

## **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 38<sup>0</sup>C o menor de 36<sup>0</sup>C.
2. Frecuencia cardiaca mayor de 90 por minuto.
3. Frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto o Pa CO<sub>2</sub> menor de 32 mm Hg.
4. Conteo de leucocitos mayor de 12,000/mm<sup>3</sup> o menor de 4,000 mm<sup>3</sup> 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  $38.5^{\circ}\text{C}$ ), 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 contrainmunolectroforesis, 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<sup>0</sup>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  $10 \times 200$  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 artralgias y mialgias (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 siclémicos.

#### 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 transitaban 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 40.5<sup>0</sup>C. 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: pO<sub>2</sub> menor de 60 mm Hg, con oxígeno ambiental, hipoventilación ( pCO<sub>2</sub> mayor de 50 mm Hg), leucocitosis superior a 30,000 por mm<sup>2</sup>, o leucopenia menor de 3,000 mm<sup>2</sup>, 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 MM<sup>3</sup>.

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 la 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 pesquijaje 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 39<sup>0</sup>C, 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 mm<sup>2</sup>) 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 38.9<sup>0</sup>C.



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 menstruantes 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 38<sup>0</sup>C, conteo de leucocitos menor de 11,000 mm<sup>3</sup> 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 líquidos 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 antiestafilocóccicas 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 aureus*, 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/trimethoprim	\$	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

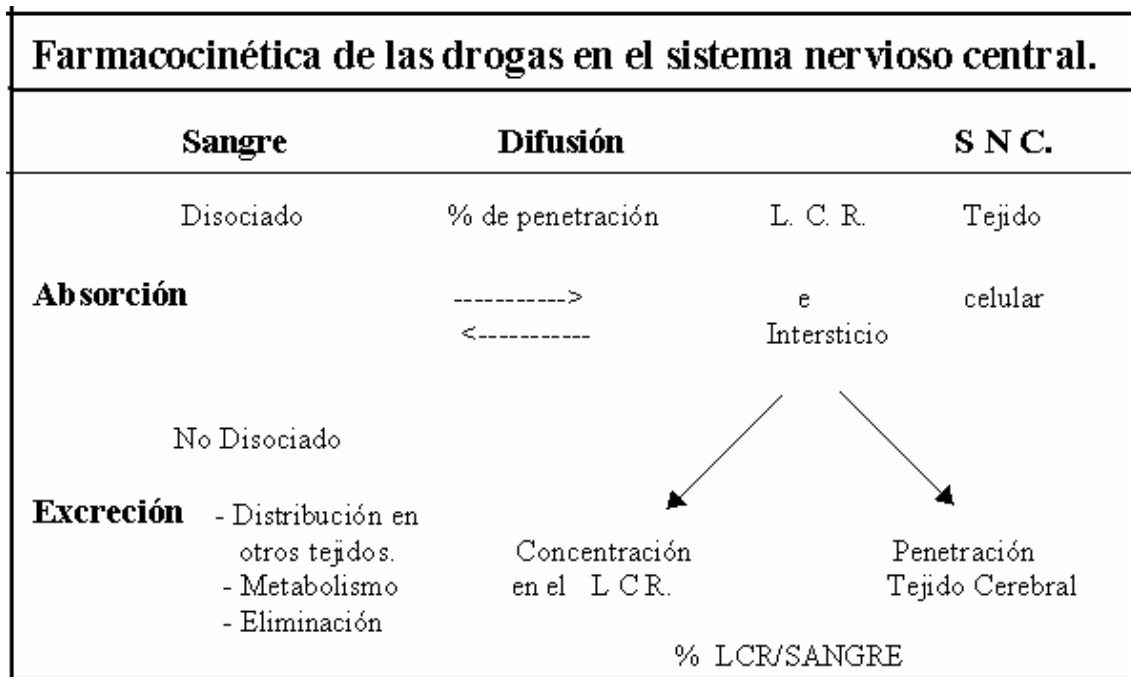
Clamidiasis.

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%

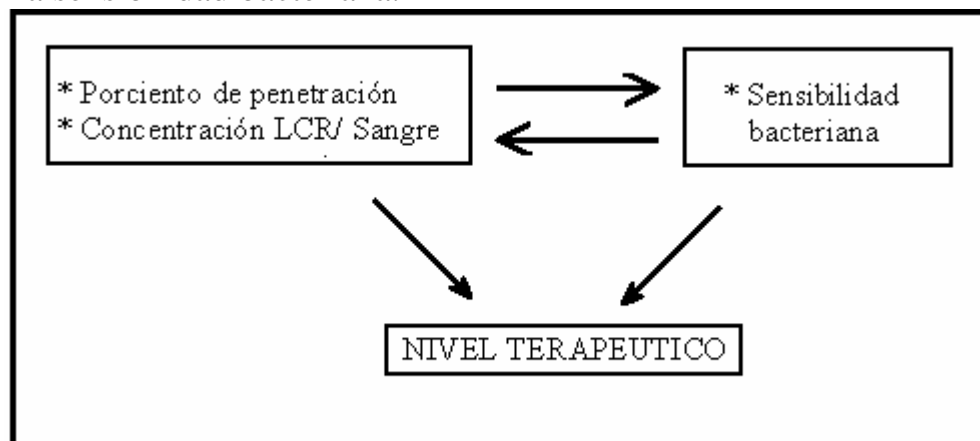
Bueno > 30 %

$$pp = \frac{\text{Antibiótico(LCR)}}{\text{Antibiótico(sangre)}} \cdot 100$$

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.

<b>Droga</b>	<b>Dosis</b>	<b>Intervalo</b>
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.

<b>Droga</b>	<b>Penetración %.</b>	<b>Concentración (mcg/ml).</b>	<b>Concentración LCR/Sangre %</b>	<b>Actividad</b>
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.

	<b>ETIOLOGIA</b>	<b>TRATAMIENTO</b>
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 so 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).