

La Gaceta

de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana

Volumen 1, Nro. 1

Abril 2011

lagacetainfomicro@yahoo.com.ar

INDICE

Nota del Director

José María Casellas

Pág 1

EDITORIAL

Posición frente a los nuevos puntos de corte del CLSI para antibióticos β -lactámicos y la importancia de seguir pensando en términos de mecanismos de resistencia frente a bacterias Gram negativas

María Virginia Villegas, Sory J. Ruiz, José María Casellas y Gabriella Tomè

Pág 2

ACTUALIZACIONES

Actualización sobre vacunas antimeningocócicas

Gabriela I. Vidal

Pág 12

Diagnóstico por imágenes en la infección urinaria pediátrica

Irene A. Grimoldi

Pág 25

Programas de Uso Racional de Antimicrobianos en el ambiente hospitalario: ¿podemos llevarlos a cabo ?

Gabriel Levy Hara

Pág 30

INFORMES LATINOAMERICANOS

Cómo se controla en Cuba el uso de los antimicrobianos

Moisés Morejón García

Pág 46

Diarrea infantil: un viejo problema con renovadas controversias

Christian Trigos

Pág 49

TRABAJOS ORIGINALES

Actividad de antibacterianos sobre aislados del complejo *Acinetobacter baumannii* procedentes de pacientes con infecciones graves en Argentina.

José María Casellas, Gabriella Tomè, Alicia Farinati, Noemí Borda, Rodolfo Notario, Emilce Méndez y Marina Bottiglieri.

Pág 54

REVISTA DE REVISTAS

Pág 58

PROXIMOS CONGRESOS

Pág 61

Casellas, José María
Farinati, Alicia
Tomé, Gabriella
Ramón Pardo, Pilar
Sosa, Aníbal

Director
Vice Directora
Secretaria de Redacción
Coordinadora OPS
Asesor (APUA)

COMITÉ EDITOR

Amábile Cuevas, Carlos	México
Arbo, Antonio	Paraguay
Baez, Eugenio	Paraguay
Basualdo, Wilma	Paraguay
Bavestrello, Luis	Chile
Benetucci, Jorge	Argentina
Carballal, Guadalupe	Argentina
Cimerman, Sergio	Brasil
Clara, Liliana	Argentina
Correa, Humberto	Uruguay
Fay, Fabián	Argentina
Feris Iglesias, Jesús	Rep. Dominicana
Galiana, Antonio	Uruguay
Gotuzzo, Eduardo	Perú
Guzmán, Manuel	Venezuela
Istúriz, Raúl	Venezuela
Levy Hara, Gabriel	Argentina
Lopardo, Gustavo	Argentina
López, Eduardo	Argentina
Lovesio, Carlos	Argentina
Medina, Julio	Uruguay
Mejía, Carlos	Guatemala
Morejón, Moisés	Cuba
Notario, Rodolfo	Argentina
Odio, Carla	Costa Rica
Pasterán, Fernando	Argentina
Prado, Valeria	Chile
Rodriguez Noriega, Eduardo	México
Rossi, Flavia	Brasil
Saéz Llorens, Xavier	Panamá
Sánchez, Jacqueline	Rep. Dominicana
Trigoso, Christian	Bolivia
Vasconcellos, Hélio	Brasil
Vesga, Omar	Colombia
Villegas, María Virginia	Colombia
Zurita, Jeannete	Ecuador

NOTA DEL DIRECTOR

Los lectores advertirán que a partir de este número, “La Gaceta” ha cambiado su denominación y ha pasado a titularse “La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica Latinoamericana”. Ello obedece a que el Laboratorio ELEA de Argentina, que patrocinó la publicación durante 4 años, ha decidido rescindir el contrato. Agradecemos su colaboración que permitió continuar el emprendimiento iniciado en 1990, con la “Gaceta del CINDIM”.

Destacamos nuestro particular agradecimiento a la Dra. María Eugenia Vázquez, directora médica de ELEA y distinguida infectóloga a quien, gracias a su interés, “La Gaceta” pudo lograr el prestigio actualmente logrado.

Dicho prestigio, dio motivo a que la Organización Panamericana de la Salud (OPS), a través de su encargada de área de antiinfecciosos, la Dra. Pilar Ramón Pardo, ofreciera tomar a cargo de OPS el patrocinio de “La Gaceta”, lo que nos honra.

Me han ofrecido continuar con la Dirección de “La Gaceta” y proseguir editando la misma en 4 (cuatro) números anuales, contando siempre con secretaria de redacción, Gabriela Tomé.

Los lectores observarán que en lo sucesivo, no aparecerán en “La Gaceta” promociones de productos de la industria farmacéutica, con sus

denominaciones comerciales. Ello, no obstante, no implica dejar de mencionar los nombres de las industrias que apoyen la publicación de “La Gaceta”, dado que OPS no dispone de fondos destinados a estos proyectos. Descontamos el apoyo de la industria.

Un especial agradecimiento a APUA, en la persona de su “Alma Mater” en América Latina, Aníbal Sosa, a quien debemos el apoyo, que descontamos seguirá brindando, de difundir “La Gaceta” en nuestro continente.

Finalmente, queremos solicitar a nuestros lectores, que contribuyan con trabajos, actualizaciones y/o comentarios, siempre de acuerdo al nivel de excelencia que pretendemos mantener en nuestra publicación. A partir de ahora, siéntanse en libertad de publicar en castellano, portugués o inglés.

Esperamos seguir con éxito el camino emprendido.

José María Casellas Vidal

EDITORIAL

Posición frente a los nuevos puntos de corte del CLSI para antibióticos β -lactámicos y la importancia de seguir pensando en términos de mecanismos de resistencia frente a bacterias Gram negativas.



María Virginia Villegas¹, Sory J. Ruiz¹, José María Casellas² y Gabriella Tomé³

¹Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM). Cali, Colombia.

² Sección Microbiología, Laboratorio CIBIC. Rosario, Argentina.

³ Laboratorio Control de Calidad del CMI. Hospital Militar Central. BA, Argentina.

En enero de 2010 el Clinical Laboratory and Standards Institute (CLSI) publicó un suplemento en el cual proponía nuevos puntos de corte (PC) para algunas de las cefalosporinas de espectro extendido y en junio de ese mismo año, se proponen también PC para

doripenem y se revisan los de los demás carbapenemes ^{1,2}. Todas estas modificaciones no solo fueron ratificadas en el suplemento del 2011, sino que se pide su implementación a todos los laboratorios de microbiología en el término de un año ³.

Creemos que en esta decisión no se consideraron aspectos de suma importancia desde el punto de vista terapéutico y epidemiológico para los pacientes y hospitales, y debemos ser muy prudentes al seguir las recomendaciones del CLSI.

Por otra parte, debemos considerar que CLSI no es la única institución que sugiere criterios para realizar pruebas de sensibilidad a los antibióticos, fundamentalmente PC para métodos de dilución o difusión. En ese sentido, cada vez cobran más importancia las sugerencias de EUCAST (Sociedad Europea para el Estudio de las Pruebas de Sensibilidad a Antibióticos). Esta entidad, en el caso que nos ocupa, **no** propuso los cambios que consideramos poco razonables, propuestos por el CLSI, en los PC para las diversas cefalosporinas, así como tampoco desalentó la investigación fenotípica de mecanismos de resistencia. Dado que las β -lactamasas en su prevalencia, distribución de tipos y hospederos en América Latina, difieren de lo que ocurre en EUA o Europa ^{4,5}, se considera deseable, que existan documentos elaborados por expertos de nuestro continente ⁶. Esta editorial pretende entonces resaltar los puntos más críticos de las sugerencias de CLSI, para que los clínicos, microbiólogos, infectólogos y personal que labora en los Comités de Infecciones y de Uso de Medicamentos puedan tomar una decisión más objetiva a nivel institucional.

1. CLSI solamente disminuyó los PC para cefalosporinas: cefazolina, ceftizoxima, cefotaxima, ceftriaxona, estableciéndolos en Sensible (S) ≤ 1 y Resistente (R) ≥ 4 mg/L. La

disminución fue menos drástica para ceftazidima estableciéndose S ≤ 4 y R ≥ 16 mg/L; en contraste, los PC para cefuroxima, cefepima, cefotetan y ceftaxitina (estas dos últimas son cefamicinas) no fueron disminuidas en absoluto. Como consecuencia de estas modificaciones algunos aislamientos productores o no de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) serán considerados resistentes a todas las cefalosporinas de espectro extendido mientras otros serán interpretados como no sensibles a algunas cefalosporinas y sensibles a otras ^{1,3}.

Adicionalmente, los PC para ertapenem se establecieron en S ≤ 0.25 y R ≥ 1 mg/L, en tanto para los otros carbapenemes hubo una disminución menor, quedando los PC para doripenem, meropenem e imipenem como S ≤ 1 y R ≥ 4 mg/L ^{2,3}. El CLSI considera que cuando se usen los nuevos criterios interpretativos para cefalosporinas, la realización de rutina del test fenotípico presuntivo para β -lactamasas de tipo BLEE no será necesario, como tampoco se deberá modificar la información para categorizar como S ó R al aislado en el reporte bacteriológico. Por ejemplo: ceftriaxona podrá ser reportada como resistente y ceftazidima como sensible; o ceftriaxona y ceftazidima como resistentes pero cefepima como sensible. Será muy difícil para un clínico entender los resultados diversos frente a las distintas cefalosporinas, contradiciendo además la posición que por años sostuvo CLSI de considerar resistente a cefepima siempre que hubiera resistencia a ceftazidima y/o ceftriaxona ^{1,3}. El CLSI también considera ahora, que tanto la prueba

confirmatoria de BLEE como el test modificado de Hodge no necesitan ser realizados, salvo para propósitos epidemiológicos o de control de infecciones ^{2,3}. Ello ha sido controvertido en publicaciones previas ⁷.

2. Los diferentes PC para los antibióticos (tanto cefalosporinas como carbapenemes) fueron establecidos “siguiendo la evaluación de las propiedades PK-PD de cada antibiótico a dosis definidas y datos clínicos limitados”. Su argumentación a favor se basa en que los desenlaces terapéuticos, para infecciones por bacterias productoras de BLEE o carbapenemasas, pueden ser predichos únicamente a partir de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) sin importar el mecanismo de resistencia; sin embargo, existe evidencia de que la no detección de los mecanismos de resistencia ya citados en organismos que parecen “sensibles” por antibiograma, puede llevar a la elección de antibacterianos inefectivos con desenlaces clínicos desfavorables.

La determinación de PC basada en parámetros PK-PD se ha derivado en muchas ocasiones del modelo del absceso del ratón neutropénico ⁸, empleando un inóculo fijo y extrapolando los resultados a humanos por el método de simulación de Montecarlo. Sin embargo, no todos los investigadores están de acuerdo en aceptar la aplicación de estos resultados a humanos con diferentes infecciones graves ⁷.

3. Los primeros reportes de falla terapéutica cuando se trataba una infección por una Enterobacteriaceae productora de BLEE con una cefalosporina que había sido

identificada como susceptible por estudios *in-vitro* fueron realizados por Karas et al, en el caso de un paciente con sepsis por *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE que fue tratado con cefotaxima presentándose falla terapéutica y requiriendo cambio del régimen antibiótico ⁹ y por Casellas y cols en un paciente con mediastinitis también por *K.pneumoniae* tratada con cefepima y que presentaba un alto efecto inóculo (EI) ¹⁰.

Posteriormente Paterson et al, publicaron un estudio multinacional retrospectivo de bacteremias por *K. pneumoniae* productoras de BLEE identificadas como sensibles a la cefalosporina utilizada pero con falla terapéutica en el 54% de los casos ¹¹; Kim et al encontraron hallazgos similares comparando dos grupos de pacientes pediátricos con bacteremias por *Escherichia coli* y *K. pneumoniae* no productoras de BLEE vs. productoras de BLEE; estos pacientes habían recibido tratamiento con una cefalosporina de espectro extendido para la cual el aislamiento era sensible según los valores de CIM. A pesar de ello, las tasas de respuestas favorables fueron mucho más altas para el grupo no-BLEE a los 3 días ($p= 0.035$), 5 días ($p< 0.05$) y a los 9 días de antibióticoterapia ($p< 0.001$) ¹²; En otro estudio, Kang et al, reportaron que el tratamiento de bacteremias por *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE con cefalosporinas de amplio espectro era un factor de riesgo para mortalidad ($p= 0.015$) ¹³. Este tipo de resultados desfavorables se han encontrado también en estudios con modelos animales; Rice et al, demostraron que en ratas con absceso intra-abdominal por *K. pneumoniae* productora de BLEE, las

cefalosporinas de amplio espectro eran menos efectivas (no pudiendo erradicar la infección) a pesar de la sensibilidad demostrada en los test de sensibilidad *in-vitro*¹⁴.

4. Por otro lado, la información frente a carbapenemasas es aún más precaria. Las carbapenemasas tipo KPC en Enterobacteriaceae son endémicas en Colombia y Puerto Rico, y han sido reportadas en Brasil, Argentina, Venezuela y Trinidad y Tobago¹⁵; otras carbapenemasas tipo metalo - enzimas en *Enterobacteriaceae* han sido también descritas en Colombia, Venezuela, Brasil, Argentina y México. No existen estudios clínicos que demuestren que una infección por bacterias productoras de carbapenemasas podrá ser tratada exitosamente con un carbapenem si su CIM está dentro de los rangos sugeridos por el CLSI. Al contrario, el único estudio existente publicado en el 2009 por Weisenberg et al, en una serie de pacientes con infecciones por *K. pneumoniae* productora de Kpc sensibles a imipenem y tratados con meropenem o imipenem mostró que un 55.6% de pacientes tuvieron falla terapéutica o microbiológica al tratamiento¹⁶.

Nos falta mucho por entender del comportamiento de las carbapenemasas en diferentes bacterias (su capacidad hidrolítica puede ser diferente en un aislado *E.coli* vs. *Enterobacter* vs. *P. aeruginosa*), en diferentes sitios (por EI) y además es preocupante la resistencia indiscriminada que se generara sobre los carbapenemes por los bajos PC, sin hacer ninguna distinción del tipo de Beta-lactamasa implicada o infección; esto llevará una alta presión selectiva sobre las únicas opciones terapéuticas

existentes : polimixina (para la cual ya se ha reportado resistencia en Enterobacteriaceae productoras de Kpc o NDH1) y tigeciclina (la cual tiene limitaciones en infecciones severas) o fosfomicina sódica (parenteral) que es activa sobre prácticamente el 100% de productores de BLEE y carbapenemasas, de acuerdo a estudios internacionales y los ensayos de Casellas y cols (XV Congreso de API Punta del Este 2011, presentación aprobada nº 052)

5. Es importantísimo considerar el EI. Por otro lado, el inóculo que se usa para el test de microdilución en caldo (5×10^5 ufc/ml) es muy bajo y puede ocultar la población resistente. Se ha encontrado EI para las cefalosporinas de espectro extendido en aislamientos productores de BLEE y AmpC. Si bien los PC para cefepima no fueron modificados, un estudio *in-vitro* realizado por Kang et al, en aislamientos de *K. pneumoniae* productoras de AmpC mostraron un EI con un aumento de 8 veces o más en la CIM para cefepima, lo cual sugiere que este podría ser un agente menos confiable en infecciones con un alto inóculo; resultados semejantes se observaron para cefotaxima y ceftazidima¹⁷; Bedenic et al, también encontraron EI con cefepima en estudios *in-vitro* hechos en aislamientos de *K. pneumoniae* productora de BLEE tipo SVH¹⁸. Existen estudios que muestran una correlación entre el EI y falla terapéutica; uno de ellos es el de Paterson et al, donde dos pacientes fallecieron después de recibir monoterapia con cefalosporina basado en reportes de sensibilidad *in-vitro*; en ambos casos las CIM *in-vitro* se incrementaron

dramáticamente cuando un inóculo 10 veces mayor fue usado, elevándose la CIM para ceftriaxona de 8 a > 256 mg/L y la CIM de cefepima de 0.5 a 8 mg/L¹⁹. Si bien no existen estudios sobre el EI de las carbapenemasas, se presume que éste es semejante al descrito para las BLEE.

Lamentablemente, Craig y cols consideran que el EI "is not a fact, but an artifact", con lo que discordamos²⁰.

6. Los métodos automatizados actualmente disponibles en el mercado no son capaces de tener en sus paneles las CIM designadas como nuevos PC, lo cual hará que la implementación sea parcial y confusa. Para agravar aún más las cosas, los diferentes sistemas automatizados pueden dar resultados variables; en el 2007 en el estudio CAP D-C 2007 D-19, se le pidió a los laboratorios realizar tests de sensibilidad a una cepa de *C. freundii* que expresaba la BLEE PER-1 con una CIM de referencia de 16 mg/L para cefepima lo cual es considerado no-sensible; 15% de 311 usuarios de MicroScan reportaron sensibilidad a cefepima, 97% de 244 usuarios de Vitek Legacy reportaron sensibilidad a cefepima, 86% de 230 usuarios de Vitek 2 reportaron sensibilidad a cefepima y 34% de 74 usuarios de difusión de discos reportaron sensibilidad a cefepima²¹. Los resultados de este estudio cuestionan entonces la confiabilidad de los resultados cuando se basan solo en un test de sensibilidad, el cual se toma como único criterio para definir la sensibilidad a los antibióticos.

Debe considerarse que no todos los laboratorios usan métodos automáticos en Latinoamérica para

determinar la CIM. Actualmente, un método popularizado es la microdilución manual (SENSITITRE TREK USA) que no requiere aparataje, aunque las concentraciones ensayadas de CIM están prefijadas.

La falta de confiabilidad de las pruebas de sensibilidad como único criterio para que los clínicos basen sus decisiones terapéuticas es más evidente si se analiza la tabla publicada por el CLSI que lleva como título "Límites aceptables para cepas de control de calidad usadas para monitorear la exactitud de tests de sensibilidad estándar"; en esta tabla se permite un rango de variabilidad entre 3 a 8 diluciones seriadas cuando se hacen tests de control de calidad con el microorganismo (de control) *E. coli* ATCC 25922 (CLSI M-100 S20 Tabla 4). En esta "realidad imperfecta", un productor de BLEE con una CIM para cefotaxima de 1 mg/L (probablemente responda a cefotaxima in vivo) y no puede con confiabilidad ser distinguido de otro con una CIM de 4 mg/L (que probablemente no vaya a responder). Es por lo tanto más simple y seguro la aproximación precavida de hacer el test de confirmación de BLEE y si se encuentra, reportar el aislamiento como resistente²².

7. De acuerdo con los datos de los sistemas de vigilancia de resistencia a antibióticos, las tasas de bacterias -productoras de BLEE- en Sur América están dentro de las más altas del mundo. Dentro del grupo de las BLEE las tipo CTX-M se están reportando con mayor frecuencia en varios países de Latinoamérica⁶; su mayor amenaza se asocia al hecho de que predominantemente se aísla de pacientes con infecciones de inicio

en la comunidad ²³; estas BLEE hidrolizan preferencialmente cefotaxima sobre ceftazidima de modo que los laboratorios que no evalúen de rutina cefotaxima (al no incluir este antibiótico en su panel) y discontinúen el test fenotípico presuntivo de BLEE (el cual incorpora en el tamizaje a cefotaxima con/sin ácido clavulánico) no identificarán las BLEE tipo CTX-M; el impacto podría ser la diseminación de estos genes de resistencia en la comunidad y a nivel hospitalario, así como un riesgo mayor de fallas terapéuticas y desenlaces clínicos adversos en pacientes infectados por estas bacterias que reciban una terapia antibiótica inadecuada instaurada en base a los nuevos planteamientos de CLSI.

Por otro lado, bajar los PC sin buscar el mecanismo de resistencia y definir si es una probable BLEE haría que un porcentaje de Enterobacteriaceae con CIM ≥ 1 mg/L, que podría ser alrededor del 70 % según cada lugar, sean tratadas innecesariamente con carbapenemes. Esto tendría un impacto gigante de acuerdo con el tipo de BLEE y como sea la distribución de las CIM de estas Enterobacteriaceae (pudiendo llegar al 100 % de la población resistente solo por la disminución de los PC, pero con grandes implicaciones terapéuticas) ⁵. Está demostrado que el sobre uso de carbapenemes lleva a una alta presión selectiva sobre Gram-negativos no fermentadores resistentes a estos antibióticos ²⁴.

8. En adición a todo lo anteriormente expuesto, es importante considerar que con frecuencia las bacterias productoras de BLEE o de carbapenemasas co-expresan otros mecanismos de resistencia lo cual

las hacen multiresistentes y frecuentemente se asocian a brotes hospitalarios. Por definición del CDC en pacientes colonizados o infectados por bacterias multiresistentes se deben establecer barreras de contacto, estricto lavado de manos, desinfección y vigilancia para evitar una probable diseminación dentro de la institución hospitalaria ^{25,26}; esta es otra razón importante de identificar los mecanismos de resistencia, de modo que se pueda dar una alarma a los comités de infecciones institucionales para la implementación de medidas que eviten la diseminación intrahospitalaria de estas bacterias y así la ocurrencia de brotes.

Nuestra recomendación es entonces que mientras no tengamos claridad, mayor evidencia con estudios clínicos y se corra el riesgo de falla terapéutica en nuestros pacientes, no se deben bajar los PC. Independientemente de la decisión que se tome en los laboratorios, lo más importante es SEGUIR utilizando la prueba fenotípica presuntiva de BLEE y cuando su expresión sea confirmada, todas las penicilinas, cefalosporinas y aztreonam deberían ser reportados como resistentes o con un pie de nota que diga que se han reportado fallas terapéuticas con su uso. Así mismo, aunque la prueba de Hodge modificada o la de ácido borónico no son perfectas, son una guía importante de la probabilidad de una carbapenemasa y deberán seguir realizándose; finalmente, son múltiples factores los que se deberán tomar en cuenta para tomar la mejor decisión terapéutica y dar la alarma epidemiológica correspondiente.

Agradecimientos: Agradecemos al Dr. Paul Schreckenberger , nuestro amigo y prestigioso experto en el

tema, por las enseñanzas que de él hemos recibido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement, CLSI document M100-S20. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement (June 2010 Update), CLSI document M100-S20-U. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2011. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement, CLSI document M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
4. Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement, CLSI document M100-S21. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA:
5. Casellas, J.M., M. Guzmán-Blanco and M.E. Pinto . The Sleeping Giant: antimicrobials resistance. *Infect. Dis. Clin. North Am.*1994; 8: 29-46.
6. Casellas, J.M. South America: A different continent, different ESBLs *J. Antimicrob. Chemother.* 1999; 44(suppl.A): 16.
7. Comité de Resistencia a Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología. Encuesta nº 17. *Revista API.* 2011. (en prensa).
8. Casellas, J.M. and M. Quinteros. A latin american "point de vue" on the epidemiology, control, and treatment options of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producers. En C. Amabile Cuevas *Antimicrobial Resistance in Bacteria* .2007: 97-122. Ed: Horizon Bioscience Norfolk (UK).
9. Andes, D. and W.A. Craig. Treatment of infections with ESBL-producing organisms: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Clin.Microbiol. Infect.*2005; 6: 10-17
10. Karas, J.A, D.G.Pillay , D. Muckart and A.W. Sturm .Treatment failure due to extended spectrum beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* . 1996; 37(1):203-204.
11. Casellas, J.M., A. Bauernfeind, M. Goldberg, J. Cuba, S. Merino, M. Gilardoni, y J. San Juan. Fallo terapéutico en una bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* tratada con cefepima. *Rev. Esp. Quimioter.*1994; 8: 327-328.
12. Karas, J.A, D.G.Pillay , D. Muckart and A.W. Sturm . Treatment failure due to extended spectrum beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother.* 1996; 37(1):203-204.
13. Paterson, D.L, W.C. Ko, G.A. Von , J.M. Casellas , L. Mulazimoglu, K.P. Klugman et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* . 2001;39(6):2206-2212.
14. Kim, Y.K., H. Pai, H.J. Lee, S.E. Park , E.H. Choi, J. Kim et al. Bloodstream infections by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother* . 2002;46(5):1481-1491.
15. Kang, C.I, S.H.Kim , W.B. Park, K.D. Lee , H.B. Kim , E.C. Kim et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* .2004; 48(12):4574-4581.
16. Rice, L.B, J.D. Yao , K. Klimm , G.M. Eliopoulos, R.C. Moellering (Jr). Efficacy of different beta-lactams against an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* strain in the rat intra-abdominal abscess model. *Antimicrob Agents Chemother* . 1991;35(6):1243-1244.
17. Nordmann, P, G. Cuzon and T. Naas . The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* .2009; 9(4):228-236.
18. Weisenberg, S.A.,D.J. Morgan, R. Espinal-Witter and D.H. Larone. Clinical outcomes of patients with *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* after treatment with imipenem or meropenem. *Diagn Microbiol Infect Dis* . 2009;64(2):233-235.
19. Kang, C.I., H. Pai, S.H. Kim , H.B. Kim , E.C. Kim EC, M.D. Oh et al.Cefepima and the inoculum effect in tests with *Klebsiella pneumoniae* producing plasmid-mediated AmpC-type beta-lactamase. *J Antimicrob Chemother* .2004; 54(6):1130-1133.
20. Bedenic, B, N.Beader and Z. Zagar . Effect of inoculum size on the antibacterial activity of ceftiofene and cefepima against *Klebsiella pneumoniae* strains producing SHV extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Microbiol Infect* . 2001;7(11):626-635.
21. Craig, N., Bahvmani, S.N., and Ambrose, P.G. The inoculum effect, fact or artifact. *Diagn. Microb. Infect. Dis.* 2004; 50: 229-230

22. Paterson, D.L., W.P. Ko, G.A. Von, S. Mohapatra, J.M. Casellas, H. Goossens et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. Clin Infect Dis .2004; 39(1):31-37.
23. CAP. Bacteriology Survey 2007 D-C Final Critique. College of American Pathologists, Northfield, IL, 2007
24. Livermore, D. Con-report in accordance with resistance mechanisms. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases April 2010, Vienna, Austria. Abstr S319, Clin Microbiol Infect 16: Suppl 2, S69, 2010.
25. Canton, R and T.M. Coque . The CTX-M beta-lactamase pandemic. Curr Opin Microbiol .2006; 9(5):466-475.
26. Rahal, J.J, C. Urban , D. Horn , K. Freeman , S. Segal-Maurer , J. Maurer et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. JAMA . 1998;280(14):1233-1237.
27. Siegel, J.D, E. Rhinehart , M. Jackson , L. Chiarello , and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee .Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>

COMENTARIOS

Comentario 1

Hélio Vasconcellos Lopes

Professor de Microbiologia Universidade Federal de Santos y Sao Paulo, Brasil.

Pede-me o professor José Maria Casellas para comentar sobre o brilhante e exaustivo trabalho realizado por ele em associação com os doutores Villegas e Ruiz. Dois grandes problemas ocupam meu pensamento, com relação a seu pedido: primeiro é que meu parceiro nas Encuestas e eminente microbiologista, Caio Marcio Figueiredo Mendes, faleceu precocemente, nos seus sessenta e poucos anos, em dezembro de 2010, deixando-me desolado e isolado. O outro diz respeito às enormes

divergências que envolvem o tema. Vejam, como exemplos:

A CLSI diverge da EUCAST;

Especialistas divergem do papel do “Efeito Inóculo”;

Métodos automatizados (MicroScan, Vitek Legacym ViteK 2) divergem entre si, nos resultados;

As variações “aceitáveis” pela CLSI com os testes de controle de qualidade.

A grande diversidade das beta-lactamases quanto à prevalência, distribuição de tipos e bactérias

produtoras, tanto entre os países da América Latina, como EUA e Europa. Igualmente, a grande heterogeneidade quanto à presença de carbapenemases (tipo Kpc e outras metaloenzimas) nos diversos países da América Latina, nos EUA, na Europa e também em outras regiões do globo.

A diversidade - conseqüente às recomendações do CLSI -, de comportamento (S/R) das enterobactérias (produtoras ou não de ESBL) perante as cefalosporinas. Da mesma forma, a diversidade (S/R) das enterobactérias produtoras de carbapenemases perante os carbapenêmicos.

Sob outro ponto de vista, a constatação - na Encuesta 17, de que em 12 dos 16 países da América Latina percentagens inferiores a 50% de seus laboratórios realizam o teste de diluição, para a obtenção das CIMs -, documenta uma significativa barreira para nossas maiores aspirações científicas.

Por fim, chamo a atenção dos leitores para o possível uso abusivo de carbapenêmicos: classe de antimicrobianos excelente mas com duas propriedades potencialmente prejudiciais: a forte pressão seletiva que exerce sobre as bactérias e a significativa indução de enzimas de resistência em antibióticos usados prévia ou concomitantemente.

A não valorização das provas fenotípicas de resistência aumenta o risco de falhas terapêuticas e descaracteriza a epidemiologia local. Esperamos que, em nosso Congresso de Punta Del Este, seja realizada uma reunião com os "experts" a fim de se chegar a um possível consenso - quanto a estas

questões - que seja de valia para toda a nossa LatinoAmérica.

A posição da Sociedade Brasileira de Infectología

Em março/2010 os membros do Comitê de Bacteriologia Clínica da SBI* reuniram-se com o objetivo de avaliar se os novos pontos de corte estabelecidos pelo CLSI no documento M100-S20 seriam adequados à realidade brasileira. Foi apresentada a distribuição das CIMs de 1.339 cepas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas em hospitais brasileiros pelo programa Sentry, de 1997 a 2006: cerca de 30% destas cepas mostraram CIMs $\geq 16 \mu\text{g/ml}$ para a cefepima. Foram também discutidos os estudos de farmacocinética/farmacodinâmica (pK/pD) relacionados à utilização de cefepima em enterobactérias produtoras de ESBL: alguns estudos recomendam concentração de cefepima superior à CIM por pelo menos 50% do tempo entre duas doses; outros sugerem concentrações de cefepima várias vezes maiores do que a CIM. Considerando que as posologias de cefepima mais frequentemente utilizadas são 2g IV em 30 minutos de 12/12h ou de 8/8h, o grupo reunido achou, **por consenso**, que a meta farmacodinâmica seria atingida com maior segurança para isolados que apresentassem CIM para cefepima $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. A conclusão do grupo foi, portanto: "que enterobactérias devem ser consideradas sensíveis à cefepima quando a CIM for $\leq 1 \mu\text{g/ml}$."

* Dra. Ana Gales, Dra. Silvia Costa, Dra. Silvana Ricardo, Dr. Jorge Sampaio e Dr. Julival Ribeiro.

Comentario 2

Mirta Quinteros

Bacterióloga del Hospital de Infecciosas
Francisco J. Muñiz, Bs. As.
Ex coordinadora de la Subcomisión de
Antibacterianos de SADEBAC

Los conceptos vertidos por los autores describen claramente la situación que se plantea en clínica, los cambios realizados por el CLSI en los puntos de corte en los antimicrobianos β -lactámicos y el impacto que podría tener su aplicación, sin tener en cuenta los métodos fenotípicos que detectan mecanismos enzimáticos como producción de BLEE y carbapenemasas.

La vasta experiencia en nuestro país frente a la falla de tratamiento con ceftriaxona en pacientes neonatos infectados con *K. pneumoniae* productoras de BLEE en la década del '80, hizo que se revisaran los puntos de corte a cefotaxima (Subcomisión de Antimicrobianos-SADEBAC-AAM) y se introdujera la detección de BLEE como método de rutina. Esta observación oportuna, permitió por más de 20 años alertar al médico de la posible falla de tratamiento, en pacientes infectados por enterobacterias con CIM de 1- 8

$\mu\text{g/ml}$ a cefotaxima que, según los PC del CLSI de ese momento, los definía como sensibles.

Si bien nuestra experiencia frente a la emergencia de carbapenemasas es mucho menor al impacto de las BLEE, es lógico suponer que por tratarse de un mecanismo enzimático, se debería adoptar las mismas precauciones y mantener los métodos fenotípicos de detección de carbapenemasas en aquellos casos en donde se observe la disminución de los valores de halo o el aumento de la CIM poblacional a los carbapenemes.

Los métodos fenotípicos de detección de BLEE, AmpC y carbapenemasas deberían utilizarse de rutina no sólo con fines epidemiológicos y de reporte al comité de control de infecciones, sino para contribuir en el tratamiento de las infecciones alertando en las posibles fallas de tratamiento, como en el uso adecuado de los antimicrobianos β -lactámicos.

ACTUALIZACIONES

Actualización sobre vacunas antimeningocócicas.

Gabriela Inés Vidal

Médica Especialista en Enfermedades Infecciosas. Integrante de la Comisión de Vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Gerente de Asuntos Médicos para Latinoamérica Sur. Novartis Vacunas.

1. Introducción:

La enfermedad meningocócica es una enfermedad fulminante y devastadora con una tasa de mortalidad entre el 10% al 14% que puede dejar secuelas permanentes hasta en 1 de 5 sobrevivientes, incluyendo pérdida de la audición, amputaciones, compromiso neurológico y convulsiones.¹⁻⁵

Como consecuencia de esta evolución, la meningococemia y la meningitis meningocócica, tienen un alto impacto social y su diagnóstico y tratamiento oportuno constituyen un desafío para médicos, microbiólogos y epidemiólogos.

Neisseria meningitidis o meningococo es una de las principales causas de

meningitis bacteriana en niños y adultos jóvenes especialmente después de la marcada reducción de la incidencia de *Haemophilus influenzae* B y *Streptococcus pneumoniae* como resultado del uso de vacunas conjugadas.^{3,4}

La incidencia de la enfermedad y la distribución de serogrupos que causan enfermedad invasiva por *N. meningitidis* varían geográfica y temporalmente.⁶ Esta epidemiología dinámica e imprevisible hace evidente la necesidad de contar con una vacuna que proteja a todas las personas contra el mayor número de serogrupos.

La vacunación es considerada la mejor estrategia de prevención para la enfermedad meningocócica.⁴

2. Agente etiológico:

N. meningitidis es un diplococo gramnegativo, aeróbio, sólo patógeno en humanos, que coloniza la nasofaringe.⁷ Los meningococos se caracterizan por poseer una cápsula de polisacáridos que protege a la bacteria de la desecación y de los mediadores inmunológicos del huésped.⁸ La clasificación de *N. meningitidis* en serogrupos se basa en la reactividad inmunológica de los polisacáridos capsulares y se han identificado al menos 13 serogrupos: A, B, C, D, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z y 29E.⁵ De estos serogrupos, A, B, C, W-135, X e Y son responsables de casi todos los casos de enfermedad en el hombre.⁹ Como los polisacáridos capsulares son los antígenos más expuestos sobre la superficie de la bacteria, son el objetivo principal de la inmunidad humoral y de la mucosa.¹⁰ Es de destacar, entonces, que la cápsula de polisacáridos es el componente principal de todas las vacunas ACWY licenciadas en la actualidad.

N. meningitidis puede además clasificarse en serotipos, serosubtipos e inmunotipos de acuerdo a la composición antigénica de sus proteínas de membrana externa: Por B, Por A y lipooligosacárido respectivamente.^{4,7} Si bien la caracterización de los serogrupos es de gran importancia para el desarrollo de las estrategias de vacunación, las técnicas genómicas ofrecen una mejor comprensión de la epidemiología y expansión clonal del meningococo que causa la enfermedad.⁴

N. meningitidis ha demostrado también tener la capacidad potencial de cambiar el material genético responsable de la producción capsular y cambiar de serogrupo. Dicho material genético es transferido horizontalmente entre microorganismos con diferentes polisacáridos capsulares.¹¹⁻¹⁵ Ya que el cambio capsular modifica el fenotipo capsular de la bacteria, el mismo puede llevar a cambios importantes e imprevisibles en la epidemiología meningocócica o crear clones virulentos para los cuales puede no estar disponible una vacuna.

En EE.UU el cambio capsular es común, basado en la evidencia de cepas virulentas que causan enfermedad por serogrupos C, Y y B.¹² En otros países como Portugal y Francia se han observado cambios capsulares de C a B y en Canadá de Y a B.¹⁵⁻¹⁷ Se ha sugerido que el cambio capsular es el mecanismo que produjo la emergencia de la cepa W-135 virulenta en el Hajj del año 2000, basado en la relación genética entre la cepa y un clon virulento de serogrupo C.^{14,18-21} En este caso, el cambio capsular creó una nueva cepa bacteriana que modificó la epidemiología global de la enfermedad meningocócica, siendo necesario contar con vacunas para cubrir este serogrupo y adaptar las recomendaciones sobre inmunización para prevenir brotes epidémicos de la enfermedad.⁹ También se observó un cambio capsular de serogrupo C a W-135 en Nueva Zelanda.¹⁴

Los meningococos se transmiten de

una persona a otra por gotas aerosolizadas o contacto con secreciones respiratorias.⁷ La mayoría de los individuos portan *N. meningitidis* en forma asintomática en las fauces o en el tracto respiratorio superior en algún momento de la vida y raramente evolucionan a la enfermedad invasiva (menos del 1% de los casos). Esto último ocurre entre 1 a 14 días desde la adquisición de *N. meningitidis*.⁴ Estudios realizados en Europa han demostrado que las tasas de

portadores son bajas en los lactantes, luego aumentan abruptamente en los adolescentes y alcanzan un pico máximo entre los 20 y los 24 años de edad, con tasas de prevalencia del 10% al 35% que disminuyen a menos del 10% en grupos de edad mayores.^{6,22} En los convivientes de un caso de enfermedad meningocócica el riesgo de enfermedad invasiva se incrementa de 500 a 800 veces en relación a la población general.^{4,6}

3. Factores de Riesgo para la enfermedad meningocócica (Tabla 1)^{5,9,23,24}

Tabla 1: Factores de Riesgo		
Condiciones médicas (defectos inmune de base que confieren predisposición a la enfermedad invasiva)/Otras condiciones	Condiciones de Vida/ Interpersonales (depende de la posibilidad de encontrar y adquirir una bacteria virulenta)	Características demográficas/Otros
<ul style="list-style-type: none"> Asplenia anatómica o funcional Deficiencia de properdina Deficiencia de componentes terminales del complemento (C3,C5-C9) Infección por HIV (probablemente tengan riesgo incrementado) <p>Otras condiciones (disminución de la integridad mecánica y funcional de la mucosa respiratoria como barrera a la invasión)</p> <ul style="list-style-type: none"> Antecedentes o coincidente infección viral respiratoria Fumadores activos y pasivos 	<ul style="list-style-type: none"> Convivientes con una persona portadora o enferma Condiciones de hacinamiento <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dormitorios escolares ✓ Reclutas militares ✓ Bares, lugares bailables 	<ul style="list-style-type: none"> Lactantes Nivel socioeconómico bajo <p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> Viajeros <ul style="list-style-type: none"> ✓ A regiones con enfermedad epidémica o hiperendémica ✓ Peregrinos al Hajj o al Umrah Exposición ocupacional (microbiólogos, trabajadores de laboratorios)

4. Epidemiología

Se estiman en el mundo alrededor de 500.000 casos de enfermedad meningocócica invasiva y 50.000

muerdes anuales.⁶ El mayor impacto de la enfermedad se produce en el cinturón meningítico, en África, donde

las tasas de incidencia anuales durante la epidemia van de 100 a 800 casos por 100.000 habitantes.¹⁸ En Argentina la incidencia de la enfermedad meningocócica es de 0,6 casos por 100.000 habitantes representando alrededor de 250 casos anuales.¹⁹

En 2006, la incidencia general de los casos diagnosticados por laboratorio, confirmados y probables de enfermedad meningocócica invasiva en 27 países europeos fue de 1,01 (un rango entre 0,2 y 4,7) por 100.000 habitantes; sin embargo, la enfermedad meningocócica es sub-reportada. Similar situación ocurre en América Latina y el Caribe.¹⁸ Por lo tanto, la carga mundial de la enfermedad meningocócica es subestimada. Esto se debe, no sólo a la falta de reporte, a pesar de que es considerada una enfermedad de notificación obligatoria, sino también a dificultades en su diagnóstico por limitaciones en obtener muestras adecuadas para su aislamiento microbiológico y el uso de antibióticos previos y en algunos casos por no contar con técnicas específicas para su identificación (como por ejemplo, PCR).

La distribución de pacientes por sexo presenta un leve predominio en el sexo masculino y con respecto a estacionalidad se producen un mayor número de casos en el invierno.⁴ En relación a la distribución por grupo etario, la mayor incidencia se observa en niños menores de 5 años y especialmente en menores de 2 años. Durante las epidemias se observa un aumento del número de casos en adolescentes y adultos jóvenes.⁴ Un segundo pico de incidencia puede observarse en

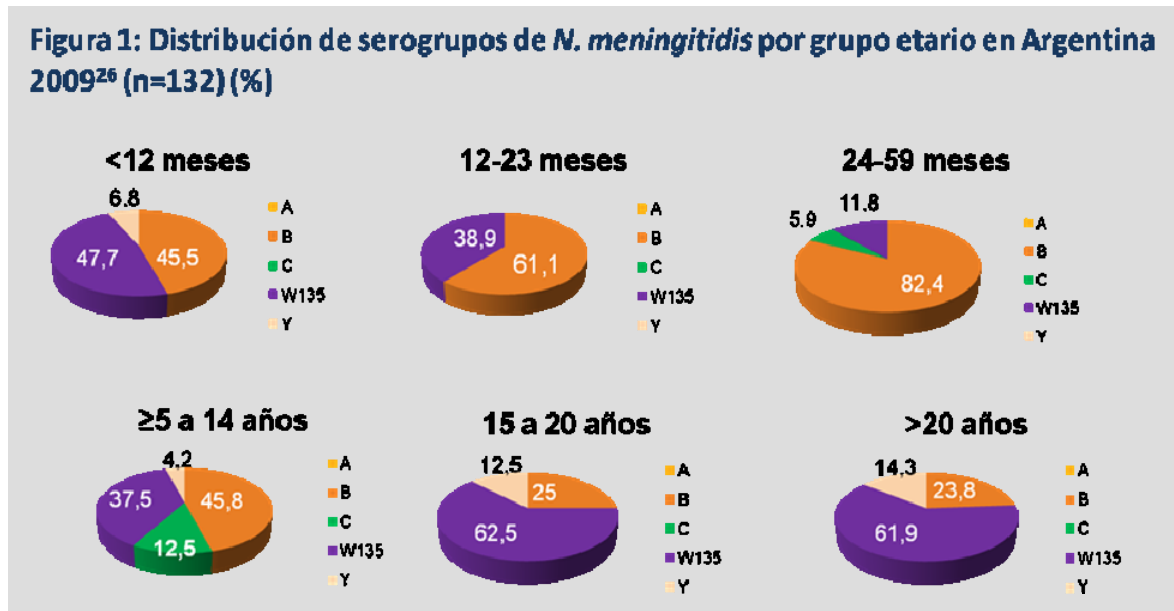
algunas poblaciones entre adolescentes y adultos jóvenes, probablemente por aumento de la transmisión particularmente observado en estudiantes que viven en dormitorios comunes.^{3,4} Es importante remarcar que si bien la incidencia de la enfermedad es más alta en los más pequeños, la tasa de casos fatales es mayor en adultos jóvenes entre 15-24 años (22,5%) y en adultos de más de 25 años (16,5%) que en niños menores de 15 años (4,6%).²⁵

Con respecto a la distribución de los serogrupos, detallamos previamente los prevalentes en el mundo destacando que pueden variar por país, por región o a lo largo del tiempo. El serogrupo A está asociado con enfermedad epidémica y predomina en África Sub-Sahariana, conocido como el cinturón meningítico. Brotes de la enfermedad por serogrupo W-135 han sido reportados en Arabia Saudita y en países del cinturón africano. En países desarrollados como EE.UU y Europa la enfermedad es endémica. En Europa, antes de la introducción de la vacuna antimeningocócica conjugada C, más del 95% de los casos fueron atribuidos a los serogrupos B y C. En EE.UU predominan los serogrupos B, C y el Y ha aumentado en los últimos años principalmente entre adultos y adultos mayores.⁴

En Argentina, desde el año 2007 comenzó a aumentar el serogrupo W-135¹⁹ y según los datos del Sistema Regional de Vacunas-SIREVA II 2009 de 132 aislamientos invasores: 47,72% fueron serogrupo B; 43,18% serogrupo W-135; 6,06% serogrupo Y y 3,03% serogrupo C.²⁶ La

distribución de los serogrupos por grupos etarios se puede ver en la

Figura 1²⁶



Las exitosas campañas de vacunación pueden reducir significativamente la prevalencia de serogrupos específicos (tal como ocurrió con la introducción de la vacuna meningocócica conjugada del serogrupo C en el Reino Unido).

Como se mencionó previamente, el perfil de múltiple-serogrupo de la enfermedad meningocócica y la imprevisibilidad de las distribuciones de dichos serogrupos en el mundo, sugieren que el control efectivo necesita de un uso más difundido de vacunas meningocócicas ampliamente protectoras e inmunogénicas.^{27,28}

5. Prevención de la enfermedad

meningocócica: Vacunación
La enfermedad meningocócica invasiva es una de las enfermedades más severas, prevenible por vacunación.²⁹

5.1. polisacáridos conjugados en relación a las vacunas de polisacáridos no conjugados.

Las vacunas meningocócicas de polisacáridos no conjugados han estado disponibles desde los años 1970s.⁶ Han demostrado ser seguras y efectivas en controlar brotes y epidemias pero tienen algunas limitaciones. No generan una respuesta inmune adecuada en los menores de 2 años, por no promover una respuesta dependiente de células

T y la duración de la protección es limitada, ya que no inducen memoria inmune. Estas vacunas, tampoco producen una reducción sostenible de la portación nasofaríngea de *N. meningitidis* y por lo tanto, no interrumpen considerablemente la transmisión para producir inmunidad rebaño o comunitaria. Además, pueden producir hipo-respuesta con dosis repetidas (particularmente evidente para los serogrupos A y C).^{3,4,6}

La conjugación química de los polisacáridos a proteínas transportadoras (mutante de toxina difteria no tóxica-CRM197, toxoide diftérico y toxoide tetánico) altera la naturaleza de la respuesta antipolisacárida a una respuesta T-dependiente, produciendo una sólida respuesta primaria en lactantes y una respuesta anamnésica marcada en la re-exposición.^{3,4}

5.2. Experiencia e Impacto de la introducción de vacunas meningocócicas conjugadas de serogrupo C en el mundo.

En noviembre de 1999 se introdujo, en el Reino Unido, la vacuna conjugada monovalente para el serogrupo C. Inicialmente se administraron a los lactantes 3 dosis (2, 3 y 4 meses) y se realizó también una campaña de actualización o “*catch-up*” por un período de 11 meses ofreciendo una dosis a los menores de 18 años. El aumento inicial de la incidencia de la enfermedad por serogrupo C llevó a la decisión, en diciembre de 2001, de extender la recomendación a los menores de 25 años.⁶ Dado que en los lactantes vacunados se reportó la

pérdida de eficacia durante su primer año de vida, se realizaron cambios en los esquemas de vacunación para lograr una protección más prolongada. Se recomendaron entonces 2 dosis (en lugar de 3 dosis) después de los 2 meses de edad y un refuerzo a los 12 meses de edad (esquema utilizado actualmente).⁴ Con su implementación se obtuvo una reducción del 93% de la enfermedad por serogrupo C³⁰, incluso en los grupos de edades que no fueron vacunados, demostrando que la vacuna conjugada protege no sólo a los individuos que reciben la vacuna sino también al resto de la población como resultado de la disminución de la portación nasofaríngea de la bacteria (inmunidad rebaño o comunitaria).

En Holanda, en septiembre de 2002, se introdujo la vacuna en el programa de inmunización con una sola dosis a los 14 meses de edad, estrategia que demostró ser más costo-efectiva. También en este país recibieron la vacuna los niños de 12 meses a 19 años de edad. En Australia se administró una dosis de la vacuna a los 12 meses de edad observándose, al igual que en Holanda³¹, una marcada reducción en las tasas de la enfermedad.

En Brasil, desde octubre de 2010, dada la prevalencia del serogrupo C, se decidió incluir esta vacuna en el esquema de inmunizaciones para todos los niños menores de 2 años sin “*catch up*” en los grupos de mayor edad.⁴

5.3. Correlación de protección

La vacuna meningocócica C fue aprobada con datos de seguridad e inmunogenicidad obtenidos de estudios clínicos que utilizaron un ensayo bactericida del suero (Serum Bactericidal Assay-SBA) dependiente de complemento como subrogante de protección contra meningococo C.²⁴ El ensayo bactericida del suero se realiza incubando diluciones en serie de suero humano con colonias de meningococo C en presencia de complemento humano (hSBA) o de conejo (rSBA). Los títulos de anticuerpos bactericidas del suero son expresados como la dilución del suero que produce al menos el 50% de la muerte de los meningococos.²⁴ Un título de al menos 1:4, usando complemento humano, ha sido considerado como un correlato de protección natural de la enfermedad invasiva teniendo en cuenta estudios que demostraron una relación inversa entre la incidencia de la enfermedad meningocócica relacionada a la edad y la presencia de anticuerpos funcionales sobre este punto de corte.³² Cuando se utiliza complemento de conejo, el título de anticuerpos bactericidas considerado protector es $\geq 1:8$. En este caso es considerado un título mayor debido a que el meningococo es más sensible a la lisis en presencia de complemento de conejo en comparación con el complemento humano.^{24,33}

5.4 Vacunas conjugadas tetravalentes ACWY

El éxito de la inmunización contra meningococos del serogrupo C, demostró que las vacunas conjugadas son efectivas en eliminar

la enfermedad. Esto llevó al desarrollo de nuevas vacunas conjugadas con el fin de extender la protección a otros serogrupos que causan enfermedad invasiva en el mundo.

5.4.1 Aprobaciones regulatorias

En enero de 2005 se aprobó en EE.UU. la primera vacuna conjugada tetravalente, MenACWY-D contra meningococos de los serogrupos A, C, W-135 e Y conjugada a toxoide diftérico como proteína transportadora para su uso entre los 2 y 55 años de edad.³ Su aprobación se basó en la no inferioridad inmunológica y seguridad en relación a la vacuna tetravalente de polisacáridos no conjugados disponible en ese momento. En febrero de 2010 se aprobó, en EE.UU., la vacuna conjugada tetravalente MenACWY-CRM conjugada al CRM197 como proteína transportadora y fue la primera vacuna aprobada en Europa y América del Sur para su uso en adolescentes y adultos. En Europa, esta vacuna, se aprobó para los mayores de 11 años con riesgo de exposición a *N. meningitidis* y en EE.UU y en Canadá para personas entre los 11 y 55 años de edad. En Argentina, MenACWY-CRM se aprobó el 2 de julio de 2010 para personas entre los 11 y 55 años de edad, alineada a la aprobación de la FDA en los EE.UU. En enero de 2011, en EE.UU., se extendió la aprobación de MenACWY-CRM a partir de los 2 años de edad. Actualmente esta vacuna está licenciada en 40 países en todo el mundo. La investigación clínica y el programa de desarrollo de MenACWY-CRM fueron diseñados

para demostrar inmunogenicidad comparable con otras vacunas meningocócicas. En relación a la posología, ha sido aprobada una dosis desde los 2 años de edad. Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica (ej.: esplenectomizados o con asplenia funcional o déficit de complemento) se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera. No se ha determinado aún la necesidad de una dosis de refuerzo con MenACWY-CRM.

5.4.2 Proteínas transportadoras (toxoides diftérico, CRM197)

Aunque las diferentes proteínas transportadoras tienen perfiles clínicos bien establecidos, la relativa inmunogenicidad de una vacuna conjugada comparada con otra no puede predecirse sólo basada en la proteína transportadora. La inmunogenicidad puede verse afectada por la longitud de la cadena polisacárida o la conjugación química así como por la interferencia o efecto adyuvante de vacunas administradas concomitantemente.^{9,34}

5.4.3. Estudios clínicos

5.4.3.1 Inmunogenicidad (Tabla 2 y Tabla 3)

Los datos clínicos preliminares y publicados sobre MenACWY-CRM muestran una respuesta inmune robusta en lactantes, niños, adolescentes y adultos, con semejante seguridad y reactividad a otras vacunas aprobadas.^{9,24,35-41} En los lactantes, con 3 dosis (2, 3 y 4 meses o 2, 4 y 6 meses) de la vacuna tetravalente adyuvantada con fosfato de aluminio,

se observaron títulos mayores a 1:4 entre el 81 y el 99% de los niños vacunados.³⁷ La administración de dos dosis de vacuna produjo una respuesta inmunogénica menor para el serogrupo A.³⁷ Con respecto a la media de títulos geométricos (GMT) declina a los 12 meses pero aumenta con una dosis de refuerzo.³⁷ En un estudio abierto, 175 lactantes fueron randomizados para recibir MenACWY-CRM a los 6 y 12 meses, a los 12 meses solamente o vacuna monovalente del serogrupo C a los 12 meses y MenACWY-CRM a los 18 meses. Después de un mes post-vacunación la proporción de sujetos con títulos de hSBA ≥ 8 para los 4 serogrupos fue entre el 83 y el 100% en el grupo que recibió 2 dosis, aproximadamente 57-93% en el que recibió una dosis a los 12 meses y 53 a 100% en el que recibió la dosis a los 18 meses.³⁵ A diferencia de MenACWY-CRM en lactantes, MenACWY-D es pobremente inmunogénica.²⁴ En relación a la inmunogenicidad de MenACWY-CRM en adolescentes, adultos y niños entre 2 y 10 años, ver tablas 2 y 3. También se ha observado la persistencia de la respuesta inmune en adolescentes a los 12 y 22 meses post vacunación.⁴²

Tabla 2: Inmunogenicidad de MenACWY-CRM en Estudios Clínicos Fase III en adolescentes y adultos^a comparada con MenACWY-D y MPSV4^b							
Estudio (año)	Grupo de edad (años)	Población randomizada	Vacuna	Sujetos con títulos de hSBA ^c ≥8, 1 mes post-vacunación, % (95% intervalo de confianza)			
				A	C	W – 135	Y
Jackson y col. (2009) ⁴⁰	11-18	2180	MenACWY-CRM	75(73-78)	84 (82-86)	96 (95-97)	88 (85-90)
			MenACWY-D	67 (62-72)	84 (80-87)	88 (84-92)	69 (63-74)
Reisinger y col. (2009) ⁴¹	19-55	1359	MenACWY-CRM	69 (66-72)	80 (77-83)	94 (91-96)	79 (76-83)
			MenACWY-D	71 (65-76)	72 (67-77)	90 (86-93)	70 (65-75)
Stamboulian y cols. (2010) ⁴²	19-55	2831	MenACWY-CRM	81 (74-86)	88 (82-92)	98 (95-100)	88 (82-92)
			MenACWY-D	80 (74-86)	92 (87-96)	93 (89-97)	76 (70-82)
	55-65		MenACWY-CRM	87 (78-93)	90 (82-96)	94 (86-98)	88 (79-94)
	MPSV4 ^b		63 (47-78)	83 (68-93)	95 (83-99)	68 (52-82)	

Adaptado de Cooper B y cols⁹. b- vacuna polisacárida no conjugada tetravalente ACWY. C-hBSA: Ensayo bactericida del Suero con complemento humano.

Tabla 3: Respuesta^a serológica después de una dosis de MenACWY-D o MenACWY-CRM en niños entre 2-10 años de edad (población por protocolo)^b				
Grupo	Proporción (95% intervalo de confianza) con respuesta serológica			
	2-5 años		6-10 años	
	MenACWY-D (n=600-615)	MenACWY-CRM (n=593-607)	MenACWY-D (n=533-541)	MenACWY-CRM (n=542-554)
A	77 (73-80)	72 (68-75)	83 (79-86)	77 (73-80)
C	56 (52-60)	60 (56-64)	57 (53-62)	63 (59-67)
Y	45 (41-49)	66 (62-70)	39 (35-44)	58 (54-62)
W-135	58 (54-62)	72 (68-75)	44 (40-49)	57 (53-61)

5.4.3.2. Administración de vacunas tetravalentes conjugadas con otras vacunas concomitantes.

No se han observado interacciones con la administración en forma concomitante de MenACWY-D con otras vacunas como toxoide tetánico, toxoide diftérico, fiebre tifoidea y pertussis acelular.

Por su parte, MenACWY-CRM puede administrarse concomitantemente con vacunas dTpa (difteria, tétanos y pertussis acelular) y HPV en adolescentes⁴³ y en lactantes con hepatitis B, difteria, tétanos, *Haemophilus influenzae b* y vacuna neumocócica conjugada heptavalente.^{37,44}

5.4.4. Correlación de protección

La evaluación de la seroprotección en las vacunas tetravalentes conjugadas es similar a la vacuna meningocócica C. Dada la variabilidad observada con los estudios biológicos, muchas autoridades regulatorias prefieren el uso de un título de 1:8 como subrogante para medir la protección.

5.4.5 Seguridad y tolerabilidad⁹

Ambas vacunas MenACWY-CRM y MenACWY-D son bien toleradas, con comparable reactogenicidad y similares tasas de reacciones a nivel local, en el sitio de inyección, y síntomas sistémicos.

En un estudio donde se enrolaron 2180 adolescentes, el dolor fue la reacción local solicitada reportada más frecuentemente, para MenACWY-CRM 44% y para MenACWY-D 53%. De éstos, 78% en el grupo MenACWY-CRM y 76% en el grupo MenACWY-D presentaron

dolor leve. El eritema y la induración fueron reportados en $\leq 16\%$ de los sujetos en cada grupo y la mayoría cumplían criterios de reacciones leves ($\leq 25\text{mm}$ de diámetro). Las reacciones sistémicas solicitadas fueron infrecuentes, semejantes en ambos grupos, y leves. La fiebre fue reportada en 1% de los receptores en cada grupo. Los eventos adversos no solicitados fueron semejantes para ambas vacunas (27%). Un 5% y 6% de los sujetos reportaron un evento adverso no solicitado, relacionado posible o probablemente después de la administración de MenACWY-CRM y MenACWY-D respectivamente. En el grupo MenACWY-CRM, 18 sujetos reportaron un evento adverso serio y en el grupo MenACWY-D sólo 2. Ninguno se consideró estar relacionado a la vacuna de estudio.³⁹ En otro estudio clínico de 1620 adolescentes, no se observaron diferencias en la reactogenicidad cuando MenACWY-CRM se aplicó concomitante o secuencialmente con las vacunas dTpa y HPV.⁴³ En 1359 adultos enrolados en un estudio⁴⁰, el dolor en el sitio de inyección fue reportado en el 38,4% del grupo MenACWY-CRM y 40,8% de aquellos que recibieron MenACWY-D. La cefalea fue comunicada en el 24,9% y 25% para MenACWY-CRM y MenACWY-D respectivamente. En un estudio de sujetos adultos, entre 55 y 65 años de edad, similar proporción de sujetos que recibieron MenACWY-CRM reportaron reacciones en el sitio de inyección (43%) o reacciones sistémicas (39%) y 40% de los que recibieron vacuna MPSV4 (vacuna de polisacáridos no conjugados tetravalente ACWY) reportaron reacciones sistémicas o en el sitio de inyección.⁴¹ En el estudio

de Halperin y cols, de 175 lactantes randomizados las reacciones locales más frecuentes fueron el eritema (39%-45%) y sensibilidad (22%-52%) en el sitio de inyección. La irritabilidad (52%-73%) fue la reacción solicitada más frecuentemente reportada.³⁵

6. Desafíos en la prevención de la enfermedad meningocócica

De acuerdo a lo descrito previamente se dispone, a la fecha, de vacunas conjugadas que cubren 4 de los serogrupos prevalentes que producen enfermedad meningocócica invasiva en el mundo. El mayor desafío ahora es el desarrollo de vacunas inmunogénicas contra el serogrupo B. El polisacárido capsular B, es pobremente inmunogénico porque tiene una estructura antigénica similar a aquella encontrada en el tejido neural embrionario. Por lo tanto, el polisacárido no puede utilizarse para el desarrollo de la vacuna. Además, en el caso de hacerlo, existe el riesgo de reacciones inmunes. Se han producido entonces vacunas de

vesículas de membrana externa, las cuales han sido exitosas para brotes clonales. En Noruega, un estudio randomizado doble ciego, mostró una protección global del 57,2% administrada a estudiantes entre 13 y 21 años. Otra vacuna con la cepa B:4:P1,15 en Cuba mostró una efectividad del 83% de eficacia entre los 10 a 14 años. Sin embargo, la misma vacuna utilizada en San Pablo, Brasil, tuvo una eficacia estimada en el 74% entre los 4 a 6 años, pero es inefectiva en los niños más pequeños y lactantes.⁶ Una vacuna de multicomponentes contra el serogrupo B (4CMenB) fue creada utilizando un revolucionario método conocido como vacunología reversa. Estos componentes son altamente inmunogénicos y en su conjunto son diseñados para proteger contra un amplio rango de cepas que causan enfermedad. Esta vacuna se encuentra en desarrollo clínico y sus resultados son promisorios para avanzar hacia la prevención universal de la enfermedad meningocócica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Edwards MS, Baker CJ. Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J Pediatr* 1981;99:540-545.
2. Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:967-979.
3. CDC. Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(No.RR-7):1-21.

4. Safadi MA and Cintra OA. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. *Neurological Research* 2010;32:263-271.
5. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T and Hughes JM. Meningococcal Disease. *N. Engl. J. Med* 2001;344:1378-1388.
6. Khatami A and Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. *Expert Rev. Vaccines* 2010,9(3):285-298.

7. Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Vacunas antimeningocócicas. En Plotkin, Orenstein, Picazo. Vacunas. 1era edición española. Elsevier, Inc. y ACINDES (Asociación Civil de Investigación y Desarrollo en Salud) 2007:995-1026.
8. Stephens D, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia and *Neisseria meningitidis*. Lancet 2007;369:2196-2210.
9. Cooper B, DeTora L, Stoddard J. Menveo®: a novel quadrivalent meningococcal CRM₁₉₇ conjugate vaccine against serogroups A, C, W-135 and Y. Expert Rev. Vaccines 2011;10(1):21-33.
10. Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. J Med Microbiol 2004;53:821-832.
11. Tan LK, Carlone GM, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. N. Engl. J. Med. 2010;362(16):1511-1520.
12. Harrison LH, Shutt KA, Schmink SE et al. Population structure and capsular switching of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the pre-meningococcal conjugate vaccine era-United States, 2000-2005. J. Infect. Dis. 2010;201(8):1208-1224.
13. Pollard AJ, Levin M. Vaccines for prevention of meningococcal disease. Pediatr. Infect. Dis. J. 2000;19(4):333-344.
14. Beddek AJ, LI MS, Kroll JS, Jordan TW, Martin DR. Evidence for capsule switching between carried and disease-causing *Neisseria meningitidis* strains. Infect. Immun. 2009;77(7):2989-2994.
15. Simões MJ, Cunha M, Almeida F, Furtado C, Brum L. Molecular surveillance of *Neisseria meningitidis* capsular switching in Portugal, 2002-2006. Epidemiol. Infect. 2009;137(2):161-165.
16. Lancellotti M, Guiyoule A, Ruckly C, Hong E, Alonso JM, Taha MK. Conserved virulence of C to B capsule switched *Neisseria meningitidis* clinical isolates belonging to ET-37/ST-11 clonal complex. Microbes Infect. 2006;8(1):191-196.
17. Tsang RS, Law DK, Tyler SD, Stephens GS, Bigham M, Zollinger WD. Potential capsule switching from serogroup Y to B: the characterization of three such *Neisseria meningitidis* isolates causing invasive meningococcal disease in Canada. Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2005; 16(3): 171-174.
18. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine 2009;27(Suppl. 2): B51-B63.
19. Efron AM, Sorhouet C, Salcedo C, Abad R, Regueira M, Vazquez JA. W135 Invasive Meningococcal Strains Spreading in South America: Significant Increase in Incidence Rate in Argentina. W135J. Clin. Microbiol. 2009;47(6):1979-1980.
20. Kilic A, Urwin R, Li H, Saracli MA, Stratton CW, Tang YW. Clonal spread of serogroup W135 meningococcal disease in Turkey J. Clin. Microbiol 2006;44(1):222-224.
21. Doyle TJ, Mejia-Etcheverry A, Fiorella P, Leguen F, Livengood J, Kay R et al. Cluster of serogroup W135 meningococci, southeastern Florida, 2008-2009. Emerg. Infect. Dis. 2010;16(1):113-115.
22. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. FEMS Microbiol. Rev. 2007;31:52-63.
23. Kimura A, Toneatto D, Kleinschmidt A, Wang H and Dull P. Immunogenicity and Safety of a Multicomponent Meningococcal Serogroup B Vaccine and a Quadrivalent Meningococcal CRM197 Conjugate Vaccine against Serogroups A, C, W-135, and Y in Adults Who Are at Increased Risk for Occupational Exposure to Meningococcal Isolates. Clin Vaccine Immunol 2011;18(3):483-486.
24. Pace D. Quadrivalent meningococcal ACYW-135 glycoconjugate vaccine for broader protection from infancy. Expert Rev. Vaccines 2009;8(5):529-542.
25. Harrison LH, Pass MA, Mendelsohn AB, Egri M, Rosestein N, Bustamante A, et al. Invasive meningococcal disease in adolescents and young adults. JAMA 2001;286:694-699.
26. OPS. Informe Regional de SIREVA II 2009: datos por país y por grupos de edad sobre características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. WDC. OPS 2010.
27. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. Pediatr Infect Dis J 2004;23(12 Suppl.):S274-279.
28. Stephens DS. Conquering the meningococcus. FEMS Microbiol Rev 2007;31:3-14.
29. Steffen R, Connor BA. Vaccines in travel health: from risk assessment to priorities. J Travel Med 2005;12:26-35.
30. Gray SJ, Trotter CL, Ramsay ME, Guiver M, Fox AJ, Borrow R et al. Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993/94 to 2003/04: contribution and experiences of the Meningococcal Reference Unit. J Med Microbiol. 2006;55:887-896.
31. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup c conjugate vaccine in the Netherlands. Pediatr Infect Dis J 2006;25:79-80.
32. Goldschneider I, Gotschlich E and Artenstein M. Human Immunity to the Meningococcus. J. Exp. Med. 1969;129(6):1307-1326.

- 33.** Zollinger WD, Mandrell RE. Importance of complement source in bactericidal activity of human antibody and murine monoclonal antibody to meningococcal group B polysaccharide. *Infect Immun* 1983;40(1):257-264.
- 34.** Bröker M, Dull PM, Rappuoli R, Costantino P. Chemistry of a new investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine that is immunogenic at all ages *Vaccine* 2009;27: 5574-5580.
- 35.** Halperin SA, Diaz-Mitoma F, Dull P, Anemona A, Ceddia F. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine after one or two doses given to infants and toddlers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:259-267.
- 36.** Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, Klein NP, Reisinger K, Walter E et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age. *Vaccine* 2010,doi:10.1016/j.vaccine.2010.09.092.
- 37.** Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu LM et al. Immunogenicity of a Tetravalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants. *JAMA* 2008;299(2):173-184.
- 38.** Vesikari T, Ceddia F, Karvonen A, Anemona A, Danzig L, Schmit HJ. Immune response and immunological memory induced by a novel meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine (Men ACWY) in toddlers. Presented at: 23rd Annual Meeting of the European Society for pediatric Infectious Diseases. Valencia, España. 18-20 May 2005.
- 39.** Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L et al. Phase III Comparison of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine with the Licensed Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine in Adolescents *Clin Infect Dis*. 2009;49:e1-10.
- 40.** Reisinger KS, Baxter R, Block SL, Shah J, Bedell L and Dull PM. *Clin. Vaccine Immunol* 2009;16(12):1810-1815.
- 41.** Stamboulian D, Lopardo G, López P, Cortes-Barbosa C, Valencia A, Bedell L et al. Safety and immunogenicity of an investigational quadrivalent meningococcal CRM₁₉₇ conjugate vaccine, MenACWY-CRM, compared with licensed vaccines in adults in Latin America. *International Journal of Infectious Diseases* 2010;14:e868-e875.
- 42.** Gill CJ, Baxter R, Anemona A, Ciavarró GL, Dull PM. Hum. Persistence of immune responses after a single dose of Novartis meningococcal serogroup A, C, W-135 and Y CRM-197 conjugate vaccine (Menveo®) or Menactra® among healthy adolescents. *Vaccine* 2010;6(11):881-887.
- 43.** Arguedas A, Soley C, Loaiza C, Rincon G, Guevara S, Perez A et al. Safety and Immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine* 2010;28(18):3171-3179.
- 44.** Perret KP, Snape MD, Ford KJ, John TM, Yu LM, Langley JM et al. Immunogenicity and Immune Memory of a Nonadjuvanted Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:186-193.

Duda de ti mismo, hasta que los datos no dejen lugar a dudas.

Luis Pasteur

Diagnóstico por imágenes en la infección urinaria pediátrica

Irene A. Grimoldi.

Directora Consejo de Infecciones Urinarias. Asociación Nefrológica de Buenos Aires

Introducción:

La Infección Urinaria (IU) en pediatría puede ser la primera y algunas veces la única manifestación de enfermedad en los pacientes portadores de uropatías, reflujo vesicoureteral (RVU) o disfunciones vesicales. La Ecografía prenatal o Ultrasonografía (US) ha representado un aporte muy valioso para la detección precoz de las uropatías obstructivas(UO), determinantes de la principal causa de Insuficiencia Renal Crónica en nuestro medio ¹, así como también de algunas malformaciones de la vía urinaria como la agenesia renal, pero no resulta útil para la detección del RVU cuando este no se acompaña de dilatación pielocalicial.

En los últimos años se ha extendido la tendencia a disminuir estudios en la IU, especialmente los invasivos como la Cistouretrografía Miccional

(CUGM), por considerar al RVU como una patología benigna cuya detección no debería ser sistemática. Esta opinión no es compartida por diversos autores ² ni tampoco en lo personal.

La incidencia de RVU en nuestro país, según el Registro Nacional de Enfermedad Renal Crónica, Diálisis y Transplante de la Sociedad Argentina de Pediatría ¹ fue del 15% en el año 2003, realizando el diagnóstico por los métodos convencionales, estudiando el primer episodio y con adecuado seguimiento, siendo generalmente los pacientes que llegaron a la cronicidad fundamentalmente los que nunca fueron estudiados.

Algunos trabajos ³ han propuesto no realizar ecografías si existe prenatal normal y realizarla solamente ante

factores de riesgo como recurrencias, gérmenes no habituales, bacteriemia o prolongación de la hipertermia. Estos criterios no siempre son absolutos debido a que una ecografía prenatal puede no detectar una hipoplasia renal especialmente del riñón izquierdo que puede estar asociada a RVU, las recurrencias pueden ser poco sintomáticas según la edad y la prolongación de la hipertermia puede variar de acuerdo al momento de consulta, factores sociales que pueden condicionar la detección del reflujo⁴.

Cabe destacar que la forma más importante de disminuir estudios en los pacientes pediátricos es hacer un diagnóstico correcto de la IU sabiendo que es difícil establecer su real incidencia por la existencia de subdiagnósticos y sobrediagnósticos. Corresponde al pediatra esta responsabilidad ante la sospecha de esta entidad, optimizando los métodos de diagnóstico bacteriológico.

Todo paciente portador de IU debe ser estudiado ante el primer episodio independientemente del sexo o edad, adecuando los estudios a realizar de acuerdo a la edad del paciente y localización de la infección.

Se describen a continuación los métodos de diagnóstico por imágenes utilizados en el estudio de la IU con sus alcances y limitaciones.

Ultrasonografía (US)

Es el estudio inicial en IU, no invasivo, de bajo costo, operador dependiente y amplia disponibilidad. Da muy buena información sobre la morfología y ecoestructura del parénquima renal, alteraciones focales o difusas, litiasis, diferencias

en tamaños y ubicación y muy importante para la detección de ectasias de la vía urinaria a nivel de cálices, pelvis y uréter. Determina espesor de la mucosa vesical, características de su contenido, además de la cuantificación del volumen y el residuo post-miccional, e importante en el estudio de las disfunciones vesicales. Puede ser realizada en cualquier momento de la infección, en período agudo suele mostrar áreas focales con modificación de la ecogenicidad.

El estudio con Doppler color y la US de alta resolución pueden identificar áreas pielonefríticas por hipoperfusión o tumores.

La detección del RVU puede realizarse por métodos *directos* en los cuales el flujo retrógrado de orina puede observarse directamente por rayos-X, gamma cámara o US, o por métodos *indirectos*, en los que el RVU se sugiere por signos aportados por diferentes formas de US o Doppler color.

Cistouretrografía Miccional CUGM)

Es método de elección para el estudio del tracto urinario inferior y vejiga, además de ser el único método que permite identificar el RVU y sus grados de acuerdo a la Clasificación Internacional y mostrar detalles anatómicos de la uretra, especialmente importante en varones.

Requiere cateterización vesical e instilación de un medio de contraste yodado hasta la plenificación de la vejiga, se realiza bajo radioscopía para documentar la aparición de reflujo durante el llenado o el vaciamiento de la vejiga.

Para realizar el procedimiento el paciente debe tener urocultivo

negativo y cobertura antibiótica 48 h antes y después del estudio.

Cistografía radioisotópica directa e indirecta

La cistografía radioisotópica indirecta tiene la ventaja de ofrecer menor radiación y no utilizar sonda, pero sus desventajas son requerir control de esfínteres, baja definición anatómica, difícil detección de reflujos de bajo grado, no permite su clasificación y no da información sobre uretra. Se realiza mediante la inyección del radioisótopo tecnecio-99 y como agente de transporte el Ac. Dietilenetriaminoacético (DTPA) que una vez filtrado y evacuado es retenido en la vejiga y las imágenes se obtienen durante la micción. Se utiliza en niñas mayores para evitar el sondaje o para seguimiento del reflujo.

La forma directa es similar al procedimiento de CUGM, no evita el sondaje, solamente disminuye la radiación y tiene las mismas desventajas que la forma indirecta.

La combinación de CUGM con **Videourodinamia** (VUD) permite obtener los objetivos de la Urodinamia con imágenes radiográficas y mejor interpretación de los resultados, sugerido para menores de 6 años con IU recurrente y problemas miccionales⁵.

Urosonografía.

Es un método indirecto que utiliza la US y considera cualquier aumento de diámetro de la pelvis durante o después de la micción como signo indirecto de reflujo, tiene muy baja sensibilidad y moderada especificidad en reflujos de alto grado por lo que su utilidad suele ser ocasional⁶.

US Doppler color

Utilizando Doppler color se puede visualizar el flujo retrógrado de orina desde la vejiga hacia el uréter distal durante la micción, puede realizarse solamente con control de esfínteres y su sensibilidad es buena para altos grados de reflujo⁶.

No existen evidencias hasta la fecha que ninguno de los métodos sin catéter para la detección de RVU sea óptimo.

Medicina Nuclear

Son estudios muy importantes para la evaluación de determinadas funciones del parénquima renal pero brindan poca información anatómica.

Centellografía renal con Ac dimercaptosuccinico (DMSA)

Es un estudio estático en que el agente de transporte del 99m TC es el DMSA que se concentra en las células de los túbulos contorneados proximales y después de dos horas permite cuantificar la masa renal funcionante, porcentual y diferencial. Es el método de elección para detectar cicatrices del parénquima renal y es indispensable en el seguimiento de pacientes con RVU u otras anomalías de la vía urinaria (hipoplasias, displasias, UO, sospecha de agenesia renal o ectopías).

En período agudo de la IU, cuando se trata de pielonefritis, muestra áreas de hipoperfusión, que se utilizan como criterio de localización, estas pueden resolverse entre 4 a 6 meses o evolucionar hacia la formación de cicatrices, por lo que es aconsejable esperar este período previo a su realización.

Radiorrenograma con DTPA

Es un estudio dinámico que utiliza como isótopos DTPA 99mTc, hipuran 123 I o mercaptoacetato triglicina (MAG3 99m Tc), el primero es el más frecuentemente utilizado por menor costo.

El estudio informa perfusión renal en la primera fase, función renal diferencial en la fase parenquimatosa y drenaje de los sistemas colectores en la fase de eliminación. En el caso de demora en la eliminación, como suele ocurrir en la uropatía obstructiva, el estudio se combina con la administración de una dosis de furosemida para evaluar el componente obstructivo y diferenciarlo de dilatación pura. Es un estudio sumamente útil en el seguimiento de la UO.

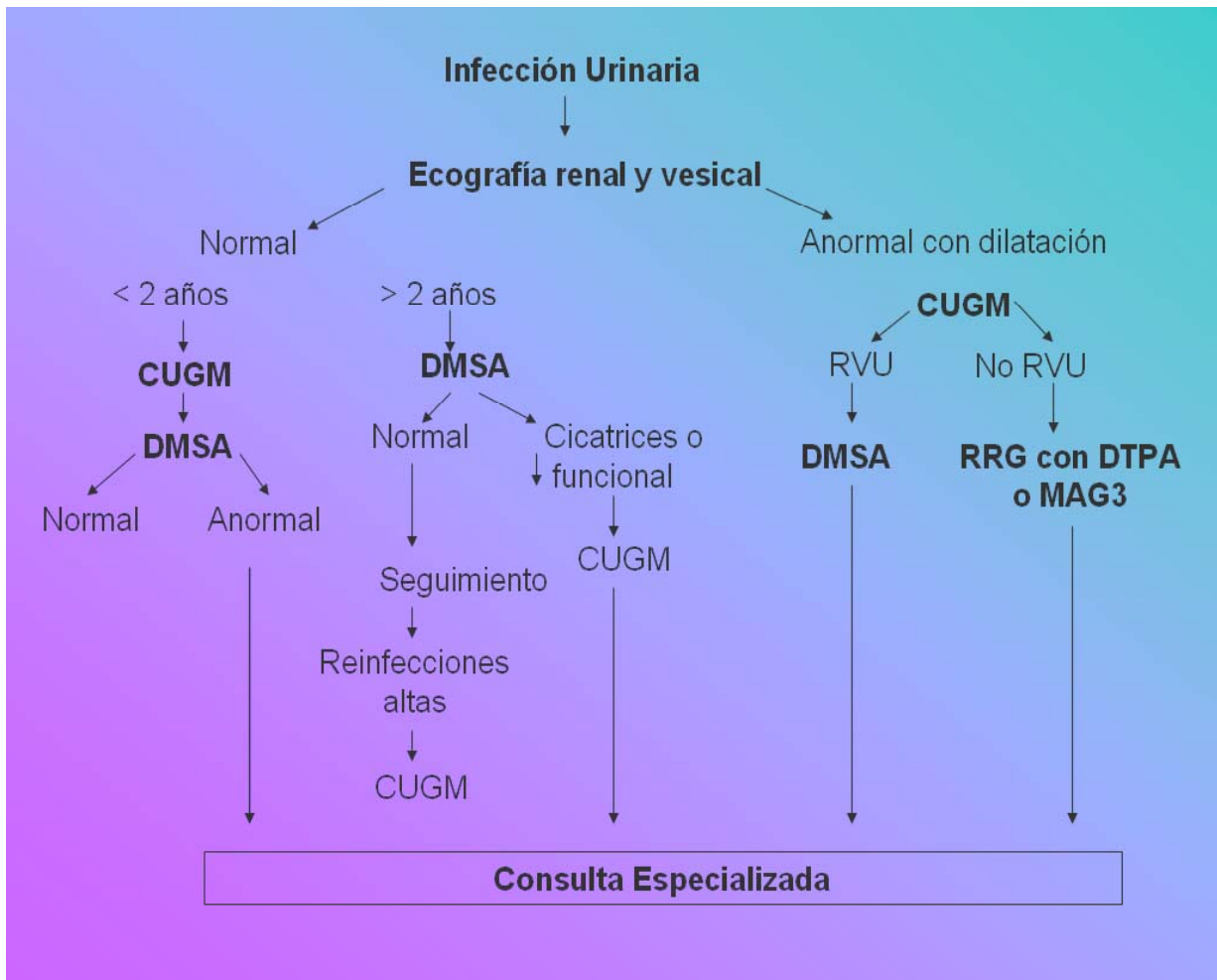
La Tomografía computarizada (TC) no es un estudio de rutina y solo utilizado en situaciones en que la US muestre imágenes compatibles con abscesos del parénquima renal o pielonefritis xantogranulomatosa. Las imágenes por **Resonancia Magnética (RM)** pueden ser útiles para la interpretación de

determinadas uropatías complejas, pero no son procedimientos de rutina en IU⁷.

Secuencia de estudios

En el siguiente algoritmo se propone un esquema para el estudio de pacientes con IU, priorizando la detección del RVU en los menores de 2 años de edad; por encima de esta edad en que habitualmente se inicia el control de esfínteres y especialmente en las niñas entre 3 y 6 años de edad es importante considerar las infecciones bajas como principal causa y evitar estudios innecesarios, asegurándose la integridad del parénquima renal con DMSA⁸.

Es muy importante al momento de definir estudios considerar la individualidad de cada paciente, además de la edad, historia clínica, características de las infecciones, revisión bacteriológica u otras situaciones, así como también la disponibilidad de métodos de diagnóstico por imágenes, para determinar su secuencia.



BIBLIOGRAFÍA:

1. Comité Nacional de Nefrología. Sociedad Argentina de Pediatría. Archivos Argentinos de Pediatría. Diciembre 2008 ; 106(6):481-576.
2. Coulthard MG Vesicoureteral reflux is not a benign condition . Pediatr Nephrol . 2009; 24: 227-232
3. Gordon I.FRCR,FRCP. Infección Urinaria en niños.Dianóstico por imágenes: cómo y cuando. Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica.2007; 7(3):102-112.
4. Kei-chiuTse N, Lai-kei Y, Chiu M, Lai W, Tong P Imaging studies for first urinary tract infection in infants less than 6 months old: can they be more selectives? Pediatr Nephrol. 2009; 24: 1699-1703.

5. Szabo L, Lombay B, Borbás E, Bajusz I Videourodynamics in the diagnosis of urinary tract abnormalities in a single center . Pediatr Nephrol .2004; 19:326-331.
6. Kljucvsek D, Kljucvsek T, Kersnik Levart T, Novijan G, Kenda RB Catheter- free methods for vesicoureteric reflux detection: our experience and critical appraisal of existing date. Pediatr Nephrol .2010; 25: 1201-1206.
7. Hiorns MP Imaging of the urinary tract: the role of CT and MRI . Pediatr Nephrol . 2011;26: 59-68
8. Grimoldi IA, Amore A Infección Urinaria. Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Nefrología Pediátrica. Segunda Edición .2008 :407-423.

Programas de Uso Racional de Antimicrobianos en el ambiente hospitalario: ¿podemos llevarlos a cabo?

Gabriel Levy Hara.

Médico Infectólogo, Hospital Durand, Bs. As. Profesor Asociado de Microbiología e Infectología, Universidad Maimónides. Coordinador Programa Uso Racional de Antibióticos, Universidad de Buenos Aires. Coordinador Comisión de Educación Médica Continua, API. Coordinador del Antimicrobial Stewardship Working Group, International Society of Chemotherapy.

Los antimicrobianos (ATM) son las únicas drogas que no solamente afectan la fisiología de la persona que los recibe, sino que también afectan la multiplicación, el crecimiento y la ecología de las bacterias que forman la biota normal y de las patógenas¹. Los médicos prescriptores tienen una doble y a veces contradictoria responsabilidad: por un lado deben hacer lo mejor para tratar a su paciente, pero por el otro tienen la responsabilidad sobre el resto de las personas y la salud pública de preservar la eficacia de los ATM, minimizando su resistencia. La primera genera una tendencia al sobre-tratamiento, mientras que la segunda no suele ser considerada por la mayoría de los médicos prescriptores.

Por lo tanto, la difusión entre los profesionales acerca de los costos intangibles y el daño colateral asociado al uso de los ATM continúa

siendo un enorme desafío para todos los involucrados en el problema.

Los costos asociados con el uso de los ATM continúan aumentando, siendo en los EUA la clase más cara de drogas utilizada en hospitales no federales durante la pasada década². En 2007, los ATM sistémicos correspondieron al 11.2% del presupuesto de las farmacias en dichos hospitales³.

La relación directa entre uso de ATM y desarrollo de resistencia está ampliamente aceptada en la actualidad⁴⁻¹¹.

En español, la traducción más aproximada de *Antimicrobial stewardship* sería el cuidado – en un sentido amplio – de los antimicrobianos. Una traducción más literal (*stewardship*= administración) puede dar lugar a confusiones y ser más restrictiva. Posiblemente, debemos seguir hablando de

acciones o programas de uso racional de antimicrobianos (URA).

Sea cual fuere la mejor traducción de *Antimicrobial stewardship* al castellano, el cuidado de los ATM se refiere a un enfoque multifacético que debiera ser adoptado por los administradores o gerencadores de Salud. Los programas de Uso Racional de los ATM (URA) debieran incluir una estructura adecuada con sostén político por parte de dichos administradores, guías y recomendaciones sobre el uso racional de los ATM, actividades de vigilancia, reportes de prevalencia, educación y auditoría de las prácticas relacionadas con el uso de los ATM¹². El objetivo de estos programas es su mejor utilización en el contexto de cada cuadro clínico y de acuerdo con las características específicas de cada paciente. Esto implica la elección de la droga correcta, con un espectro equilibrado – evitando recurrir al más amplio en la mayoría de las situaciones-, y en el momento, dosis, vía y duración adecuadas.

Promover el uso apropiado de los ATM procura mejorar la evolución clínica y calidad de vida de los pacientes, mediante la reducción de la emergencia de resistencia, la limitación de los efectos adversos de las drogas y otros riesgos asociados, como la diarrea por *Clostridium difficile*^{13, 14}.

Beneficios de los programas de Uso Racional de Antimicrobianos

Los programas de URA pueden ser autofinanciados y mejorar la calidad de atención médica¹⁵⁻¹⁷. Gran parte de los mismos han demostrado una reducción en el uso de los ATM de entre un 22%–36%, con ahorros anuales de U\$200,000–U\$900,000

tanto en grandes hospitales universitarios¹⁶⁻¹⁹ como en aquéllos más pequeños y comunitarios^{15, 20}.

En general, los programas de URA han demostrado reducir la mortalidad, las infecciones por *Clostridium difficile*, acortar la internación, reducir la resistencia global y ahorrar dinero²¹.

Conformación de los equipos: desde la lejanía virtual ...

Las guías para la conformación de la estructura de los equipos de URA que podríamos denominar como ideales, elaboradas por la IDSA/SHEA en 2007¹³ recomiendan que los dos miembros principales y conductores del equipo debieran ser un médico infectólogo y un farmacéutico clínico con entrenamiento en enfermedades infecciosas. Otros miembros fundamentales incluirían al microbiólogo clínico, un epidemiólogo hospitalario, un especialista en control de infecciones y un especialista en informática.

El liderazgo que debe ejercer y protagonizar activamente el *infectólogo* considero que, a esta altura de nuestras vidas, no deja – o mejor dicho, no debiera dejar- ningún lugar a dudas. Nuestra especialidad ha crecido en los últimos años, en modo proporcional a nuestras responsabilidades en la asistencia, docencia, investigación y control, tanto de las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) como del uso de los ATM.

El *farmacéutico clínico* involucrado en el uso racional de medicamentos se encuentra en una buena posición para convertirse en un pilar fundamental de un programa de URA. Es él quien procesa los pedidos de medicación y dispensa las drogas,

con lo que se transforma en un monitoreo diario de la racionalidad de su uso en la mayoría de sus aspectos (indicación, dosis, vía y duración). También, en caso de requerirse autorización para el inicio y/o continuidad de algún ATM restringido, tiene la posibilidad de controlar y facilitar esta tarea. Además puede informar y discutir con el infectólogo acerca de las situaciones conflictivas pertinentes que sean detectadas durante su recorrida diaria por la institución^{12, 22, 23}.

El *microbiólogo clínico* es otro componente clave de los programas de URA. Por ejemplo, su informe sobre los datos actualizados de resistencia permiten determinar qué ATM es preciso vigilar o restringir, según la estrategia que se utilice en cada institución. Por otra parte, el informe selectivo del antibiograma puede también contribuir a que el médico prescriptor seleccione drogas más viejas y baratas – pero igualmente eficaces– por sobre otras más caras y con mayor potencial para seleccionar resistencia¹³.

Finalmente, la progresiva *informatización de los ambientes hospitalarios* ofrece nuevas oportunidades para optimizar el uso de los medicamentos. Inicialmente estos programas han sido utilizados para recibir las solicitudes de medicamentos. En algo más de una década, estos programas han podido ser adaptados para facilitar las actividades de URA. Por ejemplo, frente a la solicitud de determinados ATM puede generarse un link automático a las guías institucionales, o brindar otras alternativas para las diversas situaciones clínicas. Además, de utilizarse una estrategia de pre-autorización, la misma

también podría viabilizarse mediante el mismo sistema informático utilizado para la solicitud de la droga. Shojania y col realizaron una intervención consistente en asignar en forma aleatoria a la mitad de los prescriptores para que indicaran – vía red informática interna– la razón por la cual estaban solicitando o manteniendo un tratamiento con vancomicina²⁴. Comparado con el grupo control, los médicos incluidos en el grupo activo de intervención redujeron un 28% los inicios o renovaciones de pedidos de vancomicina (7.4 versus 10.3 pedidos por médico; $P = 0.02$). Adicionalmente, la duración de las terapias con vancomicina se redujo en un 36% (26.5 versus 41.2 días; $P = 0.05$).

En algunas regiones o instituciones con mayores recursos existen programas más avanzados y modernos que integran datos específicos del paciente, resultados de cultivos y otros para sugerir los esquemas ATM¹². Las estrategias asistidas por sistemas informáticos pueden también ser útiles para la selección del ATM por parte del prescriptor, mientras que la revisión y feed back son valiosos pilares educativos, ofreciéndole la posibilidad al prescriptor de ajustar sus terapéuticas y mejorar sus prácticas²⁵.

Finalmente, un grupo de expertos convocados por el CDC y el Institut for Healthcare Improvement (IHI) identificó a los siguientes como principales ejes de trabajo a fines de optimizar el uso de los ATM²¹:

1. Iniciación del ATM en tiempo y forma
2. administración apropiada y desescalamiento o desintensificación

3. monitoreo de datos y retroalimentación a los médicos prescriptores de los datos de uso de ATM y su resistencia.
4. mejoramiento de la estructura de los equipos de URA, la educación y el compromiso en los esfuerzos multidisciplinarios.

...hasta nuestra situación real...

Sin embargo, muchos hospitales de América Latina – me atrevo a asegurar que la mayoría, por haber participado como docente en cursos de API y OPS con muy activos foros de discusión - distan de contar con estos valiosos recursos humanos y materiales. Muchas instituciones aún no cuentan siquiera con un médico infectólogo – y mucho menos, con Servicios o Unidades de Infectología-, ni con farmacéuticos clínicos. Los otros componentes sugeridos tampoco abundan, y los recursos destinados al Control de Infecciones son en general cuando menos escasos, o tantas veces, ausentes.

A pesar de esta disociación entre lo ideal y lo real – como en muchos aspectos de nuestra actividad diaria como trabajadores de la salud en América Latina-, es posible llevar adelante y con éxito actividades de URA en nuestros países. Pero nos ocuparemos luego de ello...

Cómo llevar a la práctica los programas de URA.

La metodología básica para controlar el uso de los ATM reside en dos tipos de estrategias principales²⁶ que resumiremos brevemente:

- Autorización previa de todas o de determinadas drogas seleccionadas

- Revisión conjunta con los médicos prescriptores de todas o de determinadas drogas seleccionadas. Ambos tipos de intervenciones tienen sus pro y sus contras. Los programas que se basan en **la autorización previa** de todas o algunas drogas requieren de una cobertura profesional - habitualmente un infectólogo - durante las 24 hs, los 7 días a la semana. El personal a cargo debe estar muy bien entrenado, tener una alta dedicación y deben arbitrarse los medios para que haya una comunicación permanente entre los médicos prescriptores de las unidades seleccionadas para el control y los infectólogos a cargo del mismo. En varias experiencias previas que utilizaron este sistema de autorización de ATB, los médicos prescriptores han sentido que pierden autonomía en la decisión sobre sus propios pacientes, y que ven sus capacidades asistenciales menospreciadas.

Por ejemplo, un estudio mostró que los prescriptores esperaban que transcurriese el período diario de autorización de los ATM por parte del equipo, aumentando las prescripciones fuera del mismo. Una mayor proporción de fármacos restringidos fueron pedidos después del horario de autorización (57% vs. 49.9%, $P = 0.02$). Esta diferencia fue más profunda en las unidades quirúrgicas, y con frecuencia las prescripciones fueron inadecuadas y luego suspendidas por el equipo de URA²⁷.

Además, la demora en proveer el ATB por cuestiones administrativas no puede ir en detrimento de la evolución del enfermo. Sin embargo, este sistema cuenta con una ventaja: es posible asegurarse que todos

los fármacos seleccionados para el control serán efectivamente supervisados por los especialistas.

Por su parte, **la revisión conjunta** con los médicos a cargo de las unidades de internación constituye una estrategia menos restrictiva, basada en la discusión de cada uno de las situaciones clínicas en las que se estén utilizando ATM mediante recorridas o pases de sala programados; el ser menos 'intrusiva' para el médico a cargo puede, sin embargo, asociarse con una utilización inadecuada del ATM en el período que media entre su prescripción y los cambios propuestos durante las recorridas.

En nuestra experiencia en diferentes centros privados y públicos de la Ciudad de Buenos Aires, hemos tenido buenos resultados aplicando la revisión conjunta de ATM con los prescriptores²⁸. En efecto, en situaciones de escasos recursos humanos, aprovechar las recorridas diarias o trisemanales de los médicos infectólogos por los diferentes servicios de internación para revisar las indicaciones de ATM junto con sus pares a cargo de la atención de los pacientes internados y los farmacéuticos clínicos, puede redundar en una optimización de estas actividades con un alto componente pedagógico y formativo²⁸. Un estudio mostró que una estrategia de revisión automática post prescripción facilitó cerca de seis veces más intervenciones positivas que un sistema de autorización previa de ATM²⁹.

En definitiva, y en razón de las ventajas y desventajas de cada método que han sido arriba expuestas, cada institución debería elegir en función de sus recursos –

humanos y materiales- cuál es la estrategia que se ajusta más a sus necesidades y posibilidades.

¿Qué ATB deben incluirse en un programa de control?

Al diseñar un programa de control de ATB deben determinarse cuáles son las drogas seleccionadas para ser controladas. La elección de las mismas dependerá de varios factores, todos ellos relacionados con cada institución en particular. Como en todo diseño, debemos preguntarnos cuál es el problema. Si éste reside en que se observó un aumento masivo en la utilización de las drogas, deberemos en una primera instancia revisar todas las prescripciones de ATM. En este sentido, el trabajo conjunto con el farmacéutico resulta fundamental, ya que es éste quién nos advertirá sobre los cambios en los patrones de consumo. De igual modo, si el problema se trata de un aumento en el uso de drogas de mayor espectro frente a bacilos negativos (ej, cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenemes, colistina y tigeciclina), podremos dirigir nuestro control en una primera instancia solamente al uso de éstas. De todos modos, el control de una droga o clase en particular necesariamente derivará en una mayor utilización de otras, hecho que no está exento de riesgos.

En coincidencia con otros puntos aquí resumidos, todo dependerá de los recursos humanos de los que dispongamos en el centro. Una alternativa inteligente es adoptar una estrategia intermedia: seleccionar para el control de utilización las drogas más costosas tanto en términos puramente económicos

inmediatos, como en términos ecológicos - selección de resistencia - Como ejemplo, en situaciones en las que no pueden incluirse todas las drogas en un programa – por escasez de recursos- , puede ser muy útil revisar las prescripciones de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenemes, colistina, tigeciclina, glicopéptidos, linezolid y combinaciones de penicilinas con inhibidores de betalactamasas. Si en cambio, el problema es una creciente resistencia a las fluoroquinolonas y/o de las infecciones por SAMR, esta clase de drogas deberá también ser incorporada a la supervisión y discusión con nuestros pares.

Por su parte, si el problema consiste en un aumento de resistencia de determinadas bacterias a determinadas drogas, el enfoque deberá ser aún más cuidadoso. Puede ocurrir que esta situación no sea consecuencia directa del exagerado consumo de ATM, con lo que deberá insistirse más en las medidas de control de infecciones. En el caso que esta resistencia creciente esté en relación con un mayor uso, se deberá realizar el control estricto de la utilización del o de los fármacos en particular, pero teniendo en cuenta que una restricción absoluta podrá derivar en un aumento de resistencia a drogas que hasta el momento tenían aceptables perfiles de susceptibilidad²⁸.

Otras estrategias para racionalizar el uso de los antimicrobianos

Existen otros tipos de intervenciones que también juegan un rol

fundamental en los programas de URA. Las mismas comprenden la educación, la confección y difusión de guías y algoritmos, la desintensificación de los tratamientos ATM según los resultados microbiológicos, la optimización de dosis y el pase precoz a vía oral¹³. En la tabla 1 se resumen las principales recomendaciones generales elaboradas por el Consenso SADI-SATI-INE-ADECI para el manejo racional de la antibioticoterapia en la Unidad de Terapia Intensiva³⁰. De más está aclarar que las mismas rigen para cualquier área de internación hospitalaria y no se ciñen exclusivamente a la UTI.

Uno de los aspectos clave que deben ser incorporados tanto en la actividades educativas como de control es que los ATM solamente deben ser combinados en situaciones puntuales, como sepsis por algunos gram negativos, sospecha de multiresistencia o necesidad de ampliación de la terapia empírica en un paciente crítico, entre otras pocas³⁰. A pesar de que clásicamente se ha sugerido que, por ejemplo, el tratamiento combinado de infecciones severas por *Pseudomonas aeruginosa*, la evidencia a favor de esta es relativa. Un meta-análisis de estudios aleatorizados que compararon la asociación de aminoglucósidos con beta-lactámicos vs. beta-lactámicos solos para el tratamiento de infecciones nosocomiales severas no encontró diferencias en la emergencia de resistencia ni en los fallos

Tabla 1. Recomendaciones generales para el uso racional de los ATM en las Unidades de Terapia Intensiva*.

- Iniciar el tratamiento ATM precoz y de espectro adecuado a la epidemiología local en pacientes con infecciones graves, previa toma de cultivos
- Utilizar dosis y vías adecuadas a cada condición clínica y a las diferentes comorbilidades
- Conocer la distribución de patógenos prevalentes en la UTI y sus patrones de sensibilidad actualizados.
- Drenar/remover adecuadamente las colecciones o focos supurados/infecciosos (ej, catéteres vasculares)
- No tratar a los pacientes que solo estén colonizados con patógenos resistentes; proceder a su aislamiento adecuado.
- Minimizar la presión ATM promotora de resistencia bacteriana
- Utilizar con preferencia ATM con bajo potencial de generar resistencia
- No mantener tratamientos que hayan sido indicados sin criterios adecuados, como por ejemplo, persistencia de leucocitosis, infiltrados pulmonares o fiebre de bajo grado.
- Considerar desintensificar el tratamiento ATM acorde a la situación clínica y a la documentación microbiológica, reduciendo el espectro según sensibilidad.
- Establecer normas de trabajo en conjunto con los Servicios de Infectología, que incluyan la adaptación del presente consenso a la realidad local, con la participación de los efectores.

*Adaptado del Consenso SADI-SATI-INE-ADECI para el manejo racional de la antibioticoterapia en la Unidad de Terapia Intensiva.

terapéuticos y mortalidad atribuible a ésta³¹.

Otros tres meta-análisis confirmaron estos resultados³²⁻³⁴. Por otro lado, en neumonías asociadas a la asistencia respiratoria mecánica existen evidencias buenas respecto de que la asociación con amicacina o ciprofloxacina puede ser beneficiosa en los casos más severos, frente a una endemia/epidemia de BGN multirresistentes en la UTI o si el paciente recibió tratamientos ATM de amplio espectro previos. En caso de asociarse ATM, el Consenso recomienda en primer término amicacina en razón de: a) la existencia de estudios observacionales³⁵ y farmacodinámicos³⁶ y b) la resistencia creciente a la

ciprofloxacina en las instituciones de la Argentina.

En relación con el tratamiento de infecciones por *Acinetobacter* spp no existe una evidencia definitiva respecto de una mayor eficacia de la combinación de drogas. Estudios in vitro demostraron sinergia o efecto aditivo entre las polimixinas e imipenem, rifampicina o azitromicina para el tratamiento de *Acinetobacter* spp multirresistente. Por su parte, en un modelo experimental murino, Song y col³⁷ mostraron un efecto beneficioso con el agregado de rifampicina a imipenem o colistina frente a infecciones por *Acinetobacter* spp productor de carbapenemasas. Resultados similares surgen de una investigación reciente³⁸ donde también la combinación de sulbactam con rifampicina mostró eficacia.

Sin embargo, en un escenario clínico, Linden ³⁹ en una serie pequeña de pacientes no encontró ventajas en el uso de colistina sola o combinada. Saballs y col (40) no encontraron utilidad cuando combinaron rifampicina con imipenem en pacientes infectados con *Acinetobacter* spp productor de carbapenemasas.

Finalmente, una estrategia que ha sido utilizada con poco éxito es el ciclado de los ATM. Teóricamente, durante los períodos en los que un ATM no es utilizado, la resistencia debiera declinar. La idea es reducir la presión selectiva mediante un uso heterogéneo temporal. El tema ha sido muy revisado en otras publicaciones ⁴¹. En general, los resultados han sido pobres. En un informe preliminar de un estudio patrocinado por los CDC, menos de la mitad de los días de terapia antimicrobiana utilizados correspondían con el ciclo pautado por protocolo ⁴². Esto sucedió pese a la presencia de un farmacéutico clínico especialmente designado para adecuar los esquemas ATM al protocolo de ciclado.

Los escasos beneficios demostrados con los programas de ciclado en gran medida están avalados por los modelos matemáticos acerca de la evolución de la resistencia. Por ejemplo, Bergstrom y col ⁴³ encontraron que el ciclado tiene pocas posibilidades de reducir tanto la aparición como la diseminación de la resistencia a ATM. En cambio, la utilización de una mayor cantidad de clases de drogas simultáneas en el hospital fueron predictivos de mayor eficacia. La explicación de los autores se basa en criterios ecológicos sencillos: el uso heterogéneo de

ATM reduce la diseminación de resistencia. Sin embargo, en una escala relevante a las poblaciones bacterianas, la mezcla de clases aporta una mayor heterogeneidad que el ciclado en el tiempo. Como consecuencia, esta estrategia tiene pocas chances de ser efectiva y explicarían los resultados muy limitados observados en las publicaciones.

Eficacia de los programas de cuidado de los antimicrobianos: algunos ejemplos.

Un estudio que evaluó la eficacia de un sistema de aprobación informático estableciendo hipervínculos mediante internet a guías nacionales de ATM mostró una reducción sostenida en el uso de cefalosporinas de 3^a generación ⁴⁴.

Landman y col restringieron el uso de cefalosporinas de 3^a generación, vancomicina y clindamicina estimulando el uso de piperacilina-tazobactam y ampicilina-sulbactam ⁴⁵. El análisis de la incidencia mensual de patógenos resistentes mostró una reducción significativa de SAMR y de *Klebsiella* spp resistentes a ceftazidima, pero se incrementaron los aislamientos de *Acinetobacter* spp.

Otros estudios también han documentado reducciones en las tasas de infección de VRE y *Clostridium difficile* tras la restricción de cefalosporinas y su reemplazo por combinaciones con inhibidores de beta-lactamasas ¹².

Una encuesta reciente realizada en 670 hospitales de los EUA encontró que la implementación de prácticas guiadas para controlar el uso de ATM y optimizar la duración de la terapia empírica se asoció con menor

resistencia, incluyendo SAMR, VRE, *Escherichia coli* resistente a fluoroquinolonas y *Klebsiella* spp resistente a ceftazidima⁴⁶.

La eficacia de los programas de URA ha sido revisada por la Biblioteca Cochrane⁴⁷. Fueron examinados 66 estudios realizados entre 1980 y 2003. El 77% de los estudios mostraron una mejoría significativa en al menos un punto final evolutivo. Seis intervenciones solo buscaron aumentar el tratamiento, 57 reducirlo y tres tuvieron ambos objetivos. El blanco de la intervención fue la decisión de prescribir ATM (un estudio), el tiempo hasta la primera dosis (seis estudios), el régimen utilizado (droga elegida e intervalo - entre otros parámetros - en 61 estudios) o la duración del tratamiento (10 estudios). Doce estudios tenían más de un blanco a examinar. De las seis intervenciones dirigidas a aumentar el tratamiento, cinco reportaron una mejoría en el uso de los ATM, y uno en la evolución clínica de los pacientes. De las sesenta intervenciones que buscaron reducir el tratamiento ATM, cuarenta y siete demostraron cambios en el uso de los ATB, de las cuales el 81% fueron mejorías significativas. A su vez, de los dieciséis trabajos que informaron sobre cambios microbiológicos (por ejemplo, prevalencia de bacterias resistentes), el 75% mostraron mejorías; y de los nueve trabajos que informaron sobre la evolución clínica (por ejemplo, mortalidad y duración de la internación), tres informaron mejorías y dos empeoramientos. Finalmente, tres de los cinco estudios que tenían como objetivo reducir la diarrea por *Clostridium difficile* informaron éxito significativo. Por lo tanto, los autores

concluyeron que las intervenciones para mejorar la prescripción de ATM en pacientes internados son satisfactorias y pueden reducir la resistencia microbiana o las infecciones adquiridas en el hospital. Estudios recientes observacionales publicados luego de esta revisión Cochrane demostraron también que reduciendo la presión de los ATM se mejora la susceptibilidad de los patógenos⁴⁸⁻⁴⁹. La evidencia respecto de la eficacia de los programas de URA es más fuerte respecto de reducir las infecciones por BGN multiresistentes y por *Clostridium difficile* cuando se reduce la utilización de cefalosporinas de 3era generación. Finalmente, un aumento en las publicaciones recientes sugieren que la disminución del uso de fluoroquinolonas y cefalosporinas pueden reducir las infecciones por SAMR^{50,51}.

Obstáculos para el desarrollo de programas de cuidado de los ATM

En alguna medida hemos ido anticipando a lo largo del presente artículo cuáles son las principales trabas para desarrollar un programa de URA. Avancemos un poco más en el análisis del problema...

1. Escasos recursos humanos y materiales destinados al control del uso de ATM:

como hemos dicho, aún hoy el número de infectólogos en las instituciones de Salud es bajo, y en muchos casos, inexistente. Así, el tiempo que cuentan los infectólogos en la administración directa de un programa intensivo de URA (como el requerido para la autorización de ATM restringidos) en un hospital medio o grande puede dejar poco tiempo para la - de por sí creciente -

demanda asistencial de estos especialistas. En los EUA, solamente el 18% de los infectólogos que trabajan en hospitales que cuentan con estos programas refirieron recibir un reembolso directo por dicha participación¹².

Algo similar sucede con los farmacéuticos clínicos, microbiólogos clínicos y otros especialistas mencionados a lo largo del presente. Un estudio reciente de Pope y col⁵² mostró que la escasez de personal (55%), dificultades financieras (36%), la oposición de los médicos prescriptores (27%) y la resistencia desde la administración hospitalaria (14%) fueron las barreras más frecuentes para establecer programas de URA.

2. Escasos recursos materiales destinados al control del uso de ATM:

La falta de recursos materiales (computadoras, conexión a red y otros accesorios) también atenta contra la posibilidad de realizar actividades educativas, guías en línea informatizada para toma de decisiones y diferentes tipos de controles (inmediatos o retroactivos) sobre el consumo, tanto cuantitativo como cualitativo, como puede ser la evaluación del uso racional, el análisis por áreas de internación, la realización de series en el tiempo pre y post intervenciones, entre otros.

3. Escasos recursos humanos y materiales destinados al control de infecciones asociadas al cuidado de la salud: Como hemos visto, mientras que algunos microorganismos fueron inicialmente relacionados con problemas de control de infecciones y otros con el

uso abusivo de los ATM, una distinción absoluta es en gran medida artificial, ya que tanto la transmisión como la selección tienen un rol fundamental en la diseminación de patógenos resistentes. La relación directa entre la incidencia o prevalencia de estas infecciones y el consumo de ATM es obvia. Por lo tanto, deben insistirse en que se intensifiquen los programas que incluyen el lavado de manos, el cumplimiento de los diferentes tipos de aislamiento, la vigilancia, la investigación de brotes, la desinfección, esterilización e higiene ambiental.

El uso incrementado de algunos ATM aumenta la aparición de determinados patógenos resistentes, como es el caso de los SAMR, en forma independiente de las medidas de control de infecciones. Si se considera que los programas de URA son mucho más nuevos que los de control de infecciones, y conociendo las dificultades serias - políticas y económicas - para llevar a cabo estos últimos en forma sostenida, no es difícil situarnos en la realidad global de nuestra región.

4. Escaso conocimiento por parte de los prescriptores acerca de las causas y consecuencias del uso y abuso de los ATM: este tema ha sido largamente desarrollado en varias publicaciones, incluyendo el libro que editamos hace algunos años con Aníbal Sosa^{53, 54}. La formación de grado en general es pobre en relación tanto con los aspectos microbiológicos como con los ecológicos y farmacológicos que inciden fuertemente sobre el problema. Y una vez que el médico

comienza a prescribir, dependerá en mayor medida de quiénes son sus formadores o referentes. Si consideramos que la mayoría de los estudios realizados en los cinco continentes informan un uso inadecuado de entre el 40-70% de los casos - dependiendo del país y del escenario, esto es, comunitario u hospitalario-, vemos que el problema es serio y de raíz. *Quiénes nos forman en el post-grado?*

Un estudio dirigido a investigar las preferencias para el tratamiento de la neumonía aguda de la comunidad fue realizado en base a encuestas a más de 800 médicos en los EUA durante el año 2000⁵⁵. La mitad de los encuestados eran médicos generalistas o internistas, y la mitad, infectólogos. El riesgo de contribuir a la resistencia antimicrobiana fue el último factor tenido en cuenta por los médicos generalistas e internistas... y el penúltimo por los médicos infectólogos!!!

Estimado lector: estamos hablando del año 2000 en los EUA, no del Proto-medicato del Río de la Plata (Buenos Aires, 1779-1821)...

5. Demasiadas guías... cuál seguir?: Las guías de práctica clínica basadas en la evidencia deben ser elaboradas con transparencia y sin ningún tipo de influencia de la industria farmacéutica. En este sentido, diferentes sociedades y organizaciones de América Latina (API, OPS y SADI, entre otras) han encarado desde hace ya varios años una actualización de recomendaciones sobre el manejo racional de los ATM en diferentes patologías. No obstante, a la luz de

varios estudios y de los resultados de la revisión Cochrane⁵⁶, la sola publicación de dichas recomendaciones no es suficiente en términos de impacto sobre los patrones prescriptivos.

Una revisión sistemática de Freemantle N y colaboradores⁵⁶ procuró establecer los efectos del material impreso sobre las mejoras en la atención. Las comparaciones se realizaron a dos niveles. La primera comparó la entrega de material impreso vs. la no intervención; y la segunda, los efectos del material impreso acompañado de estrategias adicionales vs. los efectos de la sola entrega del material impreso.

Once estudios fueron incluidos, involucrando a más de 1848 médicos. Los beneficios estimados - en nueve estudios - para la primera comparación variaron, para profesionales de -3% a 243.4%, y, para la evolución de los pacientes, de -16.1% a 175.6%. Además, la importancia práctica de los cambios introducidos en la atención de los pacientes, en el mejor de los casos, fue pequeña. Por su parte, seis estudios evaluaron la segunda comparación. Aquí, los beneficios atribuibles a las intervenciones adicionales variaron entre - 11.8% a 92.7% para el comportamiento profesional, y entre - 24.4% a 74.5% para la evolución de los pacientes. Pocas estimaciones resultaron estadísticamente significativas. Los autores concluyeron que los efectos de los materiales educativos impresos comparados con la no intervención son escasos y de significado clínico incierto. Estrategias educativas adicionales

más activas produjeron resultados mixtos.

En fin, la adaptación de las guías nacionales a circunstancias locales, la colaboración con otros especialistas del mismo hospital, la diseminación amplia de las guías (en forma impresa o electrónica) y su complementación con métodos de educación presencial activa son necesarios para incrementar su adopción en la práctica clínica diaria. Es preciso contar con más actividades (generales y locales en cada institución) donde puedan difundirse las recomendaciones y discutirse su adaptación a cada uno de los diferentes escenarios asistenciales.

6. Aceptación por parte de los médicos prescriptores de los programas de URA:

Sin aceptación por parte de los prescriptores – tanto durante la fase de diseño como de implementación-, los programas de URA tienen altas chances de fracasar. Tal cual hemos arriba desarrollado, las medidas restrictivas – como la preautorización de determinados fármacos por parte del equipo especializado- puede no ser bien recibida, ya que en alguna medida genera la percepción en el colega acerca de cierta pérdida de su autonomía para seleccionar los esquemas ATM.

En contraste, y como hemos señalado a lo largo del presente artículo, la recorrida periódica - dos a tres veces por semana - conjunta con los médicos, discutiendo paciente por paciente bajo tratamiento ATM, suelen ser bienvenidas y eficaces.

7. Influencia de la industria farmacéutica sobre los hábitos de prescripción:

Es conocido el hecho de que gran parte de la información que reciben los médicos proviene de la industria farmacéutica a través de simposios, publicaciones en suplementos de revistas científicas y material de propaganda (folletos, trípticos, etc). Un análisis de este asunto resulta indispensable para comprender los factores que influyen sobre las decisiones de prescribir un ATM. Veremos algunos ejemplos, ya que el tema merece en sí un tratamiento aparte.

Con el objetivo de investigar la controversia acerca de si el comportamiento de los médicos se modifica en función de sus relaciones con la industria, un estudio de Chren y col ⁵⁷ evaluó los pedidos de incorporación de medicamentos al vademécum de un hospital universitario de los EUA. Los médicos que solicitaban la inclusión de drogas tenían mayores relaciones con las compañías que aquellos que no lo hacían. Por ejemplo, esos tenían más posibilidades de aceptar dinero para concurrir o para exponer en simposios de las compañías en general o en sus investigaciones (OR, 5.1; IC95%, 2.0 a 13.2), y de pedir inclusión de medicamentos fabricados por los laboratorios que los patrocinaban (OR, 19.2; 95% IC, 2.3 a 156.9). Estos factores mantuvieron su consistencia en un análisis multivariado. Un estudio más reciente ⁵⁸ realizado por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología también confirmó un relativamente alto nivel de credibilidad en la opinión del Agente de Propaganda Médica para la

decisión de prescribir nuevas drogas.

Existen otros serios asuntos relacionados con la calidad de los trabajos científicos que publican o presentan las investigaciones patrocinadas por la industria. En relación a esto a mediados de los '90 Rochon y col ⁵⁹ una revisión sistemática de todos los ensayos randomizados y controlados publicados en tres grandes revistas científicas - American Journal of Cardiology, American Journal of Medicine y American Heart Journal-, que procuró evaluar la calidad y su relación con el tipo de fascículo de la publicación - es decir, un suplemento especial o un número regular-. Un total de 242 artículos fueron evaluados por profesionales 'ciegos' a su procedencia, lo que significa que los evaluadores desconocían si el artículo provenía de un número regular o de un suplemento de la misma revista. El 27.7% de los artículos fueron publicados en suplementos. La calidad varió del 4.2% al 87.5%, con un puntaje medio de 37%. La misma era menor para trabajos publicados en suplementos (33.6% vs 38.5% para publicaciones en números regulares, $P = .01$). Además, éstos incluían en el análisis final una menor proporción de pacientes seguidos que las otras investigaciones ($P = .007$). Los autores sugieren en sus conclusiones que el proceso de revisión de las publicaciones de los suplementos debiera ser consistente con las políticas y criterios de selección de la revista regular o 'madre'.

8. Pobre apoyo político de las direcciones institucionales: el financiamiento del programa y el apoyo institucional son tan importantes como la autonomía y el compromiso del prescriptor para el éxito del mismo. Sin un apoyo adecuado y sostenido de la administración hospitalaria, el financiamiento será inadecuado o inexistente, ya que en general - lamentablemente - , los administradores no asumen el hecho de que estos programas ahorran dinero - además de otros detalles de índole más humana, como la calidad de vida, el tiempo de internación, la sobrevida y las secuelas...-

Por otra parte, si la administración del hospital no está abierta y explícitamente comprometida con el programa de URA, aquéllos prescriptores más reticentes o negativos pueden sentir la libertad de no adherir a los mismos, ya que no pesará ni controles ni sanciones por ello.

Conclusiones:

El uso de los ATM a nivel hospitalario se considera inadecuado en alrededor del 50% de los casos en -casi- todo el mundo. La resistencia bacteriana se correlaciona directamente con el uso de estos fármacos imprescindibles para la vida, y constituye un serio problema económico, moral, humano y legal. Los países - o algunas instituciones dentro de éstos- que han realizado diferentes tipos de intervenciones han podido controlar el consumo de estas drogas. El control de uso de ATM siempre alcanza algún grado de eficacia, aún con escasos

recursos humanos, si se logra comprometer a los médicos prescriptores y que éstos compartan los éxitos.

Es necesario discutir en forma interdisciplinaria las distintas posibilidades de intervenciones a diferentes niveles, mediante actividades educativas y de concientización dirigidas a gerenciadore s y profesionales de la salud. Es preciso concientizar a las autoridades sobre el problema, no sólo en términos de costos directos sino también indirectos, y encarar con las compañías farmacéuticas emprendimientos conjuntos que abarquen diferentes tópicos: difusión de propaganda en el día a día, restricción de obsequios, calidad de los simposios, jornadas y otras actividades de educación médica continua en forma irrestricta y donde se vierta evidencia sin intereses comerciales.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Charani E, Cooke J, Holmes A. Antibiotic stewardship programmes.. what's missing? J Antimicrob Chemother 2010; 65 :2275-7.
2. George P, Morris AM. Pro/con debate: Should antimicrobial stewardship programs be adopted universally in the intensive care unit? Crit Care 2010; 14: 205.
3. Hoffman JM, Shah ND, Vermeulen LC, Doloresco F, Martin PK, Blake S, Matusiak L, Hunkler RJ, Schumock GT: Projecting future drug Expenditures .2009. Am J Health Syst Pharm 2009, 66:237-257.
4. Livermore DM. The zeitgeist of resistance. J Antimicrob Chemother 2007; 60 Suppl 1: i59-61.
5. Livermore DM. Minimizing antibiotic resistance. Lancet Infect Dis 2005; 5: 450-9.
6. Bell DM. Promoting appropriate antimicrobial drug use: perspective from the Centers for Disease Control and Prevention. Clin Infect Dis 2001; 33(suppl 3):S245-50.
7. Schwartz B. Preventing the spread of antimicrobial resistance among bacterial respiratory tract pathogens in industrialized countries: the case for judicious antimicrobial use. Clin Infect Dis 1999; 28:211-13.
8. Diekema DJ, BootsMiller BJ, Vaughn TE, et al. Antimicrobial resistance trends and outbreak frequency in United States hospitals. Clin Infect Dis 2004; 38:78-85.
9. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, et al. Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus isolate from a patient in Pennsylvania. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:275-80.
10. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, Danziger LH, Karam G, Quinn JP. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in U.S. intensive care units. JAMA 2003; 289:885-8.
11. Gould IM. A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 459-65
12. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clin Microbiol Rev 2005; 18: 638-56.
13. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007; 44:159-77.
14. Owens RC, Jr., Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis 2008; 46(Suppl 1):S19-S31
15. Ruttimann S, Keck B, Harmeier C, Maetzel A, Bucher HC. Longterm antibiotic cost savings from a comprehensive intervention program in a medical department of a university-affiliated teaching hospital. Clin Infect Dis 2004; 38:348-56.
16. Lutters M, Harbarth S, Janssens J-P, et al. Effect of a comprehensive, multidisciplinary, educational program on the use of antibiotics in a geriatric university hospital. J Am Geriatr Soc 2004; 52:112-6.
17. Scheckler WE, Bennett JV. Antibiotic usage in seven community hospitals. JAMA 1970; 213: 264-7.
18. Schentag JJ, Ballow CH, Fritz AL, et al. Changes in antimicrobial agent usage resulting from interactions among clinical pharmacy, the infectious disease division, and the microbiology laboratory. Diagn. Microbiol Infect Dis 1993;16:255-64.
19. Carling P, Fung T, Killion A, Terrin N, Barza M. Favorable impact of a multidisciplinary antibiotic management program conducted during 7 years. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24:699-706.
20. LaRocco A Jr. Concurrent antibiotic review programs—a role for infectious diseases specialists at small community hospitals. Clin Infect Dis 2003; 37:742-3.

21. Srinivasan A. Engaging hospitalists in antimicrobial stewardship: the CDC perspective. *J Hosp Med* 2011; 6 Suppl 1:S31-3.
22. Knox K, Lawson W, Dean B, Holmes A. Multidisciplinary antimicrobial management and the role of the infectious diseases pharmacist—a UK perspective. *J Hosp Infect* 2003; 53:85–90.
23. Ford W. New strategies in antimicrobial stewardship: managing patient care. *Pharmacy Practice News*, nov 2010; 46- 55.
24. Shojania K, Yokoe D, Platt R, Fiskio J, Ma'luf N, Bates D. Reducing vancomycin use utilizing a computer guideline: results of a randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc* 1998; 5: 554–562.
25. Drew R. Antimicrobial stewardship programs: how to start and steer a successful program. *J Manag Care Pharm* 2009; 15 (Suppl):S18-S23
26. Owens R Jr, Fraser G, Stogsdill P. Antimicrobial stewardship programs as a means to optimize antimicrobial use. *Pharmacotherapy* 2004; 24: 896-908
27. LaRosa LA, Fishman NO, Lautenbach E et al. Evaluation of antimicrobial therapy orders circumventing an antimicrobial stewardship program: investigating the strategy of “stealth dosing.” *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:551-56.
28. Levy Hara G. Estrategias de uso de antibióticos frente a la epidemia de bacilos negativos multirresistentes y Programas de Control del uso de antibióticos. En G. Levy Hara, A. Sosa. *Uso y Abuso de los Antibióticos: ¿dónde estamos y adónde queremos llegar?*. Editorial Arena, Montevideo, Abril 2006: pp 195-204
29. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006; 42:S90–5
30. Levy Hara G, Laplumé H, Lossa G, Daciuk L y col. Consenso SADI-SATI-INE-ADECI. Guía para el manejo racional de la antibioticoterapia en la Unidad de Terapia Intensiva - Parte I. *Rev Panam Infectol* 2008;10(3):48-64
31. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus b-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005; 1:149–58.
32. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519-27
33. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004 ;328: 668.
34. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003038.
35. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2003; 123:835-44.
36. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino Jr JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 623-629
37. Song JY, Cheong HJ, Lee J, Sung AK, Kim WJ. Efficacy of monotherapy and combined antibiotic therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in an immunosuppressed mouse model. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33:33-9.
38. Pachón-Ibáñez ME, Docobo-Pérez F, López-Rojas R, Domínguez-Herrera J, Jiménez-Mejías ME et al. Efficacy of rifampin and its combinations with imipenem, sulbactam, and colistin in experimental models of infection caused by imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1165-72.
39. Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003; 37:154-60.
40. Saballs M, Pujol M, Tubau F, Peña C, Montero A, Domínguez MA, Gudiol F, Ariza J. Rifampicin/imipenem combination in the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:697-700.
41. Brown EM, Nathwani D.. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55:6–9.
42. Merz LR, Warren DK, Kollef M, Fraser V. Effects of an antibiotic cycling program on antibiotic prescribing practices in an intensive care unit. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2861–2865.
43. Bergstrom C, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13285–13290.
44. Richards MJ, Robertson MB, Dartnell JG, Duarte MM, et al: Impact of a web-based antimicrobial approval system on broad-spectrum cephalosporin use at a teaching hospital. *Med J Aust* 2003, 178:386-390.
45. Landman D, Chockalingam M, Quale J. Reduction in the incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and ceftazidime resistant *Klebsiella pneumoniae* following changes in a hospital antibiotic formulary. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1062–1066.

46. Zillich AJ, Sutherland JM, Wilson SJ, Diekema DJ, Ernst EJ, Vaughn TE, Doebbeling BN: Antimicrobial use control measures to prevent and control antimicrobial resistance in US hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1088-1095.
47. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003543.
48. Dellit TH, Chan JD, Skerrett SJ, Nathens AB. Development of a guideline for the management of ventilator-associated pneumonia based on local microbiologic findings and impact of the guideline on antimicrobial use practices. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:525-533.
49. Cook PP, Das TD, Gooch M, Catrou PG. Effect of a program to reduce hospital ciprofloxacin use on nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility to quinolones and other antimicrobial agents. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:716-722.
50. Monnet DL, MacKenzie FM, Skov R et al. Fighting MRSA in hospitals: time to restrict the broad use of specific antimicrobial classes? *J Hosp Infect* 2005; 61: 267-8.
51. Bosso JA, Mauldin PD. Using interrupted time series analysis to assess associations of fluoroquinolone formulary changes with susceptibility of Gram-negative pathogens and isolation rates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50: 2106-12.
52. Pope SD, Dellit TH, Owens RC, Hooton TM. Results of survey on implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:97-98.
53. Barrios M, Roman F. Educación universitaria en el pregrado: Hacia una reformulación de la enseñanza médica curricular. En G. Levy Hara, A. Sosa. *Uso y Abuso de los Antibióticos: ¿dónde estamos y adónde queremos llegar?*. Editorial Arena, Montevideo, Abril 2006: 155-61
54. Levy Hara G, Mestres NA, Sosa A. La formación médica en el postgrado: ¿ha llegado el momento de reformularla? En G. Levy Hara, A. Sosa. *Uso y Abuso de los Antibióticos: ¿dónde estamos y adónde queremos llegar?*. Editorial Arena, Montevideo, Abril 2006: 205-13
55. Metlay J, Shea J, Crossette L, Asch D. Tensions in antibiotic prescribing: pitting social concerns against the interests of individual patients. *J Gen Intern Med* 2002; 17:87-94.
56. Freemantle, N; Harvey, EL; Wolf, F; Grimshaw, JM; Grilli, R; Bero, LA. Printed educational materials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 3, 2005
57. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA* 1994; 271:684-9
58. Anderson BL, Silverman GK, Loewenstein GF, Zinberg S, Schulkin J. Factors associated with physicians' reliance on pharmaceutical sales representatives. *Acad Med* 2009; 84 :994-1002.
59. Rochon PA, Gurwitz JH, Cheung CM, Hayes JA, Chalmers TC. Evaluating the quality of articles published in journal supplements compared with the quality of those published in the parent journal. *JAMA* 1994; 272:108-13

INFORMES LATINOAMERICANOS

Cómo se controla en Cuba el uso de los antimicrobianos.



Moisés Morejón García.

Clínico-infectólogo. Presidente APUA-Cuba. Miembro de la Asociación Panamericana de Infectología. Miembro del Comité de Resistencia Antimicrobiana de API

La República de Cuba es un archipiélago constituido por la Isla de Cuba, la Isla de la Juventud y 4195 cayos e islotes. Tiene una superficie total de 110.922 km² y está situada en el Golfo de México, en la zona del Caribe. En el 2002 tenía una población de 11.325.769 habitantes. A partir del año 1959, el Sistema Nacional de Salud cubano hizo un giro de 180 grados pasando a ser único, universal, gratuito, público, descentralizado, orientado a la prevención de enfermedades, internacionalista y basado en la

estrategia de la atención primaria de salud.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) la accesibilidad y la disponibilidad de los medicamentos es un tema central al cual le ha dedicado una gran atención. En 1975 la OMS introdujo los conceptos de **Medicamentos esenciales y política farmacéutica nacional**, considerando el concepto de medicamentos esenciales “aquellos de eficacia, seguridad y costos aceptables que sirven para satisfacer las necesidades de salud de la mayor parte de la población y que deben

hallarse disponibles en cantidades adecuadas".¹

En 1977 la OMS elabora su primera lista de **Medicamentos esenciales** la cual contenía 208 principios activos ; a partir de entonces y de manera creciente, los países han venido incorporando este listado de medicamentos esenciales a la práctica médica, por diversas vías, como una forma de racionalizar el número creciente de fármacos que cada año se incorporan al arsenal farmacoterapéutico.²

Muchas organizaciones sanitarias de distintos países, incluyendo el nuestro, han tenido una acogida favorable a estas recomendaciones de la OMS, pero la industria farmacéutica, especialmente sus filiales asentadas en los países menos desarrollados, no ha brindado una respuesta adecuada a los planteamientos de la OMS de proporcionar medicamentos esenciales a precios accesibles.³

El último listado básico de medicamentos propuesto por la OMS en noviembre de 1999 señala que 307 principios activos y 532 presentaciones farmacéuticas son suficientes para enfrentar la farmacoterapia de la mayoría de las enfermedades en los diferentes países.⁴

En Cuba en el año 1991 se crea el primer Programa Nacional de Medicamentos con el objetivo de garantizar un uso racional de los mismos. En 1985 la OMS había definido como uso racional : cuando los pacientes recibían la medicación adecuada según su patología, a las dosis y durante el tiempo establecido científicamente y al menor costo posible. Tratando de asimilar estas recomendaciones, en 1993 se aplican

en nuestro país nuevas medidas de control , como fueron la eliminación de la venta de medicamentos sin receta médica.

Seguidamente, en 1994 se crea el Centro Nacional para el análisis del consumo y el control de la distribución de medicamentos, el que, al crearse en 1996 la red nacional de farmacoepidemiología, se convierte en el Centro para el desarrollo de la farmacoepidemiología, el cual quedó constituido por un presidente, un secretario ejecutivo y representación de 23 especialidades médicas, cuya función principal es, después de realizar un análisis colegiado, añadir o retirar los medicamentos del cuadro básico nacional.⁵

Un ejemplo práctico de esto ha sido la consulta reciente de la incorporación al cuadro básico de Linezolid y Colistina, donde un grupo de 19 expertos en antibióticos, conformado por pediatras, intensivistas, clínicos, microbiólogos y otros, decidió que la Colistina debía ser incorporada de inmediato por los reportes nacionales de gramnegativos multirresistentes, encabezados por los gérmenes no fermentadores, mientras que la ausencia de cepas resistentes a Vancomicina y la falta de evidencia de mejor efectividad de Linezolid sobre las cepas grampositivas mutirresistentes, se decidió no incorporar a este último.

Con esta previa explicación de la estructura y su funcionamiento, hablaremos sobre algunas especificidades del uso y distribución de los antimicrobianos.

Dentro de las cosas más relevantes se encuentra que en nuestro país la aplicación de toda la antibioticoterapia hospitalaria es

gratuita, desde la penicilinas naturales hasta los carbapenémicos, al igual que los tratamientos de los pacientes con SIDA, tuberculosis, trasplantados y otros. Los antimicrobianos están distribuidos por categoría y un comité de antibióticos hospitalarios norma su utilización (protocolos de actuación) en la distintas patologías, existiendo determinados antibióticos que para su indicación y aplicación tiene que ser discutidos en el Comité, como son; cefalosporinas de 4ta generación, carbapenémicos, vancomicina, ureidopenicilinas, etc.

Respecto al uso comunitario, que se considera el 90% del consumo, en farmacias comunitarias existe un restringido número de antimicrobianos, todos por receta médica, dirigidos al tratamiento de patologías infecciosas no graves, que no necesitan ingreso hospitalario. Los antimicrobianos mencionados en el párrafo anterior y otros, solo son de consumo intrahospitalarios, no pueden ser extraídos ni adquiridos fuera de los hospitales : por ejemplo no hay forma de obtener una cefalosporinas de 3ra generación fuera del hospital; por otra parte, si su patología la requiere, siempre existirá una cama disponible en un hospital, en cualquier parte de la Isla. Estas medidas son las que han contribuido en gran medida a tratar de hacer un uso adecuado de los antibióticos, que ni con mucho hemos logrado, ya que los que están disponibles, dígase; azitromicina, ciprofloxacina, y otros, son en muchas ocasiones indicados en patologías virales que no requieren de su uso. Para un tanto contrarrestar ese uso inadecuado se trabaja constantemente, tanto a nivel

comunitario como hospitalario, en la divulgación y actualización del uso de los antimicrobianos a través de talleres, simposios, congresos, etc, y de esta forma tratamos de controlar que nuestros niveles de resistencia bacteriana no asciendan, al menos excesivamente.⁶

Este sistema organizado y controlado del uso de antimicrobianos consideramos que tiene sus resultados, por ejemplo no se ha reportado en nuestro país cepas de estafilococos resistentes a vancomicina y las cepas de enterococos vancomicina resistentes son menos del 3 %.⁷

Siendo las enfermedades infecciosas las principales causas de muerte a nivel mundial, ya que 16 de los 53 millones de fallecidos anuales son por esta causa, el uso de antibióticos sigue jugando un papel decisivo en resultados tales como la reducción de la mortalidad infantil, mortalidad materna, etc. Al respecto podemos decir que este año que finalizó (2010), nuestro país terminó con una tasa de mortalidad infantil de 4.5 por 1000 nacidos vivos.

Por tal motivo consideramos que esta forma planificada, racional y controlada del uso de los antibióticos pudiera reportar más dividendos que un barraje de antimicrobianos utilizados sin control.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Brundtland J. Acceso a los medicamentos esenciales: una necesidad Mundial. Modelo Cubano de la red nacional de farmacoepidemiología, Ed Academia, Ciudad Habana. 2008: pag15.
2. Molina-Salazar R.E, y J.F. Rivas-Vilchis . Sobreprecio y acceso a los medicamentos: el caso de los medicamentos esenciales en México Cad. Saúde Pública vol.14 n.3 Rio de Janeiro July/Sept. 1998.

3. Who Drug Information .1999,13(4):249-262.
4. Guide to good prescribing-a practical manual. Programa de acción sobre medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS. 1994.
5. García Milián, A. J. e I. Delgado Martínez. Promoción racional de medicamentos, una necesidad de estos tiempos. Rev Cubana Farm .2003; 37(1):34-7.
6. Pérez Peña, J. Eficiencia en el uso de los medicamentos. Rev Cubana Farm .2003; 37(1):27-33.
7. Gonzalez Mesa, L. Frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus* spp. meticilina resistentes y *Enterococcus* spp. vancomicina resistentes en hospitales de Cuba. Rev Cubana Farm [online].2005; 39(3) : 0-0.ISSN 0034-7515.

Diarrea infantil: un viejo problema con renovadas controversias.



Christian Trigo

Profesor Emérito de Microbiología-
Universidad Mayor de San Andrés (La Paz-
Bolivia), Miembro de Número de la Academia
Boliviana de Medicina.

El problema

Un 46% de los niños bolivianos menores de cinco años, padece enfermedades diarreicas causadas básicamente por su falta de acceso al agua segura y por la carencia de hábitos saludables de higiene, siendo alarmante el hecho de que la prevalencia de diarreas en este grupo etáreo alcanza al 73% en las áreas rurales del país y al 30% en las zonas urbanas. Estas patologías

contribuyen además a las altas tasas de desnutrición infantil que caracterizan a Bolivia y que arrojan un 23,2% en el caso de los menores de dos años y en un 32% en los menores de dos a cinco años¹. Por otra parte es necesario apuntar el hecho de que está completamente definido que la diarrea es la primera causa de muerte en niños precisamente menores de cinco años

en Bolivia ¹, habiéndose encontrado además asociación estadística significativa entre las variables deshidratación grave y choque, acidosis metabólica, íleo y muerte en el primer día de internación con la variable resultado (muerte) ¹.

Los datos oficiales del Instituto Nacional de Estadística muestran que en el quinquenio que va del 2000 al 2005 la tasa de mortalidad infantil se hallaría en 56 defunciones por cada mil nacidos vivos ².

Información parcial del Sistema Nacional de Información en Salud (SNIS)³ gestión 2010 correspondiente a los nueve Departamentos de Bolivia (división política del Estado Plurinacional), muestra el siguiente cuadro:

Departamentos	DIARREAS EN MENORES DE 5 AÑOS CANTIDAD		TOTAL
	MASCULINO	FEMENINO	
BENI	1209	1002	2211
CHUQUISACA	962	706	1668
COCHABAMBA	1441	1138	2579
LA PAZ	11570	1298	12868
ORURO	314	187	501
PANDO	63	69	132
POTOSI	569	372	941
SANTA CRUZ	5700	4267	9967
TARIJA	1007	875	1882
Total:	22835	9914	32749

De esta forma se delinea un panorama general que, más allá de los números de vergüenza, señala que 15 mil niños menores de cinco mueren en Bolivia por causas que pueden ser razonablemente prevenibles como las diarreas, la desnutrición y la pobreza extrema ².

La etiología

Sorprendentemente sólo se cuenta con un estudio bastante completo que buscó la etiología del síndrome diarreico en Bolivia a mediados de la década de los noventa, este trabajo ejecutado por especialistas del CDC-EEUU e INLASA-BOLIVIA, arrojó los

siguientes resultados en 133 muestras ⁴:

- En 39 muestras (29%) se diagnosticó *Shigella* y de éstos, 28 (72%) eran *Shigella flexneri* (16 del tipo 2a, 7 del tipo 1b, 1 del tipo 1a, 1 del tipo 3b y dos que no pudieron ser serotipificadas), 10 (26%) eran *Shigella sonnei*, y 1 (3%) *Shigella dysenteriae* tipo 2.

- El segundo patógeno fue *Campylobacter* spp. diagnosticado en 12 muestras (9%). Aunque en 1988 en un estudio se detectó a partir de 161 niños provenientes de La Paz con diarrea aguda, *Campylobacter jejuni* en 17 muestras (10,5%) ⁵.

- El tercer patógeno aislado fue *Salmonella* spp. en 6 muestras (4,5%) ⁴.

- Un aspecto interesante es que sólo se identificó trofozoítos de *Entamoeba histolytica* en una de las muestras ⁴.

Empero es necesario configurar el cuadro general de la etiología del síndrome diarreico con el complemento viral y para ello baste apuntar que el Sistema de Vigilancia de Rotavirus dependiente del Programa Ampliado de Inmunizaciones del Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia y del Instituto de Biología Molecular de la Universidad Mayor de San Andrés muestra al Rotavirus como responsable del 40% del total de hospitalizaciones por enfermedad diarreica aguda, como también del 50% de las muertes por estos cuadros clínicos, siendo el grupo etáreo de 5 a 18 meses como el que exhibe mayor riesgo a esta infección;

por otra parte está claro que estas infecciones por Rotavirus se presentan durante todo el año, con mayores picos en los meses de abril, mayo, y junio (otoño/invierno) ⁶.

Existe un gran vacío en los estudios bolivianos y este es la casi inexistente información respecto a las estirpes de *Escherichia coli* diarreogénicas buscadas en este tipo de patologías, situación que entorpece una configuración más real a propósito de este problema.

El tratamiento

Es obvio anotar que en aquellos casos en los que se presenta una etiología bacteriana, se tendrá que recurrir al tratamiento con los antimicrobianos que por su vía de administración, mecanismo de acción, dosificación pediátrica, biodisponibilidad, vigilancia de efectos adversos, interacciones con otras drogas, accesibilidad, costo y fundamentalmente la epidemiología local aseguren el éxito esperado. La farmacocinética y la farmacodinamia deben retornar a nuestra práctica cotidiana como una actitud razonable y científica.

En los síndromes diarreicos causados por especies de *Shigella* y *Salmonella*, las cefalosporinas de tercera generación son las apropiadas, aunque en el primer caso es menester discriminar la utilización sólo de la ceftriaxona dado que la cefotaxima no tiene buena acción *in vivo*, las aminopenicilinas han empezado a descender peligrosamente en su accionar debido a la resistencia que rápidamente se va disseminando en Bolivia⁷, situación similar está sucediendo con el cotrimoxazol debido a la multiresistencia que cada vez más

frecuentemente presenta *Shigella* (integrones), en tanto que el cloranfenicol y las quinolonas todavía mantienen umbrales de confianza aunque su evaluación individualizada y cuidadosa debe ser la norma.

En los casos de *Campylobacter* el tratamiento está orientado a la utilización de macrólidos, eventualmente azálidos, y fluoroquinolonas (siempre previa consideración farmacocinética y farmacodinámica).

En los casos provocados por Rotavirus la rehidratación y la corrección electrolítica serán el norte del tratamiento general además de eventualmente corregir problemas metabólicos.

La resistencia

Bolivia es uno de los países que rápidamente ha visto incrementarse los números de la resistencia en *Shigella* y *Salmonella* (Vigilancia Epidemiológica de la Resistencia a los Antimicrobianos - VERA/INLASA) a partir de aislados clínicos, proporcionando la siguiente información en términos porcentuales⁷:

- *Shigella* spp. muestra en la vigilancia que cubre desde 1999 y hasta el año 2009 (información disponible) resistencias que abarcan el rango del 54 al 75% para las aminopenicilinas, aunque en los últimos años se ve la tendencia hacia el porcentaje menor, situación originada probablemente por la cada vez menos utilización de estas moléculas y por ende la disminución de la presión selectiva. En el caso de las cefalosporinas de tercera generación, todavía los números se mantienen en un dígito, empero ya existe la demostración de la aparición

de cepas con comportamiento tipo BLEE. De igual forma el cotrimoxazol muestra números que toman el rango de 42 a 70%, con un comportamiento muy similar al que sucede con las aminopenicilinas. En relación a las quinolonas, si bien la resistencia ya alcanzó los dos dígitos, sin embargo todavía no muestran números alarmantes.

- *Salmonella* spp. muestra en el mismo periodo de tiempo, resistencias que promedian el 50% para las aminopenicilinas, con un comportamiento similar al presentado por *Shigella* en este último tiempo. Una situación muy parecida a la presentada por *Shigella* se presenta frente a las cefalosporinas de tercera generación, cotrimoxazol y quinolonas.

La controversia

La falta de normalización en los antibiogramas de todos los laboratorios de bacteriología de Bolivia, la falta de garantía de calidad en todos los laboratorios de bacteriología, la precariedad en la utilización de la farmacocinética y la farmacodinamia por los médicos clínicos al igual que el desconocimiento de los mecanismos de resistencia que presentan las bacterias y su implicancia clínica, la excesiva y negligente prescripción médica que se practica en las farmacias, la utilización de antimicrobianos en animales de granjas y la venta indiscriminada de antimicrobianos fuera de los establecimientos legales provocan el fermento suficiente para producir la explosión de la resistencia, convirtiéndola en la gran endemia de este siglo. He ahí la controversia,

vamos perdiendo estas moléculas a un ritmo peligroso que obliga a rediseñar nuestras políticas y acciones, de manera que sólo a través del uso racional, reflexivo y científico de los antimicrobianos podremos todavía salvar estas drogas, hasta que surjan nuevas tecnologías y conocimientos que permitan pegar el salto cualitativo en la estrategia del enfrentamiento contra nuestros minúsculos adversarios pero a su vez tan bien adaptados a los diferentes entornos como también capaces de lograr la plasticidad genética indispensable⁸.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Urzagasti O y Mejía H. Factores de riesgo para muerte por diarrea en el Hospital del Niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" de la ciudad de La Paz-Bolivia. Rev Soc Bol Ped .2000; 39 (1): 3-6
2. Econoticias de Bolivia. 2004. [citado 5 de noviembre de 2004]. Disponible en www.econoticiasbolivia.com

Comentario:

Rodolfo Notario

Prof. Titular de Microbiología. Facultades de Medicina UNR y UAI, Rosario. Laboratorio. CIBIC, Rosario, Argentina.

Ante el aumento de la resistencia a quinolonas en especies de *Campylobacter* - éste último frecuente causa de gastroenteritis también en Argentina - es necesario conocer la sensibilidad local a macrólidos y azálidos. Varios

3. Ministerio de Salud y Deportes. Sistema Nacional de Información en Salud. La Paz-Bolivia: SNIS; 2010
4. Townes JM, Quick R, Gonzalez O, Linares M, Damiani E, Bopp CA, et al. Etiología de la disentería en niños bolivianos: implicaciones para la terapia empírica. Rev Soc Bol Ped .2000; 39 (1): 7-10
5. Hurtado López LV. Búsqueda de *Campylobacter jejuni/coli* en niños con síndrome diarreico agudo en Centros de Salud de la ciudad de La Paz [tesis de grado]. La Paz: Universidad Mayor de San Andrés; 1988
6. Ministerio de Salud y Deportes. Programa Ampliado de Inmunización. La Paz-Bolivia: PAI; 2008 Vigilancia Epidemiológica de la Resistencia a los Antimicrobianos. La Paz-Bolivia: VERAPrograma Ampliado de Inmunización PAI. 2008. Ministerio de Salud y Deportes Bolivia
7. Ministerio de Salud y Deportes. Vigilancia Epidemiológica de la Resistencia a los Antimicrobianos VERA-INLASA. 2010
8. Trigoso C. Epidemia Silente: La resistencia a los antimicrobianos [tesis de ingreso]. La Paz: Academia Boliviana de Medicina. 2009

estudios internacionales sugieren que azitromicina sería una alternativa eficaz y bien tolerada para el tratamiento corto de infecciones bacterianas gastrointestinales tanto en niños como adultos.¹

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Notario R y Casellas JM. Azitromicina en gastroenteritis. Nuevos Aportes. La Gaceta de Infect y Microbiol Clin. 2010; 4(4): 2-3.

TRABAJOS ORIGINALES

Actividad de antibacterianos sobre aislados del complejo *Acinetobacter baumannii* procedentes de pacientes con infecciones graves en Argentina

Casellas, J.M.¹; Tomé, G.²; Farinati, A.³; Borda, N.¹⁻⁴; Notario, R.¹⁻⁴; Méndez, E.⁵; Bottiglieri, M.⁶

1. Laboratorio CIBIC y Sanatorio Parque, Rosario – 2. Centro de Mezclas Intravenosas, Hospital Militar, CABA – 3. Cátedra Microbiología USAL, CABA – 4. Hospital Español, Rosario-5. Hospital Cullen, Santa Fé – 6. Hospital Reina Fabiola, Universidad Católica, Córdoba, Argentina

Introducción:

El hoy denominado grupo bacteriano complejo *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* (Abc), cuya denominación previa fue (*B.anitratus* o *M.glucidolytica*) fue reconocido como un patógeno hospitalario desde hace más de 50 años, a pesar de que se sabe desde hace 100 años (Von Lingensheim) que en realidad es una bacteria del suelo, cuya función es reciclar el calcio del suelo (de ahí “*calcoaceticus*”). A partir de la década del 90 emergieron en varias partes del mundo, brotes de infecciones hospitalarias por aislados multiresistentes (MR), particularmente en UCI y entre ellos, muchos en pacientes en ventilación mecánica. Ello fue particularmente notable en países de América Latina. La detección se agravó en la actualidad ya que surgieron con frecuencia brotes por aislados denominados

extremadamente resistentes (ER). En estos casos, la consecuencia fue el abuso de carbapenemes. Estos aislados Abc - ER sólo suelen ser sensibles a polimixinas, glicil-ciclinas, minociclina y a combinaciones con sulbactama (SB), no otro IBL, pero en este caso, con un consorte con mayor actividad que una aminopenicilina. Las polimixinas presentan problemas de nefrotoxicidad y en pacientes con insuficiencia renal de neurotoxicidad. Tigeciclina, la única glicil-ciclina comercializada, adolece del problema de bajos niveles séricos, que son un riesgo ante la posibilidad de bacteremias. Es interesante la posibilidad de buscarle un consorte adecuado a sulbactama, considerando que se expende comercialmente en forma de 1 g para administración parenteral (Bagó) en varios países, incluyendo Argentina. La combinación cefoperazona-

sulbactama no tuvo el éxito presupuesto.

Objetivo:

Evaluar la sensibilidad de 50 Abc obtenidos de infecciones pulmonares, hemocultivos y abscesos de pacientes internados ante SB, cefotaxima, ceftazidima, piperacilina, cefepima, meropenem, imipenem, ampicilina-SB, piperacilina-tazobactam, cefoperazona-SB, cefotaxima-SB, ceftazidima-SB, imipenem-SB, meropenem-SB, gentamicina, amikacina, arbekacina, ciprofloxacina, levofloxacina, minociclina, tigeciclina, rifampicina y colistina .

Métodos:

a) Aislados de Abc : Se estudiaron 23 aislados provenientes de Rosario, 15 del Gran Buenos Aires, 6 de Santa Fé y 6 de Córdoba.

Todos los aislados correspondieron a pacientes internados obtenidos de: infecciones pulmonares (32), hemocultivos (10) y de abscesos (8). Se excluyeron los aislados de infecciones urinarias.

b) Identificación fenotípica: se efectuó según el esquema de Bergogne-Berézín y Schreckenberger.

c) Se estudió el desarrollo en el medio etanol-nitrato desarrollado por Casellas J.M. que contiene etanol como única fuente de carbono y nitrato de potasio como única fuente

de nitrógeno, sin la adición de peptonas.

d) Sensibilidad: Las CIM fueron evaluadas por microdilución con paneles SENSITITRE (Trek USA) y por macrodilución en agar, según CLSI y las combinaciones con SB sódico (Bagó) fueron 2:1 para Amoxicilina:SB y 8 mg/L fijas para otros antibacterianos. Los demás antibacterianos fueron provistos por los fabricantes.

e) Puntos de corte (PC): Se consideraron los PC de CLSI o EUCAST 2010. El PC para SB sólo se consideró en 8 mg/L (D. Livermore comunicación personal, actualmente provisorio para EUCAST).

Resultados:

a) Identificación: Todos los aislados correspondieron a la identificación de Abc, según Bergogne-Berézín y Schreckenberger. 48/50 desarrollaron en etanol nitrato (96%) a las 24 hs y dos a las 48 hs.

b) Sensibilidad: Se expresa en tabla 1.

La CIM₅₀ para SB sólo fue de 2 mg/L y la CIM₉₀ de 16 mg/L. El rango de la CIM para SB sólo varió de 1-1024 mg/L.

Amoxicilina-SB proporcionó el mismo resultado que Ampicilina-SB.

Tabla 1. Porcentaje de sensibilidad de Abc a los antibacterianos ensayados

ANTIBACTERIANO	% S
Piperacilina	40
Piperacilina-tazobactam	48
Cefepima	48
Levofloxacina	48
Cefotaxima	52
Ciprofloxacina	53
Gentamicina	55
Ceftazidima	56
SB sólo (PC 4mg/L)	60
Ampicilina-SB	60
Meropenem	62
Amikacina	62
Imipenem	65
Cefoperazona-SB	78
Ceftazidima-SB	78
Cefotaxima-SB	78
SB sólo (PC 8 mg/L)	78
Imipenem-SB	86
Rifampicina	86
Meropenem-SB	90
Arbekacina	90
Tigeciclina	92
Minociclina	94
Colistina	95

Conclusiones:

Los antibacterianos que presentaron la máxima actividad sobre Abc: Colistina, Minociclina, Tigeciclina y Arbekacina, presentan problemas:

Colistina es nefrotóxica y neurotóxica y con baja disponibilidad pulmonar; Minociclina es bacteriostática y sólo disponible en América Latina(AL) por vía oral; Tigeciclina fue sólo permitida

por FDA y ANMAT para sepsis intrabdominal e infecciones de piel y partes blandas y alcanza bajos niveles sanguíneos. Arbekacina no se comercializa en AL. La actividad de SB sólo, depende de niveles en el foco (≤ 4 mg/L) y se ha comprobado que en empleo prolongado, selecciona resistencia. Debe tomarse en cuenta que los estudios PK/PD sobre amoxicilina-sulbactam, donde correctamente se sugiere la dosis de 1 g. IV ha sido efectuado con cepas de colección (ATCC), una de ellas *E.coli* ATCC 25922 de baja virulencia y otra *E. coli* ATCC 35218 que tiene un mecanismo de resistencia muy particular (IRT) que es infrecuente en Argentina. Es conflictivo extrapolar resultados en relación a Abc

donde concurren numerosas betalactamasas plasmídicas (TEM, SHV y particularmente OXA) y una cefalosporinasa cromosómica constitutiva, lo que se agrava con la reciente demostración por un grupo de excelente nivel del Instituto Pasteur de París de la influencia del eflujo en la resistencia en Abc. No conocemos ningún estudio donde se haya investigado la posibilidad de eflujo de sulbactam.

Es de considerar la terapia combinada propuesta en el Hospital Bellvitge, de Barcelona, empleando meropenem-SB ó imipenem-SB incluyendo quizás, rifampicina. Según nuestros datos creemos que estas combinaciones ameritan evaluaciones clínicas.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Casellas, J.M. Tesis Universidade Federal do Rio de Janeiro. 1968
2. Casellas J.M. y Travassos L.R. Glucuronic acid forming bacteria from the soil: a new definition for the Iwoffi-glucidolytica group of bacteria. An Microbiol (Rio J).1968; 15:81-5.
3. Neonakis, I.K. Confronting multidrug-resistant *Acinetobacter-baumannii*: a review. International J. Antimicrob. Ag. 2011; 37:102-109.

4. Casellas J.M., Farinati A.E. y Lovesio C. Nuevas estrategias en el tratamiento de infecciones hospitalarias debidas al complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* (Abc). Lecciones aprendidas en los últimos 5 años. La Gaceta Inf Mic Clin .2010;4 (3): 1-4.

REVISTA DE REVISTAS

Presentamos conclusiones o aspectos importantes de cada tema. Fijarse la cita bibliográfica. Si Ud. no puede acceder por sus medios al texto completo, solicítelo al correo de La Gaceta lagacetainfomicro@yahoo.com.ar indicando sus datos personales completos.

Cucarachas y saltamontes: posibilidad de nuevas moléculas antibacterianas e importancia en infecciones hospitalarias.

Título: Cockroaches and locusts: physicians' answer to infectious diseases

Revista: International J. Antimicrob. Ag (2011) 37:279-280

Autores: Lee S, Duce I, Atkins H, y Kahn A.

Institución: Facultad de Veterinaria, Universidad de Nottingham, Sutton, Birmingham, UK

Los autores destacan que, ante la emergencia y persistencia de los "superbugs" con extrema resistencia bacteriana y ante la ausencia de nuevos antibacterianos (ATB), es importante investigar otras fuentes naturales de acción ATB.

Los insectos representan un 80% del total de la fauna. Algunos de ellos como las cucarachas, viven en lugares sucios y contaminados sin inconvenientes. En esos ambientes carentes de higiene, las cucarachas incorporan bacterias virulentas y resistentes.

Parece lógico pensar que estos insectos poseen algún mecanismo para autoprotgerse de estas bacterias. Resulta intrigante la comprobación de que soldados que

volvían de la guerra de diferentes partes del mundo, regresaran con infecciones inusuales, mientras que saltamontes (langostas) que retornaban en sus equipos, seguían imperturbables. Debe tomarse en cuenta que las lesiones en sus estructuras periféricas son bien soportadas. En cambio, si es afectado su sistema nervioso, el insecto muere. Los autores obtuvieron hemolinfa, músculo, grasa corporal, ganglios y material cerebral de cucarachas (*Periplaneta americana*). Sonicaron el material y el sonicado se usó para medir su actividad ATB frente a cepas clínicas de SAMR y *E.coli* productor de BLEE. Comprobaron que los lisados de ganglios de saltamontes y cucarachas, exhibían un poderoso efecto bactericida que desaparecía al calentarlo a 100°C, sugiriendo que el producto responsable es de naturaleza proteica.

Señalan los investigadores que es conveniente que estos productos sean ensayados para clínica humana.

Comentarios:

1) Debe recordarse, que las cucarachas son uno de los insectos más antiguos, que han sobrevivido

por millones de años y que son capaces de sobrevivir sin comida por más de un mes y sin aire por más de 45 minutos y además, son resistentes a la radiación y a la mayoría de los insecticidas.

2) La atención a la proliferación de cucarachas en centros de salud, es un problema en muchos países, particularmente de AL. Nosotros (JMC y GT) encontramos en la institución en la que trabajábamos en una de las zona más lujosas del Gran Buenos Aires, cucarachas en la entrada de UCI que albergaban el

mismo clon de *Acinetobacter baumannii* que se aisló del aspirado traqueal, de pacientes en ventilación mecánica (1)

(1) Casellas, J.M; Quinteros, M. A Latin American "Point de Vue" on the Epidemiology, Control and Treatment Options of Infections Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase Producers. Antimicrobial Resistance in Bacteria. Edited by Carlos F. Amábile-Cuevas. Ed. Horizon (2007) 99:122

J.M.C.

El asma podría estar relacionada con bacterias de las vías respiratorias

Título: Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma

Revista: Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011; (127)(2): 372-381

Autores: Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, DeSantis TZ, Baek MS, Liu J. et al.

Institución: Universidad de California, San Francisco, USA

Según los autores de este estudio, el asma podría tener una relación con la composición del grupo de bacterias que viven en los bronquios, un hallazgo que podría sugerir un nuevo tratamiento para esta común enfermedad inflamatoria.

Utilizando nuevos métodos de detección, los investigadores han descubierto que la diversidad de microbios que habitan en el tracto respiratorio es mucho más grande de lo que se sospechaba, por lo que crean una comunidad microbiana compleja e interconectada que parece estar asociada al asma, similar a la que se ha encontrado en

las enfermedades inflamatorias del intestino, la vaginitis, la periodontitis y, posiblemente, incluso en la obesidad.

En contra de la creencia popular, los científicos también vieron que las vías aéreas no son necesariamente ambientes totalmente estériles, incluso en personas sanas. Las vías aéreas de los asmáticos están infectadas por una colección más compleja y rica de bacterias. Estos descubrimientos podrían mejorar la comprensión de la biología del asma y potencialmente, llevar a terapias nuevas y mejoradas.

Durante los tres años que ha durado este proyecto piloto, los científicos recogieron muestras del revestimiento de las vías aéreas de 65 adultos con asma leve a moderado y de 10 sujetos sanos.

Después, utilizando una herramienta capaz de identificar cerca de 8.500 grupos distintos de bacterias en un único ensayo, desarrollaron los perfiles de los organismos presentes en cada muestra para buscar relaciones entre la comunidad de

bacterias y las características clínicas de los pacientes con asma.

Descubrieron que las muestras de vías aéreas bronquiales de pacientes asmáticos contenían más bacterias que las muestras de pacientes sanos. Asimismo, encontraron una mayor diversidad de bacterias en los pacientes asmáticos con las vías aéreas más sensibles (una característica del asma).

Según el coautor de este estudio Homer Boushey, profesor de Medicina en la División de Cuidados Médicos Pulmonares y Críticos de la UCSF, “la gente piensa que el asma está causado por la inhalación de alérgenos, pero este estudio muestra que podría ser más complicado que eso, el asma podría conllevar la colonización de las vías aéreas por parte de múltiples bacterias”.

En los últimos años, los científicos habían comenzado a estudiar las comunidades de microorganismos de especies distintas (microbioma), que se encuentran tanto en individuos sanos como enfermos, para entender mejor su papel en una variedad de enfermedades. Pero la investigación en microbioma dentro de la enfermedad respiratoria es un terreno relativamente inexplorado.

Para Yvonne J. Huang, investigadora principal de este estudio, “conocemos bastante poco sobre la diversidad, complejidad y funciones colectivas de

las bacterias que viven en el tracto respiratorio y de cómo pueden contribuir al desarrollo de enfermedades como el asma”.

Jorge Omar Calabrese

Título: *In vitro* activity of fosfomycin against *bla* Kpc containing *Klebsiella pneumoniae* including those nonsusceptible to tigecycline and/or colistin

Revista: Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54:526-529

Autores: Endimiani A., Patel G., Hujer KM, Suaminathan M, Pérez F, Rice L. y cols.

Institución: University School of Medicine. Cleveland, Ohio. USA

Los autores, pertenecientes al grupo de los excelentes microbiólogos Lou Rice, Mike Jacob y Bob Bonomo, destacan la diseminación mundial de la serino carbapenemasa Kpc, particularmente en aislados de *K. pneumoniae*, y al mismo tiempo destacan la emergencia de cepas denominadas “extremadamente resistentes” que son corresistentes a las flúorquinolonas, carbapenemes, aminoglucósidos, tigeciclina y colistina

J.M.C.

PRÓXIMOS CONGRESOS

Abril

7 - 11 de Abril 2011

XV Congreso Panamericano de Infectología

Punta del Este, Uruguay

www.easyplanners.com

24 de Abril -16 de Noviembre (todos los 3º miércoles de cada mes)

XIV Curso Interdisciplinario de Infecciones en Ginecología y Obstetricia

Organizado por ASAIGO-ITS

Sede: Universidad del Salvador, Facultad de Medicina. Tucumán 1845, CABA

info@decisionpoint.com.ar

www.decisionpoint.com.ar

Mayo

7 - 10 de Mayo 2011

21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)- 27th ICC

Milán, Italia

www.eccmid-icc2011.org

12 - 13 de Mayo 2011

3º Simposio Internacional Infecciones en Niños y Adultos Inmucomprometidos

Organizado por la Soc. Chilena de Infectología.

Centro de Eventos Club Manquehue- Vitacura. Santiago, Chile

inscripciones@eventotal.cl

www.sochinf.cl

19 - 20 de Mayo 2011

XI Congreso SADI (Sociedad Argentina de Infectología)

Sheraton Hotel, Mar del Plata, Argentina

www.sadi.org.ar

25 - 28 de Mayo 2011

XIV Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica (SLIPE 2011)

Punta Cana, República Dominicana

congresos@turenlaces.com

Junio

8 - 10 de Junio 2011

1º Congreso Internacional de Zoonosis y Enfermedades Emergentes.

VII Congreso Argentino de Zoonosis

www.aazoonosis.org.ar

15 - 17 de Junio 2011

XII Congreso Argentino de Micología

Posadas, Misiones, Argentina

www.camicxii.com

secretaria@camixii.com

Agosto

24 - 28 de Agosto 2011

XVII Infecto 2011

Brasilia- DF, Brasil

Setiembre

17 - 20 de Setiembre 2011

51st ICAAC

Chicago, U.S.A.

www.asm.org

21 - 23 de Setiembre 2011

Brucellosis 2011

UCA, San Agustín Room. Bs As.

www.aam.org.ar/brucellosis2011

26 - 29 de Setiembre 2011

X Congreso Argentino de Virología

3º Simposio de Virología Clínica

Organiza SAV.

www.aam.org.ar

29 de Setiembre – 1º de Octubre

XIV Jornada Argentina de Microbiología

Resistencia, Chaco, Argentina

<http://www.aam.org.ar/>

Noviembre

16 - 19 de Noviembre 2011

7th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID)

Melbourne, Australia

www.kenes.com

