nicotin-adenín dinucleótido fosfato reducido), inhibidores de las oxidasas, deferoxamina y N-acetilcisteína. Una forma recombinante de superóxido dismutasa ha sido utilizada en pacientes politraumatizados, aunque estudios a gran escala no han sido realizados. El inhibidor de la oxidasa de NADPH, apocinina ha demostrado atenuar el daño pulmonar inducido por sepsis en animales de experimentación. Un grupo de compuestos sintéticos conocidos como nitrones, se une por enlaces covalentes a los radicales libres para formar moléculas no tóxicas y en las ratas reducen tanto el daño microcirculatorio, como la mortalidad después de la infusión de endotoxinas.

Algunos grupos de receptores específicos sobre los neutrófilos y la superficie de las células endoteliales, median la marginación de los neutrófilos y el enrodamiento (rolling) endotelial y de este modo, conduce

a la adherencia y transmigración hacia sitios inflamatorios. Estos receptores incluyen integrinas, lectinas, ICAMs y ELAMs. El bloqueo de la adherencia de los neutrófilos y su migración previene el daño tisular en numerosas situaciones inflamatorias. Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales, 1B4, dirigidos contra el CD 18 (la subunidad beta de las neutrófilos beta2-integrinas). Previene el daño tisular en modelos animales de isquemia y meningoencefalitis. Los anticuerpos monoclonales contra L-selectina, inhibe la migración de los linfocitos hacia los nódulos linfáticos periféricos además de inhibir la acumulación de neutrófilos en los sitios de inflamación. Los anticuerpos monoclonales contra E-selectina, inhiben el daño mediado por neutrófilos, sobre el endotelio vascular durante la inflamación pulmonar aguda. De forma similar, los anticuerpos monoclonales contra P-selectina poseen un efecto protector contra el daño pulmonar producido por el factor del veneno de cobra sobre el lecho vascular de las ratas.

Modulación del sistema de la coagulación.

Varios ensayos terapéuticos han sido diseñados para limitar la activación del sistema de la coagulación, a través de la inhibición o la inactivación de factores de la coagulación o reduciendo la agregación plaquetaria. Aunque la mayoría de estos intentos no han sido demostrado en estudios bien diseñados. Un ejemplo, es la antitrombina III, un inhibidor natural tanto de la vía directa como de la vía por contacto de la coagulación. La administración de la antitrombina III reduce el daño tisular y la mortalidad en modelos animales con endotoxinas y sepsis. La antitrombina III resulta beneficiosa en pacientes sépticos complicados con coagulación intravascular diseminada (CID). En un estudio controlado en 42 pacientes, hubo una mayor supervivencia en los pacientes que recibieron plasma fresco más antitrombina III. En otro estudio controlado con placebo, y antitrombina III se demostró una disminución de las complicaciones por CID, pero la mortalidad no disminuyó en relación con grupo no tratado.

En pacientes sépticos y politraumatizados se encuentran niveles reducidos de proteína C y S. se ha demostrado que el remplazo de proteína C, modifica la activación de la coagulación en babunes después de la administración de E coli. Se han desarrollado inhibidores específicos de la vía de contacto, incluyendo anticuerpos monoclonales contra el factor XII y el factor tisular. Estos agentes han demostrado ser inhibidores efectivos de las coagulopatías en modelos animales de sepsis, aunque no han sido desarrollados estudios en humanos. La unión de la trombomodulina a la trombina no sólo activa la proteína C, sino que además reduce la actividad de la trombina, incluyendo su propiedad de activar las plaquetas y el factor

XIII y convertir el fibrinógeno en fibrina. La administración de trombomodulina recombinante humana a ratas, disminuye la generación de fibrinógeno y plaquetas inducida por PLS, e incrementa el nivel de los productos de degradación de la fibrina.

El óxido nítrico es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria, pero también resulta un potente vasodilatador y ha sido responsabilizado como el agente más importante en la génesis de la hipotensión inducida por sepsis. Han sido desarrollados inhibidores de la óxido nítrico sintetasa, que en algunos modelos animales han logrado revertir la hipotensión inducida por sepsis. En un estudio controlado y randomizado en 12 pacientes con sepsis, la infusión intravenosa de N-monometil-L-Arginina (L-NMMA), produjo un incremento significativo de la presión arterial media, pulmonar y sistémica. En otro estudio de 15 pacientes con síndrome séptico, la presión arterial media se incrementó de 89 a 140 mmHg después de la administración de un inhibidor de la óxido nítrico sintetasa. Los inhibidores de la óxido nítrico sintetasa también revierten los efectos hipotensores inducidos por altas dosis de IL-2. El uso de ON inhalado en pacientes con ARDS severo, mejoró de forma significativa la oxigenación arterial, la presión arterial pulmonar y el número de shunt intrapulmonares. La ventaja del ON inhalado radica, en que debido a que se inactiva al unirse a la hemoglobina (por la que presenta gran afinidad), no produce vasodilatación sistémica. En estos momentos se están realizando estudios a gran escala para evaluar los inhibidores de la óxido nítrico sintetasa (NOS) y la eficacia del ON inhalado.

Modulación del complemento.

Las investigaciones iniciales han demostrado que la inhibición de los componentes del complemento, se asocia con inestabilidad vascular y reclutamiento de células inflamatorias. Por ejemplo, el uso del inhibidor de la esterasa C1, en un pequeño estudio clínico, produjo en 4 de 5 pacientes sépticos, aumento de los niveles de factor XII, disminución de la activación del complemento y mejoría de la función hemodinámica. El CR1 recombinante humano, inhibe la activación del complemento por ambas vías y ha demostrado efectos protectores contra el daño pulmonar inducido por neutrófilos en pulmones de animales de experimentación. Además, anticuerpos monoclonales de conejo, contra C5a humano, protege a los primates contra el daño pulmonar inducido por la exposición a E. coli. Hasta la fecha no se conoce de ningún estudio realizado en humanos, con ambos agentes.

Modulación de la producción de fosfolípidos.

Uno de los fosfolípidos con mayores propiedades mediadoras en la respuesta inflamatoria, es el FNT. Números antagonistas del FNT y bloqueadores sintéticos de los receptores de FNT, han sido estudiados. En modelos animales de sepsis por gérmenes Gram negativos y Gram positivos, los antagonistas del FNT han demostrado, disminuir la hipotensión y disminuir la mortalidad. Los resultados han sido más alentadores cuando estos agentes se aplican en sepsis producidas por Gram negativos.

En modelos animales, los inhibidores de la cicloxigenasa, moderan la toxicidad de las endotoxinas, FNT-alfa e IL-1. En voluntarios, el ibuprofeno, previene la fiebre inducida por endotoxinas, pero no la inducida por la liberación de FNT-alfa. En un estudio piloto de 30 pacientes con SIRS o shock séptico, el tratamiento con ibuprofeno, mejoró la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca, la temperatura, el volumen minuto y la presión pico en la vía aérea junto con mayor reversión de los signos de shock. Los antagonistas de los receptores del tromboxano A_2 , inhiben la agregación plaquetaria en el plasma humano, mejoran la supervivencia de ratas sometidas a la acción de las endotoxinas y atenúan el aumento de la presión en las vías aéreas inducidos por E. coli en perros, de forma directamente proporcional a la dosis. En un estudio bien controlado, el agente antifúngico ketoconazol, inhibidor de la tromboxano sintetasa, reduce de forma significativa el desarrollo de ARDS y la mortalidad a los 30 días durante la sepsis. En modelos animales, los antagonistas de los leucotrienos, atenúan el daño pulmonar inducido por endotoxinas. No se conocen estudios con estos agentes en humanos.

Lesiones para el futuro.

Como hemos descrito, “el primer round” de los ensayos clínicos ha sido poco alentador. Las preguntas acerca de la misteriosa bala mágica resultan más bien evasivas e ilustran las complejidades del SRIS. La cascada inmunoinflamatoria, es un complejo proceso autoperpetuante, que impone sus propias condiciones que pueden resultar en una rápida curación o en el deterioro hemodinámico, con daño de órganos terminales. La insuficiencia de los agentes inmunomoduladores para producir beneficios significativos desde el punto de vista estadístico en los humanos puede depender de:

1. Los modelos animales no necesariamente representan situaciones clínicas.

2. Los ensayos clínicos, frecuentemente comprenden poblaciones heterogéneas, en diferentes estadios de la cascada inmunoinflamatoria, que pueden no responder de forma uniforme a un tratamiento en particular. Esto quedó demostrado en los ensayos con endotoxinas, con subgrupos de análisis que sugieren ventajas en la supervivencia para los pacientes con sepsis a gram-negativos, pero no para la población total estudiada.
3. La inhibición, o la inactivación de un simple mediador inflamatorio, puede ocurrir muy tarde en el curso clínico de la sepsis y por tanto no altera el pronóstico. Por ejemplo, la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias por macrófagos, como FNT-alfa E IL-1, puede ocurrir en los primeros 30 a 60 minutos posteriores a la administración de las endotoxinas. Sus acciones proinflamatorias ocurren inmediatamente después y conducen a la cascada inflamatoria. muy rápido
4. Los niveles de citocinas circulantes, no siempre son mensurables en pacientes con síndrome séptico. Por ejemplo, sólo 54% de los pacientes con síndrome séptico, presenta niveles mensurables de FNT-alfa y sólo el 37% presenta niveles detectables de IL-1. Además, los antagonistas naturales de las citocinas como s FNT-R tipo I y II e IL—1ra se encuentran presentes en concentraciones de 30 a 100,000 veces superior que sus correspondientes citocinas en pacientes con síndrome séptico. Debido a estos altos niveles circulantes no resulta claro cuando la administración exógena de inhibidores como IL-1ra resulta de valor adicional y pueda explicar porque estudios clínicos recientes han fracasado en demostrar sus ventajas.

Otros muchos aspectos también deben considerarse cuando se diseñen futuras investigaciones, incluyendo el impacto a largo plazo de estos agentes sobre la morbilidad y la mortalidad. Además, la atenuación de la disfunción de órganos, puede influir sobre la morbilidad y la calidad de la vida a largo plazo mas que el pronostico de supervivencia. El costo del desarrollo y aplicación de futuros agentes inmunomoduladores resulta elevado y aumenta el ya caro tratamiento de los síndromes infecciosos. Por tanto cualquier comercialización exitosa de estos agentes necesita demostrar no sólo su eficacia, sino un aceptable costo/beneficio.

Debido a que el SRIS puede presentarse por una gran variedad de causas, se necesitan nuevos y mejores métodos diagnósticos antes de aplicar el tratamiento dirigido a mediadores inflamatorios específicos. La disponibilidad para el diagnóstico etiológico rápido y determinar el grado de inflamación sistémica, permitirá un enfoque terapéutico más directo y apropiado.

Finalmente, el tratamiento óptimo de la inflamación sistémica requiere más de un arsenal de agentes inmunomoduladores, que de una simple bala mágica. La facultad de modular la cascada inflamatoria en múltiples niveles, es un intento de atenuar los rápidos efectos de los mediadores proinflamatorios como las citokinas, mientras se reduce la actividad procoagulante, la activación celular, los cambios en los receptores celulares de superficie y la interacción célula-célula. Estudios recientes que se han centrado en los eventos moleculares requeridos para señalar (signal) la transducción y la activación celular, han proporcionado mayor conocimiento de los procesos intrínsecos de la modulación sistémica. Por ejemplo, los inhibidores de la tirosinquinasa, han demostrado ser más efectivos, en el bloqueo de la activación de macrófagos de ratones por LPS y la producción de FNT-alfa. Por tanto, puede asegurarse que a través de un mayor entendimiento de los eventos moleculares asociados con la activación celular, será posible el desarrollo de nuevas y más novedosas modalidades terapéuticas.

ANEXOS

ABREVIATURAS

Abreviaturas utilizadas en el texto:

1. ADH: Hormona antidiurética.
2. AINES: Antinflamatorios no esteroideos.
3. ALT: Acido lipoteicoico.
4. ARDS: Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto.
5. b.i.d: Dos veces al día.
6. CAM: Moléculas de adhesión celular (cellular adhesion molecule).
7. CAP: Pneumonía Adquirida en la Comunidad.
8. COX: Cicloxigenasa.
9. CSF-GM: Factor Estimulante de Colonia Granulocito-Macrófago.
- 10.DOS: superóxido dismutasa.
- 11.ELAM: Molécula de adhesión de leucocitos a las células endoteliales. (endothelial cell-leukocyte adhesion molecule).
- 12.FAP: Factor Activador de Plaquetas.
- 13.fMLP: pequeños péptidos formilados.
- 14.FNT: Factor de necrosis tumoral.
- 15.GPx: Glutación peroxidasa.
- 16.HETE: Acido hidroxieicosatetraenoico.
- 17.HMW: Alto peso molecular.
- 18.HPETE: Hidroperoxieicosatetranoico.
- 19.HT: Hidroxitriptamina.
- 20.ICAM: moléculas de adhesión intracelular (intracellular adhesion molecule).
- 21.IL: Interleukina
- 22.IL-1ra: antagonistas de los receptores de IL-1.
- 23.IV: Intravenoso.
- 24.LMW: bajo peso molecular.
- 25.L-NMMA: N-monometil-L-Arginina
- 26.LT: Leucotrieno.
- 27.MAC: complejo de ataque de membrana (membrane attack complex).
- 28.MAD. Malondialdehido.
- 29.MIP: Proteina inflamatoria de macrófago. (Macrophage Inflammatory Protein).
- 30.NADPH: Nicotin-adenín dinucleótido fosfato reducido.
- 31.PAC: Pneumonía adquirida en la comunidad.
- 32.PGDH: Prostaglandín-deshidrogenasa.
- 33.PIP: Proteina incrementadora de la permeabilidad (permeability increasing protein).

- 34. PLA2: Enzima fosfolipasa A2 (enzyme phospholipase A2).
- 35. po: Vía oral (per oral).
- 36. q.i.d: Cuatro veces al día.
- 37. SRS-A: sustancia de reacción lenta de la anafilaxia (actualmente LTC₄+LTD₄).
- 38. TGF-beta1: factor transformante del crecimiento (transforming growth factor).
- 39. t.i.d: Tres veces al día.
- 40. TNFRs: receptores solubles de FNT.
- 41. Tx: tromboxano.
- 42. VO: Vía oral
- 43. VCAM: moléculas de adhesión vascular (vascular cell adhesion molecule).

BIBLIOGRAFIA

1. Sanford J P MD: Guide to Antimicrobial Therapy 1999.
2. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996;32:814-820.
3. Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric antifungal agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med* 1998;105:478-483.
4. White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998;27:296-302.
5. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-771.
6. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, Schiller GJ, Territo MC. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108:282-289.
7. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-1163.
8. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:412-422.
9. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-234.
10. Ruskin JN. Antibiotic cardiotoxicity. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.

11. Iannini PB, Owens RC, Bertino JS. Gatifloxacin induced cardiotoxicity in high risk patients. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.
12. Shaffer D, Singer S, Korvick J. Macrolide and fluoroquinolone associated torsade de pointes: review of the FDA adverse event reporting system. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.
13. Noel GJ, Abels R, Minton N, Natarajan J, Chien S. Effect of three fluoroquinolones on QTc intervals in healthy volunteers. Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; December 16-19, 2001; Chicago, Illinois.
14. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43-50.
15. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. Clostridium difficile colitis. *N Engl J Med* 1994;330:257-262.
16. Sparks SG, Carman RJ, Sarker MR, McClane BA. Genotyping of enterotoxigenic Clostridium perfringens fecal isolates associated with antibiotic-associated diarrhea and food poisoning in North America. *J Clin Microbiol* 2001;39:883-888.
17. Altmeier WA, Hummel RP, Hill EO. Staphylococcal enterocolitis following antibiotic therapy. *Ann Surg* 1963;157:847-857.
18. Forbes D, Ee L, Camer-Pesci P, Ward PB. Faecal candida and diarrhoea. *Arch Dis Child* 2001;84:328-331.
19. Olsen SJ, DeBess EE, McGivern TE, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant salmonella infection. *N Engl J Med* 2001;344:1572-1579.
20. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf* 2000;22:53-72.
21. Gustafsson A, Berstad A, Lund-Tonnesen S, Midtvedt T, Norin E. The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:580-586.
22. Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A prospective nationwide study of Clostridium difficile-associated diarrhea in Sweden. *Clin Infect Dis* 1998;26:141-145.
23. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390-397.

24. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-193.
25. Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3137-3141. [\[Medline\]](#)
26. Guerrant RL. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-351.
27. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a review. *Arch Intern Med* 2000;161:525-533.
28. Lozniewski A, Rabaud C, Dotto E, Weber M, Mory F. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: usefulness of premier cytoclone A+B enzyme immunoassay for combined detection of stool toxins and toxigenic *C. difficile* strains. *J Clin Microbiol* 2001;39:1996-1998.
29. Johnson S, Kent SA, O'Leary KJ, et al. Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant *Clostridium difficile* strain not detected by toxin A immunoassay. *Ann Intern Med* 2001;135:434-438.
30. McFarland LV, Surawicz CM, Rubin M, Fekety R, Elmer GW, Greenberg RN. Recurrent *Clostridium difficile* disease: epidemiology and clinical characteristics. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:43-50.
31. Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe *Clostridium difficile* colitis. *Gut* 1997;41:366-370.
32. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med* 1999;341:1645-1651.
33. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998;128:989-995.
34. Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J, et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than *Clostridium difficile* in hospitalized adults. *JAMA* 2001;285:313-319.
35. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:43-50.
36. Sparks SG, Carman RJ, Sarker MR, McClane BA. Genotyping of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* fecal isolates associated

- with antibiotic-associated diarrhea and food poisoning in North America. *J Clin Microbiol* 2001;39:883-888.
37. Forbes D, Ee L, Camer-Pesci P, Ward PB. Faecal candida and diarrhoea. *Arch Dis Child* 2001;84:328-331.
 38. Olsen SJ, DeBess EE, McGivern TE, et al. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant salmonella infection. *N Engl J Med* 2001;344:1572-1579.
 39. Chassany O, Michaux A, Bergmann JF. Drug-induced diarrhoea. *Drug Saf* 2000;22:53-72.
 40. Hogenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, Reisinger EC. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;27:702-710.
 41. Gustafsson A, Berstad A, Lund-Tonnesen S, Midtvedt T, Norin E. The effect of faecal enema on five microflora-associated characteristics in patients with antibiotic-associated diarrhoea. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:580-586.
 42. Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, Burman LG. A prospective nationwide study of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Sweden. *Clin Infect Dis* 1998;26:141-145.
 43. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390-397.
 44. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-193.
 45. Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3137-3141.
 46. Guerrant RL. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-351.
 47. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a review. *Arch Intern Med* 2000;161:525-533.
 48. Lozniewski A, Rabaud C, Dotto E, Weber M, Mory F. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: usefulness of premier cytoclone A+B enzyme immunoassay for combined detection of stool toxins and toxigenic *C. difficile* strains. *J Clin Microbiol* 2001;39:1996-1998.
 49. Nuorti JP, Butler JC, Gelling L, Kod JL, Reingold AL, Vugia DJ. Epidemiologic relation between HIV and invasive pneumococcal disease in San Francisco County, California. *Ann Intern Med* 2000;132:182-190.

50. Turett GS, Blum S, Fazal BA, Justman JE, Telzak EE. Penicillin resistance and other predictors of mortality in pneumococcal bacteremia in a population with high human immunodeficiency virus seroprevalence. *Clin Infect Dis* 1999;29:321-327.
51. Doern GV, Brueggemann AB, Huynh H, Wingert E. Antimicrobial resistance with *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1997-98. *Emerg Infect Dis* 1999;5:757-765.
52. Fluit AC, Schmitz FJ, Jones ME, Acar J, Gupta R, Verhoef J. Antimicrobial resistance among community-acquired pneumonia isolates in Europe: first results from the SENTRY antimicrobial surveillance program 1997. *Int J Infect Dis* 1999;3:153-156.
53. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-244
54. Donskey CJ, Chowdhry TK, Hecker MT, et al. Effect of antibiotic therapy on the density of vancomycin-resistant enterococci in the stool of colonized patients. *N Engl J Med* 2000;343:1925-1932.
55. Levy SB. Antibiotic resistance: an ecological imbalance. In: *Antibiotic resistance: origins, evolution, selection and spread*. Ciba Foundation Symposium 207. Chichester, England: John Wiley, 1997:1-14.
56. Williams RJ, Heymann DL. Containment of antibiotic resistance. *Science* 1998;279:1153-1154.
57. Lieu TA, Ray GT, Black SB, et al. Projected cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination of healthy infants and young children. *JAMA* 2000;283:1460-1468.
58. Doern GV, Pfaller MA, Kugler K, Freeman J, Jones RN. Prevalence of antimicrobial resistance among respiratory tract isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America: 1997 results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *Clin Infect Dis* 1998;27:764-770.
59. Rahal K, Wang F, Schindler J, et al. Reports on surveillance of antimicrobial resistance in individual countries. *Clin Infect Dis* 1997;24:Suppl 1:S169-S175.
60. Butler JC, Hofmann J, Cetron MS, Elliott JA, Facklam RR, Breiman RF. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. *J Infect Dis* 1996;174:986-993.
61. Gruneberg RN, Felmingham D. Results of the Alexander Project: a continuing, multicenter study of the antimicrobial susceptibility of community-acquired lower respiratory tract bacterial pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:169-181.

62. Doern GV, Brueggemann A, Holley HP Jr, Rauch AM. Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* recovered from outpatients in the United States during the winter months of 1994 to 1995: results of a 30-center national surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1208-1213.
63. Chodosh S, Schreurs A, Siami G, et al. Efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998;27:730-738.
64. Bartlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM Jr. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management: the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1998;26:811-838.
65. Campbell GD Jr. Commentary on the 1993 American Thoracic Society guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 1999;115:Suppl 3:14S-18S.
66. Barry AL, Fuchs PC, Allen SD, Brown SD, Jorgensen JH, Tenover FC. In-vitro susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to the d- and l-isomers of ofloxacin: interpretive criteria and quality control limits. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:365-369.
67. Hooper DC. Bacterial topoisomerases, anti-topoisomerases, and anti-topoisomerase resistance. *Clin Infect Dis* 1998;27:Suppl 1:S54-S63.
68. Tankovic J, Perichon B, Duval J, Courvalin P. Contribution of mutations in *gyrA* and *parC* genes to fluoroquinolone resistance of mutants of *Streptococcus pneumoniae* obtained in vivo and in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2505-2510.
69. Munoz R, De La Campa AG. ParC subunit of DNA topoisomerase IV of *Streptococcus pneumoniae* is a primary target of fluoroquinolones and cooperates with DNA gyrase A subunit in forming resistance phenotype. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2252-2257.