

# La Gaceta

## de Infectología y Microbiología

### Clínica Latinoamericana

lagacetainfomicro@yahoo.com.ar

Volumen 1 Número 2

Julio 2011

#### EDITORIAL

Declaración de Punta Del Este

Introducción

*José María Casellas*..... pag. 1

#### ACTUALIZACIONES

Los factores pronóstico en las bacteriemias nosocomiales debidas a *Staphylococcus aureus*

*Joaquín Bermejo*..... pag. 6

Un enfoque práctico del tratamiento antibiótico de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes

*Gustavo Lopardo*.....pag. 11

La microbioma vaginal ¿De qué se trata?

*Alicia Farinati*.....pag. 16

Las vacunas neumocócicas y su rol en la prevención de la enfermedad en el adulto

*Alejandro Cané*.....pag. 23

Principios de farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos

*Luis Bavestrello Fernández* .....pag. 29

Consumo de antibacterianos en América Latina: la importancia de analizar sus causas e implicaciones

*Anahí Dreser, Veronika J. Wirtz y Yared Santa-Ana Téllez*.....pag. 36

Resistencia a antibacterianos en las UTI de Bolivia

*Juan Saavedra Quintanilla, Roberto Mérida y Sonia Ramírez Chirinos*.....pag. 42

REVISTA DE REVISTAS..... pag. 45

PROXIMOS CONGRESOS.....pag. 50



Casellas, José María	Director
Farinati, Alicia	Vice Directora
Tomé, Gabriella	Secretaria de Redacción
Ramón Pardo, Pilar	Coordinadora OPS
Sosa, Aníbal	Asesor (APUA)

## COMITÉ EDITOR

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

Fotografía de la portada. Autor: Rodolfo Notario. "Ensayo fenotípico de BLEE"  
Cepa *Klebsiella pneumoniae* CTX-M-2; Método difusión en agar con tabletas Neosensitabs® (Rosco)  
AM+CL: Amoxicilina clavulánico; CFEPM: Cefepima; CFTAX: Cefotaxima; CFOXT: Cefoxitina; CEZDI:  
Ceftazidima

## EDITORIAL

En el XIV Congreso de la Asociación Panamericana de Infectología (API) realizado en Campos do Jordao, Brasil, en abril del 2009, los Dres. Sergio Cimerman y Eduardo Savio (Presidente del XIV Congreso de API y futuro Presidente del XV Congreso de API, respectivamente), acordaron que había transcurrido mucho tiempo desde la 1ª Declaración sobre Resistencia Bacteriana a los Antimicrobianos efectuada el 1º de mayo del 2001, durante el Congreso realizado en Guadalajara México y que resultaba conveniente, renovarla. Fue así como surgió la idea de una nueva Declaración, actualizada y considerando los numerosos cambios ocurridos en el campo de la resistencia bacteriana, enfocando fundamentalmente la prevención y el papel de entidades gubernamentales, sociedades científicas y el ámbito educacional universitario.

Por el hecho de ser Coordinador del Comité de Resistencia a Antibióticos, fui designado para proponer un texto para la futura Declaración que debería ser discutido durante el XV Congreso de API en Punta del Este, Uruguay. Así fue que en una reunión de la que participaron infectólogos y microbiólogos, el proyecto fue analizado, discutido, ampliado y todas las opiniones fueron tomadas en cuenta e incorporadas a la Declaración definitiva. Así surge la "Declaración de Punta del Este" respaldada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Asociación para el Uso Prudente de Antibióticos en su sector Latinoamericano (APUA), que a continuación se transcribe.

Por otra parte, deseo comentar acerca de los problemas que siguen causando la "resistencia extrema" en infecciones graves.

1) La emergencia y rápida diseminación en enterobacterias y también en bacilos gram negativos (BGN) no fermentadores de las serino carbapenemasas que alcanza actualmente a toda Latinoamérica y Caribe.

Se ha demostrado que es facilitada por tratamientos con combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas y

por asociaciones de carbapenemes con fluoroquinolonas, especialmente cuando se utilizan por períodos excesivamente prolongados.<sup>1,2,3</sup>

2) Es importante considerar que la resistencia extrema en entero-bacterias y la metilino resistencia y cepas h-VISA en *Staphylococcus aureus* y la vancomicina resistencia en *Enterococcus* spp han llevado al uso, frecuentemente empírico de tigeciclina o colistina en BGN y de linezolid o daptomicina en los cocos gram positivos. En ambos casos ya circulan cepas resistentes por diferentes causas (eflujo, hétero-resistencia o inactivación del sitio diana.....). Evidentemente, en el interín, esperando que la industria farmacéutica ponga esfuerzos en lograr nuevos antibióticos luego de haber abandonado en el 2000 la investigación en el campo de los antimicrobianos, no se ha tomado en cuenta que existen viejos ATB que pueden ser útiles y se disponen en forma oral o parenteral. Es el caso de la fosfomicina disódica o cálcica para SAMR y enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas<sup>4</sup> con cerca de 100% de actividad. Respecto a *S. aureus*, el ácido fusídico es también activo aún por vía oral en infecciones graves.<sup>5</sup> Minociclina es más activa que tigeciclina sobre *Acinetobacter* spp<sup>6</sup> y actúa sobre estafilococos vancomicina resistentes. TMS en nuestro medio es muy activa (> 90%) frente a SAMR.

Como responsable del pre-documento quiero agradecer a los Dres: Pilar Ramón Pardo (OPS), Aníbal Sosa (APUA), Dres Mirta Quinteros, Gabriel Gutkind, Gabriel Levy Hara, María Isabel Fernández, Gabriela Tomé (Argentina), Hélio Vasconcellos Lopes (Brasil), Anahí Dreser (México), Juana Ortellado (Paraguay), Julio Medina, Eduardo Savio (Uruguay) y Manuel Guzmán Blanco (Venezuela) que aportaron muy atinadas opiniones.

**José María Casellas**

## REFERENCIAS:

1. Castinheira M, Mendes R, Woosley L y Jones R, Trends in carbapenemase-producing *E.coli* and *Klebsiella* spp: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme, J. Antimicrob Chemother ,2011; March: 1409-1410
2. Kristosakis E, Tsioutis, Roubelaki M y cols, Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. J. Antimicrob Chemother, 2011; 66: 1383-1391
3. Robledo I, Aquino E y Vázquez J. Detection of the KPC gene in *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter baumannii* during a PCR-based nosocomial surveillance study in Puerto Rico, Antimicrob Agents and Chemother,2011; 55:2968-2970
4. Casellas J.M y cols. Fosfomicina alternativa sin co-resistencia ni efectos adversos para el tratamiento de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas. La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica,2010;I 4 N°4:13-14
5. Moellering Jr. R, Corey GR y Grayson ML. Introduction: Fusidic acid enters the United States. Clinical Infectious Disease, 2011; 52 (Suppl 7): 467-468
6. Wang Liang, Xiao-fang Liu, Jun Huang y cols. Activities of colistin and minocycline-based combinations against extensive drug resistant *Acinetobacter baumannii* isolates from intensive care unit patients. BMC Infectious Diseases , 2011; 11:109



PRESIDENTE 2011-12  
Eduardo Savio  
SECRETARIO CIENTÍFICO 2011-12  
Julio Medina

Comité de Resistencia a Antibacterianos Asociación Panamericana de Infectología

Coordinador José María Casellas

## **Declaración de Punta del Este acerca de la resistencia a los Antibacterianos en América Latina**

**Punta del Este, 7 de Abril de 2011 – Día Mundial de la Salud**

**Auspiciado por: APUA, OPS y API**

**Esta declaración es consiguiente a la Declaración de Guadalajara del 1º de Mayo de 2001.**

La resistencia bacteriana se ha agudizado en esta última década (2001-2011) dificultando la elección de antibacterianos (comúnmente llamados antibióticos), tanto para el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad, como para aquellas originadas en el ámbito hospitalario.

En los últimos años se han incrementado las infecciones por bacterias multi-resistentes, también conocidas por la prensa como las “superbacterias”, causantes de una elevada mortalidad.

La resistencia bacteriana representa ya una amenaza para la salud pública de América Latina. Por este motivo, expertos en enfermedades infecciosas de la región hacen un llamado a que gobiernos, industria, profesionales de la salud y la sociedad civil realicen acciones concertadas para contener la resistencia a los antibacterianos y salvaguardar estos importantes medicamentos para las futuras generaciones.

## Fundamentos

### Infecciones Hospitalarias

En este ámbito, el riesgo de adquirir infecciones producidas por cepas multi-resistentes o extremadamente resistentes se incrementa en función de:

- El indudable desarrollo técnico y científico que ha llevado a mejoras en las posibilidades de vida, especialmente en prematuros, personas de la tercera edad y en pacientes con diferentes compromisos, determinando una población hospitalaria con mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.
- El incremento de internación de los pacientes.
- El aumento de maniobras invasivas (Ej.: ventilación mecánica o colocación de catéteres urinarios, intravenosos o intraarteriales) especialmente en las unidades de cuidados intensivos.

- El incremento de la colocación de elementos protésicos (reemplazos óseos, marcapasos, “stents” coronarios, etc.)
- Incremento en medios hospitalarios de bacilos gram-negativos con múltiples mecanismos de resistencia (betalactamasas de espectro extendido, hiperproductores de betalactamasas cromosómicas y especialmente nuevas y múltiples carbapenemasas que afectan a uno de los últimos recursos en antibióticos disponibles: los carbapenemes (ej. imipenem, meropenem...).
- El preocupante incremento de la resistencia a fluoroquinolonas (ej. ciprofloxacina, etc.) en *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, *Pseudomonas aeruginosa* y recientemente en *Klebsiella pneumoniae*.
- Entre los gram-positivos, el aumento de resistencia a vancomicina y nuevos antibióticos como linezolid o daptomicina, en estafilococos y enterococos, principales causantes de infecciones graves de alta morbilidad y mortalidad en el medio hospitalario.

### Infecciones en la Comunidad

- En los últimos años se han incrementado las infecciones por estas bacterias multi-resistentes en la comunidad en pacientes sin relación con el medio hospitalario. El ejemplo más conspicuo son las cepas de *Staphylococcus aureus* adquiridas en la comunidad que son genéticamente diferentes de las clásicas productoras de infecciones hospitalarias y pueden causar desde infecciones de piel hasta graves lesiones pulmonares o en otros órganos nobles.
- Existen otros ejemplos de microorganismos comunitarios resistentes a los antibacterianos empleados para el tratamiento de las infecciones más frecuentes:
- El incremento en la frecuencia de aislamiento de bacilos gram-negativos resistentes en pacientes comunitarios.

- Preocupa la pérdida de actividad de las fluoroquinolonas para infecciones urinarias y respiratorias.
- Es también preocupante la aparición de infecciones por *Clostridium difficile*, principal productor de diarreas por uso y/o abuso de antibióticos.
- El notable incremento de la resistencia a macrólidos y azálidos en neumococos (una de las causas más frecuente de infecciones respiratorias) y otros gram-positivos.

#### Acciones necesarias hacia un cambio

Si bien la resistencia a los antibióticos es una preocupación global, en el contexto de América Latina se suman varios problemas que acentúan su gravedad:

- La permanente escasez en muchos países de recursos provenientes de los presupuestos nacionales para salud, lo que es reflejado por la carencia en número y calidad de recursos estructurales, humanos (médicos, microbiólogos, enfermeros, farmacéuticos, etc.) y de gestión.
- La pobreza que continúa siendo dramática y con ella un problema grave para la transmisión de infecciones debido principalmente al hacinamiento, que no solamente ocurre en el ámbito domiciliario, sino muchas veces en el propio hospital.
- Además, la falta de recursos para adquirir los antibióticos es uno de los factores que se asocia con la interrupción precoz de los tratamientos y la dosificación sub-óptima, ambos asociados con el aumento de la resistencia bacteriana.
- Déficit en la información y formación especializada en enfermedades infecciosas, microbiología y epidemiología. Necesidad de facilitar cursos de formación académica de buenas prácticas clínicas para personal médico, de laboratorio, de enfermería y administrativos.
- Pocos hospitales cuentan con un servicio de epidemiología hospitalaria y personal con la formación adecuada.

- La ausencia en la mayor parte de nuestros hospitales de Comités de Infecciones y/o los de Uso Racional de Antibióticos, que son indispensables para el uso correcto y racional de antibióticos en un hospital, siendo imprescindible que funcionen en coordinación en un marco formal y productivo, así como debidamente reconocidos y respaldados por la Autoridad Sanitaria local.

#### Relación con Agropecuaria y Veterinaria

- En los países de América Latina con alto nivel de producción ganadera y de granja no hay vigilancia suficiente sobre el abuso de antibióticos usados en forma masiva con fines no terapéuticos.
- Las encuestas recientes en América Latina evidencian un aumento en el consumo de antibióticos dirigidos a mascotas recetados por veterinarios. El empleo excesivo de algunos antibióticos como rufloxacina y enrofloxacina dio lugar a *E.coli* resistentes a todas las fluoroquinolonas. Deberían incrementarse las acciones conjuntas entre el sector agropecuario, médicos veterinarios y los dedicados a medicina humana.
- Es importante establecer criterios sobre el tiempo del tratamiento y las clases de antibióticos permitidos para uso en animales, de forma que se reduzca la resistencia a antibióticos de importancia crítica para la medicina humana.

#### El problema de las migraciones y viajes

Las corrientes migratorias desde centros rurales de un mismo país o países vecinos hacia grandes centros urbanos producen:

- El traslado de bacterias y otros microorganismos y con resistencia regional a dichos centros.
- La exposición de los migrantes a la adquisición de genes codificados de resistencia que abundan en las grandes ciudades por el uso excesivo de antibacterianos.

La adquisición y portación de viajeros provenientes de distintos países del mismo u otros continentes de bacterias con genes de resistencia que no existían en el país que reside el viajero, es otra de las causas que incrementa la resistencia a los antibióticos.

#### Calidad de Laboratorios de Microbiología

Sin perjuicio de las evaluaciones de resistencia realizadas por algunos programas de control de resistencia internacionales, éstas no cubren la mayor parte de laboratorios de un país y sus resultados pueden no reflejar la realidad local.

Es necesario estimular a las Sociedades de Infectología y Microbiología locales a realizar encuestas y controles de calidad externos a los fines de garantizar la calidad de las pruebas de sensibilidad a los antibacterianos y sería conveniente que los Ministerios de Salud respaldaran estas medidas creando mecanismos eficientes para difundir la información obtenida sobre la resistencia, con el fin de mejorar la prescripción médica y la gestión en servicios de salud, incluyendo educación médica, guías de tratamiento, formularios hospitalarios y listados nacionales de medicamentos.

#### Vigilancia y control de la utilización de antibacterianos

A pesar de que algunos países lograron controlar la venta de antibacterianos sin receta, el problema sigue sin resolverse en muchos países de nuestro continente.

- Hacer énfasis sobre la regulación sanitaria de los países, promover la legislación sobre la prescripción de antibióticos y dispensación **exclusivamente con receta** y en farmacias, sancionando a los responsables de los canales de comercialización que no la cumplen.
- Estimular la vigilancia del consumo de antibióticos a nivel nacional.

#### Calidad

Estimular el fortalecimiento de las entidades reguladoras nacionales para el control de la calidad de los antibióticos, incluyendo en éstos la potencia y bioequivalencia de las formulaciones originales, copias y genéricos, en los casos que corresponda.

#### Vacunación

Debe promoverse la vacunación contra neumococos, *Haemophilus influenzae* y meningococos para disminuir su incidencia, y así disminuir la emergencia de resistencia en los mismos.

#### Información

- Hacer cumplir estándares éticos coherentes en toda la región para la relación entre la industria farmacéutica y el personal de salud, con el fin de promover el uso prudente de los antibióticos.
- Aumentar la calidad y nivel de la información dirigida al público sobre el problema de la resistencia a los antibióticos, y la necesidad de consumirlos sólo con prescripción médica y cumplir el tratamiento indicado. Para ello es necesario involucrar activamente al sector médico y farmacéutico, los Ministerios de Salud y principalmente a los medios de comunicación.

Este año, el Día Mundial de la Salud fue dedicado al problema de la resistencia a antibacterianos, lo cual puede representar una buena oportunidad para dar ímpetu a las acciones necesarias para contener este grave problema en América Latina.

API  
APUA  
OPS  
Past President API

José María Casellas  
Aníbal Sosa  
Pilar Ramón-Pardo  
Sergio Cimerman

*Agradecemos la colaboración de los revisores de esta Declaración Dres:*

*Mirta Quinteros, Gabriel Gutkind, Gabriel Levy Hara, María Isabel Fernández, Gabriela Tomé (Argentina), Hélio Vasconcellos Lopes (Brasil), Anahí Dreser (México), Juana Ortellado (Paraguay), Julio Medina, Eduardo Savio (Uruguay) y Manuel Guzmán Blanco (Venezuela).*

## ACTUALIZACIONES

### Los factores pronóstico en las bacteriemias nosocomiales debidas a *Staphylococcus aureus*

**Joaquín Bermejo**

Médico Infectólogo. Unidad de Enfermedades  
Infecciosas del Hospital Español. Rosario, Argentina.  
Miembro de FUNCEI  
jbermejo@arnet.com.ar



#### Introducción

Las bacteriemias nosocomiales (BN) debidas a *Staphylococcus aureus* (Sa) son un problema frecuente y grave que mantiene una elevada mortalidad aún tras la administración de modernos tratamientos antibióticos<sup>1-3</sup>. La creciente prevalencia de cepas resistentes a metilina (RM) y a otros fármacos incide desfavorablemente en la posibilidad de ofrecer a los pacientes un tratamiento inicial adecuado<sup>3</sup>. El tiempo de espera hasta obtener información, referida a la sensibilidad de la cepa

involucrada, que permita orientar correctamente la elección antibiótica podría ser decisivo en el pronóstico. Sin embargo, existe disparidad en las conclusiones a las que arriban algunos escritos que han evaluado el impacto del tratamiento empírico apropiado en la mortalidad por BNSa<sup>4</sup>. Unos observan que la demora en el tratamiento adecuado afecta de manera adversa el resultado, mientras que otros no<sup>5</sup>. Posibles aspectos relativos al diseño, escenarios epidemiológicos, criterios de inclusión y definiciones constituirían las razones de

hallazgos diferentes. Por otra parte, muchos estudios analizan de forma conjunta casos adquiridos en la comunidad y en los hospitales, lo que seguramente constituye un sesgo de selección por ser entidades con etiopatogenia y pronóstico disímil. Es así que la exploración de otras variables pronóstico, pasibles de intervención o modificación, constituye una necesidad impostergable en la búsqueda de mejores resultados. El presente escrito tiene por intención revisar los conocimientos recientes de algunas de las variables pronóstico más discutidas y aportar reflexiones que podrían explicar, al menos en parte, los resultados finales dispares hallados por diferentes autores.

### Mortalidad

La muerte es un punto final indiscutible en estudios epidemiológicos que valoran pronóstico. Sin embargo su medición puede llevar a conclusiones diferentes según la definición utilizada. Podemos medir mortalidad cruda, también llamada “mortalidad por toda causa”, o bien mortalidad directamente atribuible al episodio de bacteriemia. Otros autores, ante el desafío que impone esa distinción, prefieren estimar la mortalidad en plazos de tiempo, estableciendo límites de 8, 14, 30, 90 días a partir de los hemocultivos o simplemente “muerte en el hospital” aceptando la posible sobreestimación del indicador. Un metanálisis<sup>3</sup> que revisa 31 publicaciones del período 1980 a 2000 revela tasas de mortalidad relacionadas con BNSa que fluctúan en un amplio rango, entre 7.7% y 83.3%; la heterogeneidad de la definición de mortalidad podría explicar esa dispersión. Entre los pacientes muertos por un episodio de BNSa, 43% en nuestra experiencia<sup>6</sup> tuvo lugar en los 5 días posteriores a la toma de hemocultivos. Es inevitable preguntarse entonces si podríamos revertir ese pronóstico con un tratamiento antibiótico adecuado y temprano ó si las alteraciones fisiopatológicas ya instaladas han determinado el futuro de estos pacientes, independientemente de una intervención temprana. Si la respuesta fuera negativa surge un nuevo interrogante, ¿debemos excluir del análisis a esos pacientes cuando un ensayo pretende medir el impacto beneficioso de un tratamiento antibiótico?.

### Sitio de adquisición

Hace más de 30 años, Nolan et al<sup>7</sup> publicaron una experiencia en la que mostraron que las bacteriemias debidas a Sa adquiridas en la comunidad y sin foco de origen identificado se complicaban con endocarditis llevando a un peor pronóstico. Experiencias más recientes<sup>8</sup> sostienen que la posibilidad de complicación con endocarditis es significativamente mayor entre los episodios adquiridos en la comunidad comparados con aquellos relacionados a la atención sanitaria. Sin embargo, muchas publicaciones evalúan los factores pronóstico en las bacteriemias debidas a Sa incluyendo episodios de adquisición nosocomial y comunitario, lo que a mi juicio considero un error pues existen algunos aspectos que podrían condicionar una evolución diferente entre ambas. Esos aspectos que caracterizan a las BN y no a las adquiridas en la comunidad son: *primero*, una gran proporción de las BNSa (68.8% en nuestra serie<sup>9</sup>) tienen un foco de origen identificado, siendo la mayoría de ellos removibles (catéteres); *segundo*, la proporción de resistencia a meticilina (y a otros fármacos alternativos) es superior en las cepas de adquisición nosocomial; *tercero*, el diagnóstico de bacteriemias de inicio hospitalario tiene lugar en pacientes que están bajo observación y seguramente serán advertidas y tratadas más temprano.

### El huésped y la severidad de la enfermedad

Desde luego que las condiciones comórbidas del huésped son parte de las determinantes pronóstico en las BNSa. Así, algunos manuscritos<sup>10</sup> revelan que un índice de Charlson  $\geq 3$  constituye un indicador pronóstico que fue observado en el 73% de los fallecidos y sólo en el 34% de los sobrevivientes ( $p=0.001$ ). Por otra parte, la experiencia nos muestra que los pacientes con peores condiciones comórbidas tienen un historial de internaciones múltiples, instrumentaciones, uso previo de antibióticos y colonización por microorganismos multirresistentes, entre ellos SaRM, que por sí mismo ensombrecen el pronóstico. La severidad del episodio de BNSa no es tema menor. En nuestra experiencia<sup>6</sup>, un score

de Pitt >3, registrado en las 48 h previas a la toma de hemocultivos, cuadruplicó la probabilidad de muerte directamente atribuible (OR 4.25 [1.40-12.95]). Por lo tanto, estas variables (comorbilidad y severidad) deben ser motivo de ajuste al momento de analizar el impacto de otros factores, tales como tratamiento adecuado, tratamiento temprano y remoción de foco, sobre la mortalidad de los pacientes<sup>4</sup>.

### Tratamiento apropiado

Diferentes reportes muestran que el tratamiento antibiótico apropiado tiene un efecto favorable sobre el pronóstico de pacientes con bacteriemia por Sa<sup>1,11,12</sup> mientras que otros<sup>13,14</sup> no. Pero, ¿qué es un tratamiento adecuado? el tratamiento antibiótico apropiado es frecuentemente definido como aquel que muestra actividad *in vitro* frente al agente causal y que, administrado por vía y en dosis recomendadas, alcanza niveles adecuados en el foco de infección (habitualmente no se admite como tal la monoterapia con aminoglucósidos). Así, una cefalosporina de primera generación y vancomicina podrían considerarse, ambos, un tratamiento adecuado para una BNSa debida a una cepa sensible a meticilina (SM). Sin embargo, existe evidencia de la inferioridad de vancomicina respecto de cefazolina en el tratamiento de BNSaSM, con tasas de fallo de 31.2% y 13% respectivamente<sup>15</sup>. Por otra parte, durante muchos años hemos considerado a la vancomicina como el tratamiento de elección en las BNSaRM y a los fines de la elección del fármaco nos conformaba el informe cualitativo de “sensible” o “resistente”. No obstante, sabemos desde hace pocos años que vancomicina no sería una buena opción ante cepas de SaRM con CIM >1.5 mg/L, ya que en esos casos se describen bacteriemias persistentes y mayor mortalidad<sup>16,17</sup>. Un reciente documento de consenso español<sup>18</sup> considera que vancomicina es un tratamiento subóptimo ante bacteriemias por SaRM con CIM >1 mg/L. Así pues, parece haber llegado el momento de redefinir “tratamiento adecuado”. Ya no es posible manejar infecciones severas debidas a SaRM sin disponer de la determinación de la CIM a vancomicina y en ese punto podríamos discutir qué método aceptaríamos como el más apropiado para

realizar esa medición<sup>19</sup>. A la fecha, tampoco existen ensayos con resultados convincentes que sustenten los tratamientos antibióticos combinados<sup>20</sup> como una opción mejor, aunque en la práctica su uso es frecuente. Es imprescindible recordar estos detalles al analizar críticamente escritos que adjudican al tratamiento adecuado beneficios pronóstico o lo contrario.

### Tratamiento precoz

La administración temprana de antimicrobianos en el paciente con sepsis contribuye a un mejor pronóstico<sup>21</sup>. Es lógico afirmar que un tratamiento temprano mejora las posibilidades de un paciente con BNSa. Sin embargo, los estudios destinados a dar respuesta a esta hipótesis muestran resultados diferentes. Por otra parte, es interesante poder definir el límite de tiempo entre temprano y tardío. Lodise et al<sup>1</sup> establecieron ese punto de corte en 44.75 horas, sobre la base de un análisis estadístico en 167 pacientes, utilizando sofisticadas herramientas estadísticas. Según estos autores, la mortalidad en el grupo con retraso en el inicio de tratamiento fue de 33.3% comparado con el grupo tratado tempranamente, 19.3%. En nuestra experiencia (datos no publicados del autor) tras analizar 145 episodios de BNSa las tasas de mortalidad directamente atribuibles fueron de 28.9%, 39.1% y 50% cuando el tratamiento empírico efectivo se inició el mismo día de la toma de hemocultivos, al día siguiente o a los dos días, respectivamente.

Para abreviar tiempos necesitamos agilizar la llegada del informe preliminar de microbiología a los médicos tratantes y ofrecerles de forma simultánea información (basada en datos epidemiológicos propios) que permita orientar el tratamiento empírico de modo de obtener la más alta correlación entre el espectro de actividad del antibiótico empírico y la posterior información de sensibilidad de la cepa aislada. Esto se debe a la existencia de información que muestra que entre 8 y 20% de pacientes siguen recibiendo un tratamiento antibiótico inadecuado aún tras el informe final de microbiología<sup>22,23</sup>. Bouza et al<sup>24</sup> han publicado una experiencia relativa al impacto observado al comparar tres modalidades diferentes de comunicar el informe preliminar a los

médicos actuantes. Ellos vieron que la proporción de días de tratamiento adecuado fue significativamente mayor cuando la información microbiológica era acompañada por sugerencias terapéuticas y se establecía un contacto directo con el médico tratante. De modo tal que aquellos que recibieron más días de tratamiento adecuado tuvieron menor mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria e incidencia de diarrea por *Clostridium difficile*.

### Foco de origen y su remoción

Probablemente el interés mayor de conocer el foco de origen de una BNSa radica en saber si éste es pasible o no de ser removido. Por eso algunos autores han distinguido a los focos en “removibles” y “no removibles”. Por ejemplo, una bacteriemia a punto de partida de un catéter integra el grupo de las por foco “removible”, mientras una bacteriemia debida a una neumonía asociada a ventilación mecánica, las “no removibles”. Esta distinción ofrece información relativa al pronóstico y manejo de estos pacientes. En nuestra casuística<sup>6</sup>, cuando la BNSa tuvo foco removible la mortalidad fue 37.7% vs la observada en foco no removible, 52.3%, aunque la diferencia no alcanzó significación ( $p=0.06$ ). Otros<sup>25</sup> autores han valorado el efecto pronóstico del foco erradicable con similares resultados, 11.5% de mortalidad para las BNSa a foco removible versus 54.2% para las no removibles ( $p=0.001$ ). Más estudios son necesarios para determinar el tiempo límite en el cual la remoción del foco es seguida del mayor provecho pronóstico.

### Resistencia a meticilina

Es sabido que en el ámbito hospitalario las cepas de SaRM no reemplazan a las SaSM, sino que se suman a ellas provocando un incremento en las tasas de infecciones de adquisición nosocomial<sup>26</sup>. La proporción de SaRM se ha incrementado en las últimas dos décadas en diferentes regiones del mundo<sup>27</sup>. En España<sup>28</sup>, por ejemplo, pasó de un 1,5% en 1986 a 29.2% en 2006. En dos hospitales de Inglaterra<sup>29</sup>, entre 1997 y 2003 los autores reportaron un aumento de incidencia de bacteriemias por SaRM pero no por SaSM,

acompañada de una tasa de mortalidad más elevada entre las BNSaRM respecto de las SaSM. La resistencia a meticilina, ¿es un factor independiente de mal pronóstico en BNSa?. Resulta interesante destacar que los autores de un metanálisis<sup>3</sup> concluyen que la mortalidad es significativamente mayor si la cepa infectante es RM aún tras ajustar por condiciones comórbidas y severidad de la enfermedad. ¿Por qué motivos una BNSa debida a cepas MR incrementa la mortalidad?. Las explicaciones pueden ser varias: cepas más virulentas, pacientes en peores condiciones, o mayor retraso en el comienzo del tratamiento efectivo, aunque ninguna de estas hipótesis razonables han sido demostradas. En nuestra casuística (datos no publicados del autor) la demora promedio al inicio de un tratamiento efectivo fue de 1 y 1.8 días según se tratara de SaSM ó SaRM respectivamente ( $p=0.02$ ), mientras que no hubo diferencias en el índice de comorbilidad de ambos grupos.

### Bacteriemia persistente

La bacteriemia persistente, definida como hemocultivos positivos tras >72 h de administración de un tratamiento adecuado<sup>18</sup>, constituye una complicación que puede observarse hasta en 37% de las BNSa<sup>30</sup>. La bacteriemia persistente es un factor de peor pronóstico y obliga a completar estudios en busca de focos secundarios incluyendo endocarditis. La probabilidad de muerte en caso de BNSa persistente es de 27% comparado al 13% en caso contrario<sup>31</sup>. Un interesante estudio<sup>30</sup>, en el que los autores realizaron hemocultivos diarios a pacientes con BNSa, mostró que 5% de ellas tenían focos sépticos secundarios cuando la duración de la bacteriemia fue inferior a 3 días pero ascendía al 25% cuando la bacteriemia persistía  $\geq 10$  días. La BNSa persistente no siempre es advertida; muchos médicos sólo consideran la realización de hemocultivos de control ante una evolución clínica no satisfactoria. Los hemocultivos de control deben solicitarse de rutina a las 72 hs de haber iniciado el tratamiento adecuado. Si dejáramos supeditado el pedido a la persistencia de la fiebre sub-diagnosticaríamos bacteriemias persistentes, ya que algunos investigadores<sup>30</sup> revelaron que la fiebre

había desaparecido en 54% de pacientes cuyos hemocultivos seguían siendo positivos.

### Conclusiones

El pronóstico de un paciente con BNSa es la resultante de múltiples factores, algunos modificables, otros no, que en algunas ocasiones han evidenciado una compleja interdependencia. La existencia de variables de confusión podría pasar inadvertida para el investigador. La detección de un hemocultivo positivo debe motivar un informe

inmediato y personalizado. El tratamiento empírico ha de elegirse en base a los conocimientos epidemiológicos propios de cada institución y debe ser reconsiderado al obtener el informe completo. La existencia de un foco erradicable motivará la remoción sin mayor demora. Un nuevo grupo de hemocultivos deberá solicitarse al cuarto día de tratamiento. El lector está obligado a la revisión cautelosa y crítica de aquellos manuscritos, que lleguen a sus manos, sobre los cuales ha de fundar conductas terapéuticas, aplicando en todo momento el sentido común.

### REFERENCIAS:

- Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L, and Rybak MJ. Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2003;36:1418-23.
- Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimondt-Moller N. Treatment and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med 2002;162:25-32.
- Cosgrove S, Sakoulas G, Perencevich EN, Schwaber MJ, Karchmer AW. Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia: A meta-analysis. Clin Infect Dis 2003;36:53-9.
- McGregor JC, Rich SE, Harris AD, Perencevich EN, Osih R, Lodise TP, et al. A systematic review of the methods used to assess the association between appropriate antibiotic therapy and mortality bacteremic patients. Clin Infect Dis 2007;45:329-37.
- Cosgrove SE, Carmeli Y. Studies of bloodstream infection outcome: Reading between the lines. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:884-886.
- Pascale ML, Borda N, Anziano A, Radice C, Ramos M, Gianello M, et al. Bacteriemia nosocomial por *Staphylococcus aureus*: tratamiento temprano y remoción del foco (N:344). En: Libro resúmenes XIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, 11 al 14 de mayo de 2008. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26(Espec Congr):137.
- Nolan CM and Beaty HN. *Staphylococcus aureus* bacteremia: Current clinical patterns. Am J Med 1976;60:495-501.
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States JAMA. 2007;298(15):1763-1771
- Pascale ML, Borda N, Anziano A, Radice C, Ramos M, Gianello M, et al. Bacteriemia nosocomial por *Saphylococcus aureus*: Análisis epidemiológico de 10 años con distinción de dos periodos en un hospital de Argentina (N:035).
- En: Libro resúmenes XIII Reunión de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Sevilla, 3 al 5 de junio de 2009. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27(Espec Congr):15
- Lesens O, Methlin C, Hansmann Y, Remy V, Martinot M, Bergin C, et al. Role of comorbidity in mortality related to *Staphylococcus aureus* bacteremia: A prospective study using the Charlson weighted index of comorbidity. Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:890-6.
- Conterno LO, Wey SB, and Castelo A. Risk factors for mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. Infect Control Hosp Epidemiol 1998;19:32-7.
- Soriano A, Martinez JA, Mensa J, et al. Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2000;30:368-73.
- Sung-Hang K, Wan-Beom P, Ki-Deok L, Cheol-In K, Ji-Wang B, Hong-Bin K, et al. Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patient with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Antimicrob Chemoth 2004;54:489-497.
- Roghmann MC. Predicting methicillin resistance and the effect of inadequate empirical therapy on survival in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. Arch Intern Med 2000;160:1001-4
- Stryjewski ME, Szczech LA, Benjamin DK Jr., Inrig JK, Kanafani ZA, Engemann JJ, et al. Use of vancomycin or first-generation cephalosporins for the treatment of hemodialysis-dependent patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2007;44:190-6.
- Soriano A, Marco F, Martinez JA, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008;46:193-200.
- Yoon YK, Kim JY, Park DW, et al. Predictors of persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients treated with vancomycin. J Antimicrob Chemother 2010;65:1015-8.
- Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miro JM, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina. Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27:105-115.
- Mason EO, Lamberth LB, Hammerman WA, Hulten KG, Versalovic J, Kaplan SL. Vancomycin MICs for *Staphylococcus aureus* vary by detection method and have subtly increased in a pediatric population since 2005. J Clin Microbiol 2009;47:1628-1630.
- Nguyen HM and Graber CJ. Limitations of antibiotic options for invasive infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: is combination

- therapy the answer?. J Antimicrob Chemother 2010;65:24-36.
22. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34: 1589–96.
  23. Arbo MD, Snyderman DR. Influence of blood culture results on antibiotic
  24. choice in the treatment of bacteremia. Arch Intern Med 1994;154:2641–5.
  25. Rintala E, Kairisto V, Eerola E, Nikoskelainen J, Lehtonen OP. Antimicrobial
  26. therapy of septicemic patients in intensive care units before and after blood culture reporting. Scand J Infect Dis 1991;23:341–6.
  27. Bouza E, Sousa D, Muñoz P, Rodríguez-Creixems M, Fron C, García Lechuz J. Bloodstream Infections: A Trial of the Impact of Different Methods of Reporting Positive Blood Culture Results. Clin Infect Dis 2004;39:1161-9
  28. Sung-Han K, Wan-Bum P, Ki-Deok L, Cheol-In K, Hong-Bin K, Myoung-don O, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with eradicable foci versus noeradicales foci. Clin Infect Dis 2003;37:794-9.
  29. Tomic V, Sorli PS, Trinkaus D, Sorlo J, Widmer AF and Trampuz A. Comprehensive strategy to prevent nosocomial spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in highly endemic setting. Arch Intern Med 2004;164:2038-43.
  30. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis 2004;39:309–17.
  31. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ y Grupo español para el estudio de estafilococos. *Staphylococcus* spp en España: Situación actual y evolución de la resistencia a los antimicrobianos (1986-2006). Enf Infec Microbiol Clin 2008;26:269-77.
  32. Wyllie DH, Crook DW and Peto TE. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteremia in two hospitals in Oxfordshire, 1997-2003: cohort study. BMJ, doi:10.1136/bmj.38834.421713.2F (published 23 June 2006).
  33. Khatib R, Johnson LB, Fakhri MG, Riederer K, Khosrovaneh A, ShamseTabriz M, et al. Persistence in *Staphylococcus aureus* bacteremia: incidence, characteristics of patients and outcome. Scand J Infect Dis 2006; 38:7–14.
  34. Hawkins C, Huang J, Jin N, Noskin GA, Zembower TR, Bolon M. Persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia: analysis of risk factors and outcomes. Arch Intern Med 2007; 167:1861–7.

## Un enfoque práctico del tratamiento antibiótico de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes

### Gustavo Lopardo

Consultor en Infectología, Hospital Bernardo Houssay, Vicente López, Prov. Bs As, Argentina.  
Miembro de CONSENSUR y CAPO (Community Acquired Pneumonia Organization).  
glopardo@intramed.net

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es en Argentina la sexta causa de muerte y la quinta en sujetos mayores de 65 años <sup>1</sup>. Según datos del Sistema Nacional de Vigilancia (SINAVI) en 2008 se notificaron 191.045 casos de NAC en sujetos de todas las edades y en 2009 el número total fue de 234.735, correspondiendo aproximadamente el 40% a mayores de 15 años. Probablemente el sistema

sufra una marcada subnotificación por parte de los efectores de salud, y estos números representen sólo una parte de los pacientes que realmente sufre NAC en nuestro país.

La mortalidad de la NAC varía ampliamente según el huésped y la severidad del cuadro clínico, desde menos del 1% en pacientes jóvenes y sin comorbilidades manejados en forma ambulatoria

hasta superiores al 40% en pacientes admitidos a unidades de cuidados intensivos <sup>2,3</sup>.

No se conoce con exactitud en nuestro medio cuál es el porcentaje de pacientes con NAC que se hospitalizan, cifras que en la literatura varían ampliamente según la población evaluada <sup>4,5</sup> desde menos de 5% en adultos jóvenes hasta 40% o más en adultos mayores. Los costos del tratamiento de un episodio de NAC se incrementan significativamente según el manejo sea en forma ambulatoria u hospitalizando al paciente. <sup>6</sup>

De acuerdo a la edad, al estado clínico inicial y a la presencia de comorbilidades, se determina el sitio de cuidado de los pacientes, los que podrán ser manejados en forma ambulatoria, admitidos en sala general o en unidad de cuidados intensivos <sup>2,7</sup>. El conocimiento de los patógenos potenciales y de los patrones locales de resistencia es fundamental para la elección correcta del tratamiento antibiótico.

#### Opciones terapéuticas para el manejo de pacientes ambulatorios:

**Amoxicilina:** entre las ventajas que ofrece se encuentra la adecuada cobertura para el tratamiento de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*; sus buenas concentraciones plasmáticas permiten clarificar las bacteriemias que pueden producirse en un porcentaje considerable de pacientes tratados en forma ambulatoria, y que habitualmente no son documentadas por el médico tratante dado que a esta población de pacientes no se les solicitan hemocultivos en forma rutinaria; hasta el 6% de los casos tratados en forma ambulatoria pueden tener hemocultivos positivos <sup>8</sup>. Amoxicilina se caracteriza también por su baja toxicidad, en episodios de NAC leves a moderados puede administrarse dos veces por día, y su costo es bajo. Las desventajas del uso de amoxicilina en esta población de pacientes es que no cubre los patógenos productores de los clásicamente llamados cuadros atípicos tales como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*; sin embargo, los cuadros producidos por estos microorganismos son leves en la mayoría de los casos y permiten que si el paciente no mejoró tras 72 horas con el tratamiento inicial se modifique el tratamiento sin exponer al paciente a complicaciones; tampoco es activa frente a aislados

de *Haemophilus influenzae* productores de betalactamasas que representan aproximadamente el 30% de los aislamientos. Desde los primeros reportes de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilina se generó una gran preocupación por el riesgo de fracasos terapéuticos debido a la creciente resistencia. En 2008 el Clinical and Laboratory Standards Institute de USA y el EUCAST europeo establecieron puntos de corte de resistencia para *Streptococcus pneumoniae* aislado en sistema nervioso central y fuera de éste <sup>9</sup>. Desde entonces resulta claro que el aislamiento de cepas resistentes a penicilina en nuestro medio es muy inusual y con las dosis de penicilina o amoxicilina utilizadas, la actividad frente a este patógeno es adecuada. Para el tratamiento de los episodios leves a moderados, en adultos jóvenes y sin comorbilidades resulta una opción adecuada, en dosis de 875 mg cada 12 horas.

**Macrólidos y Azálidos:** actualmente los más utilizados para el tratamiento de los episodios de NAC son la azitromicina y claritromicina. Ambos tienen buena actividad frente a *Streptococcus pneumoniae*, aunque en nuestro país la resistencia es considerable. Un estudio argentino que incluyó 262 pacientes adultos con NAC mostró que la tasa de resistencia se incrementó de 9% en 1997-1998 a 16% en 2000-2002 <sup>10</sup>.

De acuerdo a los puntos de corte establecidos por el CLSI <sup>9</sup>, la claritromicina debería ser considerado un antibiótico con actividad intermedia frente a *Haemophilus influenzae* siendo azitromicina la droga de mejor actividad.

Los macrólidos son activos frente a *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*; la tolerancia es buena, aunque debe tenerse presente la posibilidad de trastornos electrocardiográficos con claritromicina, especialmente como resultado de interacciones medicamentosas. Su costo es intermedio.

Entre las debilidades de los macrólidos para el tratamiento de los episodios de NAC leves y moderados son sus bajas concentraciones plasmáticas, especialmente con azitromicina, que exponen al paciente a fracaso terapéutico en los ya mencionados episodios de bacteriemia en esta población de pacientes. Su actividad marginal frente a *Haemophilus influenzae* puede también significar

una limitación a su uso, especialmente en los pacientes tabaquistas y/ o con criterios de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Las dosis a utilizar son azitromicina 500 mg día y claritromicina 500 mg cada 12 horas.

**Aminopenicilinas + inhibidores de betalactamasas (amoxicilina-ácido clavulánico, amoxicilina-sulbactam):** estas son drogas frecuentemente utilizadas para el tratamiento de los episodios de NAC de manejo ambulatorio. Agregan a la amoxicilina la cobertura de patógenos que causan NAC y que son productores de betalactamasas. Entre ellos se encuentran *Haemophilus influenzae* productores de betalactamasas (30% del total), especialmente en tabaquistas y pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, patógeno que se asocia a NAC en especial como complicación de un cuadro de influenza; *Moraxella catarrhalis* que es productora de betalactamasas en más del 90% de los casos; sin embargo su aislamiento como causa de NAC es inusual, representando aproximadamente el 1% de los agentes productores de NAC; y enterobacterias tales como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, más frecuentes en adultos mayores y con comorbilidades tales como diabetes, cardiopatías, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, residentes en geriátricos. Los eventos adversos son más frecuentes que con amoxicilina, especialmente la aparición de diarrea, y el costo se incrementa considerablemente. La posología también es 875/125 mg cada 12 horas.

Resultan una buena opción para pacientes adultos mayores y/o con comorbilidades que serán manejados en forma ambulatoria.

**Tetraciclinas:** dentro de esta familia de drogas la doxiciclina es sin duda la más utilizada por sus características farmacocinéticas; las concentraciones plasmáticas alcanzadas son variables, en algunos pacientes 4 mg/L pero en otros entre 1 y 2 mg/L, insuficientes para clarificar bacteriemias<sup>11,12</sup>. Por esta razón se sugiere que si doxiciclina es utilizada para el tratamiento de episodios de NAC los primeros tres días se duplique la dosis. Es bactericida frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y también frente a los agentes productores de cuadros atípicos

tales como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. La tolerancia es buena y el costo bajo. A pesar de que varias recomendaciones de tratamiento de NAC la consideran como una opción, la falta de estudios durante las últimas décadas evaluando la actividad de este agente antimicrobiano probablemente sea una de las causas por la cual se la utiliza raramente. Para pacientes con NAC de bajo riesgo de complicaciones es una opción terapéutica en dosis de 200 mg cada 12 horas durante los primeros 3 días y luego 100 mg cada 12 horas, recordando que sea tomada alejada de los productos lácteos que comprometen su absorción.

**Fluoroquinolonas:** la aparición de las fluoroquinolonas con buena actividad frente a *Streptococcus pneumoniae*, levofloxacina y moxifloxacina, incrementan el arsenal terapéutico para el tratamiento de los episodios de NAC. Su actividad es muy buena frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, e incluso frente a *Staphylococcus aureus* y enterobacterias. Su fácil posología en una toma diaria y su buena tolerancia digestiva las transforma en una opción atractiva para tratar los episodios de NAC, ofreciendo buena cobertura tanto para los patógenos habituales como los asociados a cuadros atípicos. Sin embargo, deben considerarse varios inconvenientes potenciales cuando se decide utilizar fluoroquinolonas para el tratamiento de un episodio de NAC. Los episodios de tendinitis e incluso de rupturas tendinosas, más frecuentes en sujetos mayores de 60 años y en pacientes tratados crónicamente con esteroides, son un evento adverso poco frecuente pero grave. En nuestro medio debe considerarse la posibilidad de tuberculosis ante cuadros de infección respiratoria baja, y la actividad de estas drogas frente a *Mycobacterium tuberculosis* generando una mejoría transitoria, ha demostrado retrasar el diagnóstico de la enfermedad. Sin duda, la mayor preocupación en el uso de fluoroquinolonas para el tratamiento de infecciones respiratorias de la comunidad es que su utilización en forma masiva expone a riesgo de generar resistencia no sólo frente a los patógenos productores de NAC sino también frente a enterobacterias y otros microorganismos.

**Duración de tratamiento:** una de las estrategias para mejorar la utilización de los antibióticos es acortar la duración de los tratamientos antibióticos.

Para NAC no complicada, de manejo ambulatorio, con buena respuesta al tratamiento inicialmente instituido, el tratamiento debe administrarse hasta 48-72 horas después que el paciente se encuentra afebril y clínicamente estable; para la mayoría de los pacientes con NAC leve o moderada cinco días es la duración recomendada, independientemente del antibiótico utilizado<sup>13</sup>.

**Opciones terapéuticas para el manejo de pacientes hospitalizados en sala general:**

La decisión de hospitalizar a un paciente generalmente se basa en el riesgo de complicaciones en el transcurso de la evolución de la enfermedad. Existen diferentes algoritmos y *scores* que colaboran con el médico tratante en determinar la mortalidad de los pacientes y por lo tanto la necesidad de ser hospitalizados, siendo el Índice de Severidad de la Neumonía (PSI) y el CURB-65 los más utilizados en la práctica diaria.<sup>2,7</sup>

Los pacientes hospitalizados requieren en su mayoría tratamiento por vía parenteral y existen diferentes opciones terapéuticas.

*Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más frecuentemente aislado en los pacientes que se hospitalizan, sin embargo, con frecuencia los pacientes presentan comorbilidades que los exponen a mayor riesgo de infecciones por otros patógenos como *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, o enterobacterias; *Pseudomonas aeruginosa* es también un agente productor de NAC asociado con mayor frecuencia a la presencia de patología estructural del pulmón incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica con deterioro severo del VEF<sub>1</sub> o bronquiectasias. *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* son frecuente causa de NAC con bajo riesgo de mortalidad y de manejo ambulatorio, y más raramente producen NAC que requiera hospitalización. *Legionella pneumophila* es un patógeno que por el momento no ha sido aislado en nuestro medio, y los escasos casos notificados han sido diagnosticados por serología o antígeno urinario, por esta razón el tratamiento empírico de

este microorganismo no es necesario en pacientes que se hospitalizan por NAC en nuestro país<sup>14,15</sup>.

El tratamiento empírico de los pacientes con NAC debe administrarse por vía parenteral. Las aminopenicilinas + sulbactam tienen adecuada actividad frente a la mayoría de los patógenos productores de NAC que requieren hospitalización incluyendo *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* productor de betalactamasas, *Staphylococcus aureus* y un alto porcentaje de enterobacterias de la comunidad. Con frecuencia se utilizan cefalosporinas de tercera generación con buena actividad frente a *Streptococcus pneumoniae* tales como ceftriaxona o cefotaxima; éstas ofrecen adecuada cobertura para los patógenos productores de NAC, sin embargo, su utilización se asocia con aparición de microorganismos productores de betalactamasas en el medio hospitalario.

El tratamiento con monoterapia o con terapia combinada en esta población de pacientes ha sido un tema de extenso debate. Estudios observacionales publicados en la última década han sugerido que la terapia combinada disminuye la mortalidad en los pacientes hospitalizados por NAC<sup>16,17</sup>. Entre las combinaciones de antibióticos que más se asociaron con disminución de la mortalidad se encuentra el uso de un betalactámico más un macrólido; la asociación de betalactámicos y fluoroquinolonas, a pesar de ofrecer una cobertura antibiótica de características semejantes a la que ofrecen la combinación de betalactámicos y macrólidos, no se ha asociado con disminución en la mortalidad<sup>18</sup>. Estos hallazgos promovieron la hipótesis que sugiere que la disminución de la mortalidad asociada con el uso de macrólidos podría deberse a su actividad antiinflamatoria más que a su actividad antimicrobiana. Por el momento no existen evidencias provenientes de ensayos aleatorizados y controlados que sostengan que la combinación de betalactámicos y macrólidos tenga un impacto favorable en la evolución y mortalidad de los pacientes que se hospitalizan por NAC; las mayores evidencias sostienen que los pacientes más graves, aquellos con NAC asociada a shock, y en menor medida, los pacientes que requieren hospitalización en unidad de cuidados intensivos, sí se benefician de dicha combinación, y por esta razón el uso de un

betalactámico y claritromicina endovenosa para pacientes que requieren ser hospitalizados en unidad de cuidados intensivos es el tratamiento actualmente recomendado<sup>18,19</sup>.

La cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* se reservará para aquellos pacientes en quienes se sospeche o aisle dicho microorganismo. La sospecha fundamentalmente radica en la presencia de patología estructural del pulmón, o en pacientes con NAC y enfermedad pulmonar obstructiva crónica con marcado deterioro del VEF<sub>1</sub>, generalmente menor al 30% del esperado,

incrementándose el riesgo si recibieron cursos de antibióticos recientemente o requirieron hospitalización.

El pasaje a la vía oral se recomienda cuando los pacientes se encuentran afebriles, con buena evolución clínica y tolerancia a medicación por vía oral. En los casos de NAC severa la duración de tratamiento debe ser más prolongado que en los casos leves y de manejo ambulatorio. La duración del tratamiento debe ajustarse en cada caso, y durará 10 días o más en la mayoría de los casos.

## REFERENCIAS:

1. En: <http://www.msal.gov.ar/archivos/Informe%20semanal-de%20enfermedades-respiratorias-SE19-VF.pdf>
2. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Wiessfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–50.
3. Poggi E, Lopardo G, Niccodemi C, Guzzi L, Barcelona L, Corral J, Rodríguez M, Victorio C, Videla A, Peyrani P, Christensen D, Ramirez J y miembros del estudio CAPO. Estudio comparativo de la evolución y tratamiento en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad en hospitales públicos y privados. VII Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología. Mar del Plata 4 y 5 de mayo de 2007. Presentación oral, Abstract 17650.
4. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW et al The Burden of Community-Acquired Pneumonia in Seniors: Results of a Population-Based Study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1642–50
5. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence of community-acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. *Am J Epidemiol* 1993; 137:977-88
6. Woodhead M Community-acquired pneumonia guidelines. An international comparison. A view from Europe. *Chest* 1998; 113 (Suppl): S183S-S187.
7. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT (2003) Defining community-acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377-82.
8. A. Jasovich et al, unpublished data
9. Clinical and Laboratory Standards Institute (2009). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement. January 2009. M100-S19; Vol 29 No.3: 72-75. Clinical and Laboratory Standards Institute, Villanova, PA.
10. Bonfigliolo L, Ojeda MI, de Mier C, Vay C, Famiglietti A, Gutkind G, Mollerach M. Phenotypic and genotypic characterization of macrolide resistant *Streptococcus pneumoniae* recovered from adult patients with community-acquired pneumonia in an Argentinian teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 25: 260-3.
11. Cunha BA. Doxycycline for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2003 Sep 15;37(6):870.
12. Bantar C. How much evidence do we need to recommend oral doxycycline for empirical treatment of community-acquired pneumonia? *Clin Infect Dis*. 2004 Feb 1;38(3):459-60
13. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of short course antibiotic regimen for community-acquired pneumonia: a meta analysis. *Am J Med* 2007; 120:783
14. Lopardo G, Sturba E, Martínez ML, Roel JE, Gamba A, Biondi H, Stamboulian D Detección de infección aguda por *Legionella pneumophila* en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2002; 62: 145-148.
15. Luna CM, Brea Folco J, Aruj P et al. Pneumonia due to *Legionella pneumophila*. Experience gathered in a University Hospital in Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 97-102.
16. Waterer GW, Somes GW, Wunderink RG. Monotherapy may be suboptimal for severe bacteremic pneumococcal pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161:1837-1842
17. Martínez JA, Horcajada JP, Almela M y col. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:389-395
18. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodríguez A y col. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 26:612-620
19. Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM y col. Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 1493-8

## La microbioma vaginal, ¿De qué se trata?

### **Alicia Farinati**

Profesora Titular de Microbiología. Facultad de Medicina, Universidad del Salvador. Buenos Aires, Argentina.

Coordinadora del Comité de Infecciones en Gineco-Obstetricia de la Asociación Panamericana de Infectología

farinati@fibertel.com.ar



A pesar de constituir una parte tan importante de nuestro organismo, el microbioma es uno de los grandes desconocidos de nuestra biología.

Antes de referirnos a los conocimientos que hoy tenemos sobre la composición del microbioma vaginal humano repasemos brevemente algunos conceptos

### **Algunos datos**

La colonización bacteriana ha sido bien estudiada, particularmente en las mucosas oral e intestinal. Con respecto a la **vaginal**, los estudios más interesantes quizás sean los de Mardh y Westrom. Uno de los factores cruciales en el establecimiento de la flora endógena indígena **es la habilidad de las bacterias de pegarse o unirse selectivamente a las células epiteliales de la mucosa**. Este fenómeno se conoce como **adherencia bacteriana**. Se produce entre la superficie de las bacterias y los receptores celulares. Las primeras poseen estructuras, conocidas genéricamente con el nombre de **adhesinas**, que pueden participar en dichos procesos siendo las fimbrias, las adhesinas más relevantes de los microorganismos (MOs). Son apéndices proteináceos con **capacidad antigénica**. La adherencia **es un fenómeno complejo que depende tanto de los microorganismos como de la célula huésped**. En esta última existen **receptores** específicos, generalmente **glicoproteínas**. Hay numerosos mecanismos, algunos no bien conocidos, que regulan este anclaje. Derjaguin y Landau, Varwey y Overbeek elaboraron una teoría (teoría DLVO), que describe

la adherencia como un proceso de estabilidad termodinámica.

La adherencia se puede estudiar con modelos “in vivo” e “in vitro” y se define como **el porcentaje de células que tienen más de 50 bacterias adheridas**. De esta manera se establecen puntajes para las diferentes especies que, en definitiva, son indicadores de la **eficiencia de transmisibilidad**<sup>1</sup>.

### **Composición de la microbiota vaginal habitual**

Los estudios más representativos, se refieren clásicamente a los de la microbiota de la mujer en edad reproductiva. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que existen variaciones significativas de acuerdo a la edad y condiciones fisiológicas de la mujer, que veremos más adelante.

Numerosos estudios sobre la flora vaginal, han demostrado que la microbiota (flora) vaginal **presenta una diversidad muy superior a los que indicaban los primeros estudios clásicos**. Lamentablemente no todos los autores investigaron exhaustivamente la microbiota limitándose mucho de ellos sólo al estudio de bacterias aerobias y facultativas<sup>2</sup>.

El estado actual de los conocimientos sobre la microbiota se resume afirmando que **la vagina de la mujer es huésped de diversas especies aerobias y anaerobias simultáneamente**. Los cultivos más cuidadosos pueden demostrar la presencia de **varias especies bacterianas** (algunos describen más de 15) en muestras tomadas del fondo de saco vaginal<sup>3,4</sup>.

### Qué pasa actualmente

A partir de esos conocimientos y de los existentes con respecto a otras zonas del organismo se comenzó a estudiar en profundidad la composición de la microbiota aprovechando los avances tecnológicos, que proporcionan una mayor sensibilidad y discriminación en el momento de establecerla.

Así surgió el llamado proyecto del **microbioma humano**. Para ello debemos entender lo que se denomina metagenómica<sup>5</sup>.

Francisco Rodríguez Valera, investigador del grupo de Genómica Evolutiva de la Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante, ha impartido una charla en la Estación Experimental del Zaidín (EEZ), centro perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), ha manifestado la posibilidad de secuenciar directamente los genomas de microbios sin necesidad de cultivarlos. Este hecho abre posibilidades nuevas que suponen un cambio de rumbo en la Microbiología. Desde que los grandes pioneros de esta ciencia sentaran las bases del cultivo puro nunca un cambio tecnológico había abierto tantas posibilidades. Por primera vez los investigadores pueden profundizar en el conocimiento del 99% de los microbios que son difícilmente cultivables.

El Microbioma es un metagenoma. La metagenómica es la rama que estudia los metagenomas. En realidad, estos nuevos términos están mostrando un cambio de tendencia en las ciencias biológicas.

### Microbioma humano

El **microbioma humano** puede definirse como el conjunto de los genomas de todos los microorganismos presentes en el cuerpo humano. Es decir, se considera que un ser humano es en

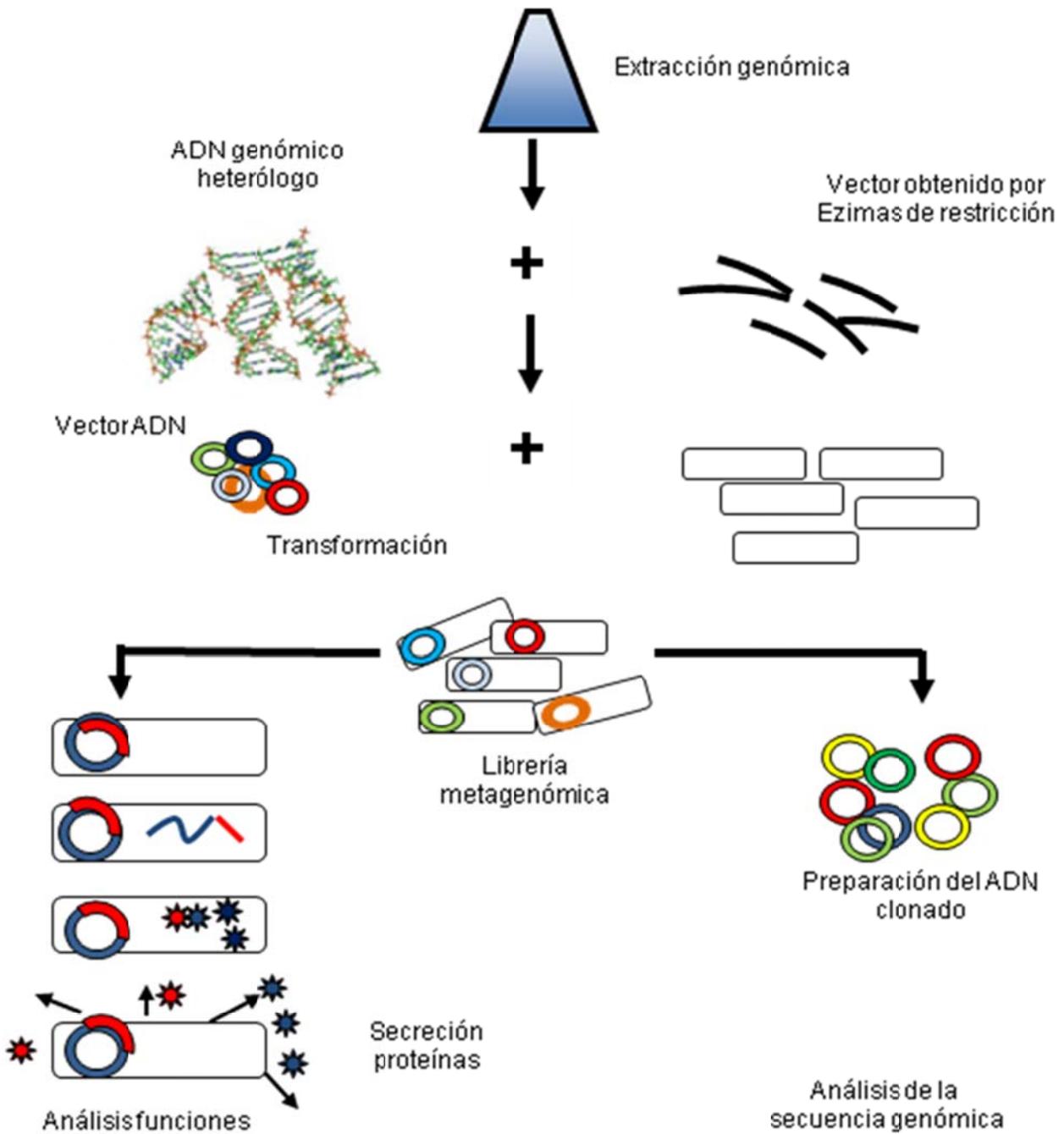
realidad un super-organismo compuesto por células humanas y células microbianas. Dentro de esas "células microbianas" hay representantes de las bacterias, las arqueas y de los eucariotas microscópicos. Tampoco debemos olvidar a los virus. Las células humanas son más grandes y pesan más, pero en número, las células microbianas son diez veces más que las humanas. Suscintamente, en la metagenómica se efectúa la amplificación de los ADNs de origen microbiano que se obtengan del cuerpo, se averiguan sus secuencias y por comparación se predice a qué tipo de microbios debe corresponder para finalmente recomponer el catálogo de los minúsculos habitantes del cuerpo humano. (Figura 1)

Es decir, en nuestros cuerpos hay 10 microorganismos por cada una de nuestras células. Pero la diferencia es abismal cuando hablamos de volumen de información genética. Los 20.000 genes humanos parecen poca cosa cuando lo comparamos con los millones de genes microbianos.

Además del microbioma humano también se estudia el micrometaboloma humano que podría ser considerado como el conjunto de reacciones metabólicas que han co-evolucionado por la interacción entre microorganismos y seres humanos.

Se han identificado más de 500 especies procariotas habitantes habituales por ejemplo, de nuestro intestino. Sin embargo se sabe que hay muchas más por los estudios de secuencia del 16S rRNA. La mayor parte de dichos microorganismos pertenecen al dominio *Bacteria*, principalmente a las divisiones *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Pero también hay **representantes** de las otras divisiones y del dominio *Archaea*.

Figura 1-Esquema de trabajo para la obtención del ADN y posterior estudio de la microbioma



La metagenómica también se ha comenzado a aplicar al estudio del microbioma de otros animales. En artículos recientes se han comparado los microbiomas intestinales de 60 especies de mamíferos incluyendo a los seres humanos.

Mediante el proyecto denominado del Microbioma Humano<sup>5,6</sup> financiado por los NIH (National Institutes of Health) de EEUU se pretende secuenciar el genoma de 1000 de estos microorganismos para disponer de un catálogo útil para determinar cómo las interacciones entre los mismos y las células humanas determinan nuestro estado de salud y la resistencia ante determinadas infecciones. Todos los datos se están almacenando en el "HMP Data Acquisition and Coordination Center (DACC)", en el Lawrence Berkeley National Laboratory. Los primeros 178 genomas microbianos de referencia han sido ya analizados y catalogados<sup>7</sup>.

Se espera que los estudios genómicos comparativos entre las microbiotas humanas desvelen mucha información válida para la medicina en los próximos años.

#### **Pasemos ahora a la microbioma vaginal**

"La evidencia preliminar de varios de los proyectos del proyecto piloto de demostración de la enfermedad sugiere que existe una relación significativa entre los cambios en el microbioma humano y la salud humana y la enfermedad" (Fauci) La microbiota vaginal es fascinante por los cambios que sufre y acusa durante toda la vida de la mujer. La colonización inicial simple se va transformando en una colonización compleja a tal punto que muchos de los MOs integrantes pueden ser parte de una patología infecciosa recurrente cuando cambian las condiciones del medio<sup>8</sup>.

Precisamente las infecciones endógenas del tracto genital inferior (TGI) como la vaginosis bacteriana y la candidiasis vulvovaginal representan un ejemplo de modificación y o alteración de la microbiota habitual vaginal (MHV) pero, a pesar de la profusa bibliografía, es poco lo que se sabe acerca de su fisiopatología.

#### **Microbiota normal o habitual**

La microbiota vaginal puede estar en forma planctónica (que es lo que se visualiza microscópicamente cuando se toma una muestra de secreción vaginal y como biopelícula (BP)<sup>9,10</sup>. Nosotros estudiamos la dinámica del establecimiento de la microbiota habitual de la mujer en edad reproductiva como una manera de entender sus cambios y alteraciones que derivan luego en esas infecciones u otras que tienen gran morbilidad en la práctica clínica. Así pudimos establecer que si bien *Lactobacillus* spp (LB) es la microbiota predominante en mujeres en edad reproductiva con microbiota habitual normal, no parecen ser los que inician la formación de las BP mientras que sí lo hacen las especies de cocos gran positivos (Fig 2). Esto indicaría la importancia de la concentración lactobacilar para dar lugar a la constitución de la microbiota como BP ya que en estado planctónico no ocurre lo mismo. El estado planctónico sería similar al fluido vaginal y es importante considerar que para que los lactobacilos ejerzan su función protectora podría ser necesario que se constituyan como BP. El distinto comportamiento de LB a las 24 y 48 hs en las BP directas sugiere que esta formación de BP por parte de LB puede ser especie dependiente<sup>9</sup>. Nuestros hallazgos coincidirían con estudios que demuestran que *Lactobacillus* no es el género predominante en un número significativo de mujeres<sup>11,12,13,14</sup>. Además la adherencia in vitro de ciertos MOs, algunos integrantes y otros no integrantes de la microbiota vaginal (*Neisseria gonorrhoeae*, *S.agalactiae*, *Escherichia coli*, y *Proteus mirabilis*) cambia según los estadios del ciclo menstrual y hay datos sobre los cambios en los receptores de células HeLa inducidos por hormonas sexuales. Estas pueden influir en la adherencia bacteriana mediante la modificación de los receptores o bien por cambios en el pH y la composición del mucus. En la VB se observa que el hysuccinato de estradiol provoca el desprendimiento en bloque de los MOs.

(Fig 3 y 4)

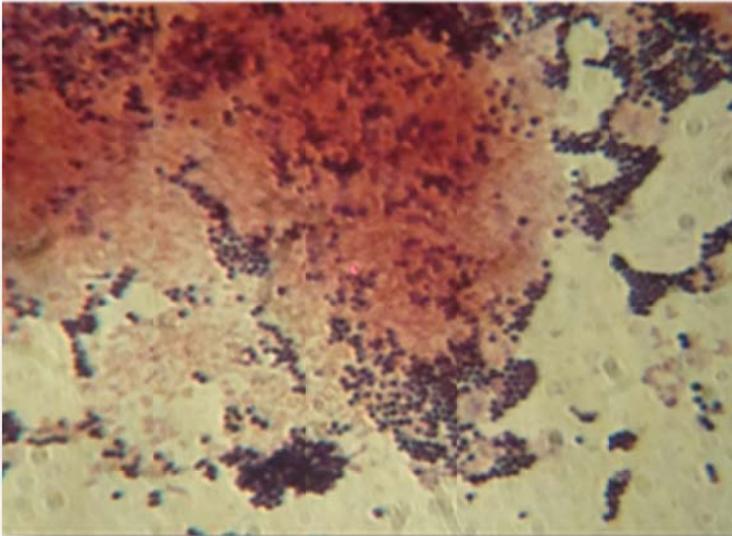


Fig1: cocos grampositivos iniciando la formación de la biopelícula vaginal en una mujer sin patología infecciosa. Los lactobacilos aparecen tardíamente.

**Desprendimiento en bloque**

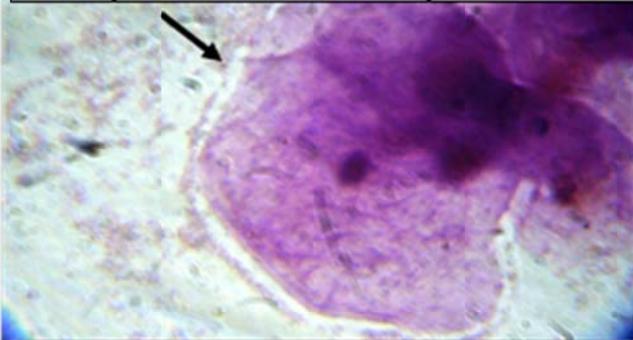


Fig. 2 y 3 : Vaginosis bacteriana : se observa desprendimiento de la biopelícula por influencia estrogénica.

Podría ocurrir que los MOs que no cultivamos estén ejerciendo algún tipo de interferencia o promoviendo el desarrollo de algunos sobre otros.

Esto es precisamente lo que se propone dilucidar el estudio de la microbioma vaginal.

Debemos hacer una aclaración: cuando nos referimos a la microbiota vaginal estamos hablando de los componentes de la misma detectables por cultivos más o menos complejos<sup>12, 15,16,17</sup> mientras que al decir microbioma vaginal incluimos a todos los microorganismos presentes y cuya detección se puede hacer pocas veces por cultivos habituales u otras técnicas, sino a **todos** los MOs que pueden individualizarse a partir del conjunto de los genomas detectados en la cavidad vaginal<sup>12,18,19,20,21,22,23</sup>.

#### ¿Qué significa esto? ¿Por qué sucede?

Los estudios basados en cultivos tienen la desventaja de que pueden fallar en la recuperación de un gran número de MOs “fastidiosos” o de difícil cultivo o identificación. como puede ocurrir que no estén disponibles las herramientas.

#### ¿Qué sabemos?

Analicemos algunas patologías endógenas del tracto genital inferior.

La microbiota vaginal juega un rol protector importante en el mantenimiento de la salud vaginal. La ruptura del equilibrio y de las relaciones entre los MOs pueden llevar al desencadenamiento de la vaginosis bacteriana (VB).

La VB puede ser diagnosticada clínicamente, con mucha más precisión que la candidiasis vulvovaginal, y recurriendo a técnicas simples que incluyen los criterios de Amsel, el índice de Nugent<sup>24</sup> o usando criterios combinados con microscopía, métodos enzimáticos<sup>25</sup> o cromatográficos<sup>26,27</sup>.

Cuando se usan técnicas independientes de cultivos varias investigaciones han demostrado que una proporción significativa (7-33%) de mujeres normales carecen de un apreciable número de *Lactobacillus* spp en la vagina<sup>28</sup>, los cuales pueden ser reemplazados por otras especies productoras de ácido láctico como *Atopobium vaginae*, *Megasphaera* y *Leptotrichia*<sup>13</sup>.

Se propone que estas mujeres pueden estar en camino de tener una vaginosis bacteriana caracterizada por un desequilibrio de la microbiota. Eso inclusive se puede demostrar mediante cultivos. Sin embargo cuando se recurre a la metagenómica se encuentran numerosas especies que no se detectan con técnicas culturales habituales.

Han sido denominados bacterias asociadas a vaginosis bacteriana (BAVB) y muchos de estos MOs han sido señalados como “específicos” de la

VB. El número de filotipos encontrados en asociación con VB es estadísticamente significativo mayor que el número detectado cuando hay microbiota intermedia<sup>29</sup> o microbiota normal.

Recordemos que la VB es un factor de riesgo independiente para la adquisición de infecciones de transmisión sexual, incluyendo al VIH<sup>30</sup>. Además puede participar en eventos infecciosos que complican el embarazo. *Leptotrichia sanguinegens/amnionii* ha sido relacionada con endometritis posparto y muerte fetal<sup>31, 32</sup>. También se ha detectado en el líquido amniótico de mujeres con rotura precoz de membrana y pre eclampsia. *Atopobium vaginae* es un MO gram positivo coccoideo anaerobio que desarrolla dificultosamente y se dispone en forma aislada o en cortas cadenas. Forma colonias puntiformes en los cultivos que suelen pasar desapercibidas.

La terapia antimicrobiana para la VB consiste básicamente en el empleo de clindamicina, metronidazol o aminopenicilinas con inhibidores de beta lactamasa<sup>33,34</sup>. Muchas veces no se logra restablecer el equilibrio y quizás esto sea debido a que muchos de los MOs que no se detectan están perpetuando la infección o manteniendo la alteración de la dinámica vaginal.

#### ¿Qué podemos esperar?

Deberíamos preguntarnos qué rol cumplen los MOs detectados con la metagenómica. Las técnicas moleculares que nos han permitido conocerlos también nos limitan en la interpretación de sus funciones. Tampoco podemos por lo menos por ahora, conocer su comportamiento frente a los antimicrobianos. Por lo tanto y como siempre ocurre debemos decir que la metagenómica aplicada al contenido microbiano vaginal, que está avanzando y seguramente aclarará en el futuro muchos aspectos de la fisiopatología, no reemplaza a la microbiología convencional pero la complementa. La diversidad de MOs detectados tanto en la microbiota normal como en la VB nos demuestran su complejidad y con respecto a esta última entidad podemos considerarla un verdadero síndrome que causa variedad de síntomas, y diferentes presentaciones fenotípicas. El comprender que el microbioma vaginal es una entidad compleja, que las biopelículas vaginales sean posiblemente la forma de presentación de la misma y sobre todo la influencia e interacción con los antimicrobianos y factores inmunológicos, nos llevarán a establecer una mayor especificidad en la terapia y en la prevención de infecciones relacionadas.

## REFERENCIAS:

1. Espinosa Miranda Angélica, Moherdaui Fabio y Cunha Ramos Mauro: epidemiologia das DST. En DST 5 Doenças Sexualmente transmissíveis Ed. Mauro Romero Leal Passos 5ta Ed, 2005
2. Bartlett, J. G., N. E. Moon, P. R. Goldstein, B. Goren, A. B. Onderdonk, and B. F. Polk. Cervical and vaginal bacterial flora: ecologic niches in the female lower genital tract. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 130:658–661
3. Bartlett, J. G., and B. F. Polk. Bacterial flora of the vagina: quantitative study. *Rev. Infect. Dis.* 1984; 6(Suppl. 1):S67–S72
4. Farinati A E y Tilli E. Flora habitual cérvicovaginal habitual –En Infecciones en Ginecología y Obstetricia, Ed. 2000
5. Jo Handelsman. Metagenomics: application of genomics to uncultured microorganism *Microbiol Molec Biol Rev.* 2004; 68:669-685
6. [www.nihroadmap.nih.gov/hmp/](http://www.nihroadmap.nih.gov/hmp/).
7. [www.igs.umaryland.edu/](http://www.igs.umaryland.edu/)
8. Burton, J. P., and G. Reid. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J. Infect. Dis.* 2002, 186:1770–1780.
9. Farinati A E , Miquelarena A; Tajan M E, Vazquez G.; Biofilms developed in vitro of Vaginal Microbiota from Sexually Active Women. ICAAC 2010
10. Farinati AE; Sibert L; Marques Marques M ; Troncoso, A; Orsini, A Biopelículas vaginales normales y patológicas bajo la influencia del hemisuccinato de estradiol .SOGIBA 2010
11. Hyman, R. W., M. Fukushima, L. Diamond, J. Kumm, L. C. Giudice, and R. W. Davis. Microbes on the human vaginal epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005; 102:7952–7957.
12. Verhelst, R., H. Verstraelen, G. Claeys, G. Verschraegen, J. Delanghe, L. Van Simaey, C. De Ganck, M. Temmerman, and M. Vanechoutte. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, and bacterial vaginosis. *BMC Microbiol* 2004; 4:16
13. Zhou, X., S. J. Bent, M. G. Schneider, C. C. Davis, M. R. Islam, and L. J. Forney. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. *Microbiology* 2004;150:2565–2573.
14. Zhou, X., C. J. Brown, Z. Abdo, C. C. Davis, M. A. Hansmann, P. Joyce, J. A. Foster, and L. J. Forney. Differences in the composition of vaginal microbial communities found in healthy Caucasian and black women. *ISMEJ* 2007; 1:121–133.
15. Chow AW, Bartlett KH. Sequential assessment of vaginal microflora in healthy women randomly assigned to tampon or napkin use. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 1):S68–73.
16. Johnson SR, Petzold CR, Galask RP. Qualitative and quantitative changes of the vaginal microbial flora during the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985;9:1–5.
17. Larsen B, Monif GR. Understanding the bacterial flora of the female genital tract. *Clin Infect Dis* 2001;32:e69–77.
18. Pavlova SI, Kilic AO, Kilic SS, So JS, Nader-Macias ME, Simoes JA, et al. Genetic diversity of vaginal lactobacilli from women in different countries based on 16S rRNA gene sequences. *J Appl Microbiol* 2002;92:451–9
19. Oakley BB, Fiedler TL, Marrazzo JM, Fredricks DN. Diversity of human vaginal bacterial communities and associations with clinically defined bacterial vaginosis. *Appl Environ Microbiol* 2008;74: 4898–909.
20. Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ, Hochwalt A, Forney LJ. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22:11–8.
21. Zozaya-Hinchliffe M, Martin DH, Ferris MJ. Prevalence and abundance of uncultivated Megasphaera-like bacteria in the human vaginal environment. *Appl Environ Microbiol* 2008;74:1656–9.
22. Trama JP, Pascal KE, Zimmerman J, Self MJ, Mordechai E, Adelson ME. Rapid detection of *Atopobium vaginae* and association with organisms implicated in bacterial vaginosis. *Mol Cell Probes* 2008;22:96–102.
23. Schellenberg J, Links MG, Hill JE, Dumonceaux TJ, Peters GA, Tyler S, et al. Pyrosequencing of the chaperonin-60
24. universal target as a tool for determining microbial community composition. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:2889–98.
25. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991;29:297–301.
26. Thomason JL, Gelbart SM, Wilcoski LM, Peterson AK, Jilly BJ, Hamilton PR. Proline aminopeptidase activity as a rapid diagnostic test to confirm bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1988;71:607–11.
27. Thomason JL, Gelbart SM, James JA, Edwards JM, Hamilton PR. Is analysis of vaginal secretions for volatile organic acids to detect bacterial vaginosis of any diagnostic value? *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1509–11.
28. Wolrath H, Forsum U, Larsson PG, Boren H. Analysis of bacterial vaginosis-related amines in vaginal fluid by gas chromatography and mass spectrometry. *J Clin Microbiol* 2001;39:4026–31.
29. Anukam KC, Osazuwa EO, Ahonkhai I, Reid G. Lactobacillus vaginal microbiota of women attending a reproductive health care service in Benin city, Nigeria. *Sex Transm Dis* 2006;33:59–62.
30. Biagi E, Vitali B, Pugliese C, Candela M, Donders GG, Brigidi P. Quantitative variations in the vaginal bacterial population associated with asymptomatic infections: a real-time polymerase chain reaction study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:281–5.
31. Taha TE, Hoover DR, Dallabetta GA, Kumwenda NI, Mtiamavalye LA, Yang LP, et al. Bacterial vaginosis and disturbances of vaginal flora: association with increased acquisition of HIV. *AIDS* 1998;12:1699–706.
32. Gundi VA, Desbriere R, La SB. *Leptotrichia amnionii* and the female reproductive tract. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2056–7.
33. Gundi VA, Desbriere R, La SB. *Leptotrichia amnionii* and the female reproductive tract. *Emerg Infect Dis* 2004;10:2056–7.
34. Morbidity and Mortality Weekly Report Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010 ; CDC 59 RR-12
35. Consenso Nacional sobre Vaginosis Bacteriana

## Las vacunas neumocócicas y su rol en la prevención de la enfermedad en el adulto.

### **Alejandro Cané**

Médico Infectólogo Infantil - Hospital Universitario Austral. Director Asuntos Científicos, Pfizer Vaccines. Buenos Aires, Argentina.

[alejandro.cane@pfizer.com](mailto:alejandro.cane@pfizer.com)

### **Neumonía y enfermedad neumocócica invasiva en la población adulta.**

Las infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRIs), que incluyen neumonía adquirida en la comunidad (CAP, por sus siglas en inglés), son la principal causa de mortalidad en todo el mundo, causando la muerte de 1,6 millones de adultos mayores de 60 años anualmente<sup>1</sup>. *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno más común implicado, se estima que hay al menos 500.000 casos de CAP por año en los Estados Unidos (EEUU). Aunque la mayoría de esas muertes ocurren en países menos desarrollados. Además, estudios en España y Suecia han demostrado que *S. pneumoniae* no es sólo frecuentemente asociado con la hospitalización de CAP, sino también a mortalidad.

*Streptococcus pneumoniae* es un patógeno Gram-positivo que generalmente está dispuesto en pares (diplococos); la cápsula, que se compone de polisacáridos, juega un rol central en la prevención de la fagocitosis y es la base principal de la patogenicidad y la virulencia de la bacteria. Según diferencias antigénicas entre los polisacáridos en la cápsula, hay 93 serotipos conocidos.

En las regiones desarrolladas del mundo, se ha reportado ITRIs como causa del 4% del total de muertes, mientras que en Latinoamérica, la mortalidad debido a las ITRIs se ha reportado cercana a 6%<sup>2</sup>. En personas >65 años, las ITRIs fueron la tercera causa más frecuente de muerte en Latinoamérica durante el período 2001- 2003<sup>2</sup>. En comparación, la neumonía era la octava causa de muerte en EEUU en adultos. La carga de CAP es motivo de preocupación aún mayor cuando se considera que el número de personas de edad > 60 años a nivel mundial se prevé triplicar, de 673

millones en 2005 a 2.000 millones para el año 2050.<sup>3</sup> Esto será más evidente en las regiones del mundo en desarrollo, donde para este grupo de edad se prevé un incremento del 64% (2005) al 80% (2050) de la población total. Los 50 países menos adelantados darán cuenta de más de 200% de aumento en sus poblaciones, de 0,8 millones en 2007 a 1.7 millones en 2050, en comparación con las regiones desarrolladas, que se prevé que se mantengan estables en 1,2 millones de habitantes.<sup>3</sup> CAP plantea un problema de salud considerable en todo el mundo y es responsable de una carga clínica y económica sustancial y de utilización de los recursos sanitarios.

La incidencia de CAP y la prevalencia de patógenos en CAP varían a lo largo de América Latina. CAP en la región latinoamericana no está sujeta a la vigilancia epidemiológica, y hay mínimos datos fiables sobre su incidencia y etiología entre adultos. Un problema grave es que sólo en 10-25% de los casos de neumonía neumocócica en adultos se aísla *S. pneumoniae* en hemocultivos aunque se estima que 25-50% de CAP hospitalizadas son debidas a *S. pneumoniae*. Además, la literatura de CAP en América Latina se ha centrado en la población pediátrica, y el impacto de CAP en adultos puede ser no reconocido y considerado por debajo de su real impacto. Los datos sobre CAP entre adultos en América Latina se han reportado principalmente en Argentina, Brasil, Chile y México. La incidencia de CAP en la edad adulta comienza a aumentar a partir de los 50 años de edad. Además, la etiología de CAP es difícil evaluar en estudios publicados en Latinoamérica, debido a las variaciones en la detección, variaciones en los criterios de inclusión o exclusión, las diferencias en

la metodología y el uso de antibióticos antes de la toma de cultivos.

Aunque CAP tiene un importante impacto económico en los sistemas de salud en todo el mundo, hay sólo datos limitados en relación con esta carga en Latinoamérica. Además, no hay clara información contenida en estos estudios sobre cómo se calcula el tratamiento de la enfermedad neumocócica, y lo que está incluido en las estimaciones de gastos. Los datos de una población no se aplican a otras poblaciones y no es representativo de los verdaderos costos de la enfermedad por neumococo<sup>4,5</sup>

Aún reconociendo que CAP es la forma más frecuente de presentación de las infecciones por neumococo en la edad adulta, la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) definida como el aislamiento de la bacteria de sitios estériles (sangre, pleura, LCR, etc) sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad entre las personas de edad. La incidencia de ENI en las personas de edad en todo el mundo, varía entre 45 a 90/100. 000. Las infecciones invasivas como meningitis y neumonía bacteriémica son responsables de decenas de miles de hospitalizaciones y miles de muertes en este grupo de edad cada año. De acuerdo con estimaciones del Centro para el Control de Enfermedades (CDC), en los Estados Unidos en 2008, aproximadamente un tercio de los 44.000 casos de la enfermedad neumocócica invasiva ocurrió entre las personas de edad, mientras que más de la mitad de las 4500 muertes provocadas por este agente bacteriano fueron en este grupo de edad.<sup>6,7,8,9,10,11</sup>

La importancia de ENI y CAP en los adultos da fundamento para el desarrollo de vacunas para uso en esta población.

### **Respuesta inmunológica frente a las vacunas neumocócicas.**

La evaluación de la respuesta inmunológica frente a las vacunas neumocócicas de los adultos difiere en relación al tipo de vacuna utilizada.

De esta forma, las vacunas a base de polisacáridos, como se desarrollará más adelante, estimulan una vía de respuesta T independiente lo que lleva a la producción de anticuerpos IgM débiles y limitados

con IgG de baja afinidad y no induce memoria inmunológica a ninguna edad.

Por el contrario, las vacunas conjugadas, estimulan una vía T dependiente que permite producir grandes cantidades de IgG de alta afinidad y estimulan la formación de células de memoria.<sup>12</sup>

Para la determinación de los niveles totales de anticuerpos producidos por las vacunas se utilizan por lo general técnicas de ELISA, pero para determinar el nivel de anticuerpos funcionales, que mejor correlacionan con la protección clínica, se utilizan técnicas más sofisticadas, denominadas ensayos de actividad opsonofagocítica (OPA, por sus siglas en inglés).<sup>13</sup>

Ante la falta de un correlato de protección inmunológico para usar con las vacunas neumocócicas en los adultos, resulta de particular importancia conocer los niveles de anticuerpos totales determinados por ELISA y especialmente, los niveles de anticuerpos funcionales medidos por OPA, para evaluar la potencial eficacia de una nueva vacuna antineumocócica en la población adulta.

### **Vacuna antineumocócica polisacárida**

Dada la reconocida carga de la enfermedad neumocócica en los grupos de mayor edad y de alto riesgo, la vacuna de polisacárido antineumocócica de 23 valencias (PPV23) actualmente se recomienda para adultos mayores de 65 años de edad en la mayoría de países del mundo. La PPV23 ha sido licenciada hace más de 20 años y fue precedida por una vacuna 14 valente, 10 años antes. Varios estudios han estimado la eficacia contra ENI causada por los serotipos vacunales en aproximadamente 50% y una efectividad global de alrededor de 75%.

Se recomienda la vacunación con PPV23 como un componente crítico de los esfuerzos para reducir esta carga de enfermedad neumocócica invasiva entre las personas de edad. PPV23 induce una respuesta de anticuerpos serotipo específico significativa, en personas de más edad que reciben la vacuna por primera vez, aunque ciertos subgrupos (incluidos aquellos con edad muy avanzada y aquellos con comorbilidades graves) pueden tener una respuesta inmune menor frente a esta vacuna. En una reciente revisión sistemática de la Colaboración Cochrane, la eficacia de la vacuna

PPV23 contra la enfermedad neumocócica invasiva entre los adultos, fue del 74% (intervalo de confianza 95% [IC95%], 56%–85%)<sup>14</sup>. A partir del análisis de 10 ensayos aleatorios, controlados incluidos en el estudio, para el subgrupo de adultos saludables en países de ingresos altos (la mayoría de los cuales eran mayores o institucionalizados), la eficacia de la vacuna frente a ENI fue 80% (IC 95%, 59%-90%)<sup>14,15</sup>. Los autores también realizaron un análisis de estudios de observación que evaluaron la eficacia de PPV23 entre adultos mayores inmunocompetentes, con una estimación de eficacia frente a ENI de la vacuna combinada de 68% (IC95%, 53% –78%)<sup>14,15</sup>.

Aunque PPV23 puede proteger contra la enfermedad neumocócica invasiva, la duración de esta protección puede no ser a largo plazo. Los niveles de anticuerpos después de la vacunación inicial en los adultos mayores de 65 años disminuyen con el tiempo y pueden acercarse a los niveles de pre vacunación después de aproximadamente 5 años.

Además, los resultados de un estudio observacional sugieren que la protección clínica también disminuye con el tiempo. En este estudio de 1054 personas con ENI documentada y 1054 controles coincidentes, se observó que la efectividad de la vacuna PPV23 tiende a variar tanto por el aumento de edad al momento de recibir la primera dosis de vacuna como con el tiempo transcurrido desde la vacunación. Para el grupo de edad de 64–74-años, la eficacia de la vacuna contra ENI fue 80% (95% CI, 51% –92%) durante 3 años desde la vacunación, pero sólo 58% (95% CI, 2% a 83%) luego de 15 años de la vacunación. Para las personas de > 85 años, la eficacia de la vacuna contra ENI fue 46% (95% CI, 31% y 78%) a los 3 años de vacunación y del 13% (95% CI, 7.4% a 54%) a los 15 años desde la vacunación<sup>16</sup>.

En conjunto, estos resultados se han utilizado para apoyar las directrices de vacunación que incluyen una recomendación para revacunar en varios grupos, incluyendo mayores de 65 años de edad, si han pasado al menos 5 años desde su vacunación inicial. Entre las personas de edad que han sido revacunadas, las respuestas de anticuerpos varían ampliamente. Sin embargo, la magnitud de la respuesta de anticuerpos después

de la segunda dosis, en algunos estudios<sup>12</sup> ha sido inferior comparada con la obtenida después de la vacunación inicial, planteando cuestiones sobre si estos adultos pueden experimentar tolerancia inmunológica o “hipo-respuesta” frente a dosis repetidas de estos antígenos polisacáridos. Este fenómeno llamado “hipo-respuesta”, significa que una posterior dosis de vacuna puede generar una respuesta disminuida, en comparación con la respuesta después de la primera dosis.

Algunos estudios no han encontrado este fenómeno de hipo-respuesta: así el estudio de Musher et al proporciona importante información nueva sobre la magnitud y duración de la respuesta de anticuerpos después de la vacunación con PPV23 entre los adultos de mediana edad y ancianos.<sup>17</sup> 1008 adultos de 50–64 o > 65 años recibieron PPV23 como una vacunación primaria si eran “naive” de vacunación o como revacunación después de 3 a 5 años de la vacunación inicial. Los niveles de IgG frente a 8 serotipos neumocócicos se midieron en la línea de base, 30 y 60 días después de la vacunación, y entonces anualmente durante años 2-5 después de la vacunación. Los investigadores encontraron que PPV23 se asoció con un aumento significativo en los niveles de IgG a los días 30 y 60 en todos los grupos, en comparación con los niveles iniciales. Después de 60 días, los niveles de anticuerpos disminuyeron, pero seguían siendo significativamente mayores que los niveles de referencia para las personas “naive” a los 2 a 5 años para 7 de los 8 serotipos estudiados. Estos resultados fueron vistos entre ancianos y entre las personas más jóvenes, así como para grupos de vacunación y revacunación principales. Otro artículo de Manoff et al<sup>18</sup> proporciona información más detallada acerca de la respuesta inmune a la revacunación con PPV23 en ancianos. Se evaluaron y midieron los niveles de anticuerpos IgG totales y los niveles de actividad funcional de anticuerpos (opsonizantes) en la línea de base, 30 días después de la vacunación y 5 años después de la vacunación. La mitad de los sujetos recibieron PPV23 como una vacunación primaria, y la mitad recibió como revacunación 3 a 5 años después de la vacunación inicial. Los resultados demostraron un aumento significativo en IgG total y los niveles de actividad de anticuerpos opsonizantes al mes en la

vacunación primaria y la revacunación. Los niveles de anticuerpos a los 5 años fueron casi idénticos entre los grupos de vacunación primaria y post vacunación.

A pesar de estas recomendaciones y experiencias, en 2008, sólo el 60% de los ancianos en los Estados Unidos había recibido PPV23, un nivel muy por debajo de la meta nacional de 90%. Solo Canadá, Australia, España y el Reino Unido mostraron un tasa de uso similar de PPV23 entre la población de adultos. El resto de los reportes oficiales no muestran tasas de uso superiores al 10% de la población objetivo. Además, las tasas de revacunación de acuerdo con los datos reportados son mucho menores.

La vacunación primaria con PPV23 demuestra que claramente impide ENI, lo que debería alentar a todos los agentes de salud en aumentar los esfuerzos para garantizar que sus pacientes de edad avanzada y de alto riesgo, estén plenamente inmunizados contra la enfermedad neumocócica.

Sin embargo, a pesar de las recomendaciones y la eficacia/efectividad, la captación de PPV23 ha sido baja. Esta captación baja es un reflejo de una serie de limitaciones de la vacuna. Críticamente, a pesar de una probada eficacia/efectividad contra ENI, descubrimientos recientes han concluido que la vacuna no muestra evidencia sólida de eficacia/efectividad demostrable contra neumonía<sup>19</sup>. Además, ciertas características también condicionan la capacidad de la vacuna de proporcionar protección a largo plazo. Como para todas las vacunas, los anticuerpos pueden disminuir con el tiempo, porque el polisacárido capsular (PS) es un antígeno T-independiente y no puede inducir memoria inmunológica. Por lo tanto, una segunda dosis de la vacuna es poco probable que pueda provocar una respuesta anamnésica. Por lo tanto, la capacidad de revacunar con PPV23 puede resultar en un período limitado de protección mediada por la vacuna contra la enfermedad neumocócica. Esta limitación ha impedido la vacunación antineumocócica a una edad más temprana, por ejemplo en 50 años de edad, cuando la incidencia de neumonía comienza a aumentar.

### **Vacunas conjugadas neumocócicas en adultos**

Se espera que una vacuna antineumocócica conjugada sea capaz de inducir la protección contra la enfermedad neumocócica, incluyendo neumonía, durante un período largo de tiempo. Las vacunas conjugadas invocan un mecanismo inmune T-dependiente, que permite impulsar mejor calidad de respuesta inmunológica y disminuir el riesgo de hipo-respuesta. Además, se espera que las vacunas conjugadas puedan provocar una respuesta más robusta, incluyendo un mayor grado de anticuerpos funcionales. Estas características que potencialmente podrían darse con una vacuna antineumocócica podrían ofrecer protección y mantenerse durante el período de riesgo. Datos de PCV7, de gran éxito en la prevención de enfermedad neumocócica en niños<sup>20,21,22,23</sup>, sugieren que esta vacuna es capaz de proporcionar estos beneficios, aunque la cobertura limitada de serotipos fue una limitación importante para el desarrollo de un programa de uso en adultos.

Otro elemento importante a considerar es la experiencia que se ha recogido en los últimos años con el uso de vacunas conjugadas neumocócicas en adultos con condiciones especiales, particularmente con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El riesgo de la enfermedad neumocócica invasiva es de 30 a 100 veces más alta en pacientes con VIH que en controles pareados de edad sin tal infección. La enfermedad neumocócica invasiva recurrente es común, con un 25% de los pacientes que tienen un episodio adicional. La vacuna PPV23 no tiene una actividad óptima en adultos infectados por el VIH<sup>24</sup>. Las vacunas PCV 7 y PCV 9 han demostrado ser altamente eficaces,<sup>25,26</sup> para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva en niños infectados por el VIH, aunque con una menor eficacia y duración del efecto que en niños sin VIH. En estudios con adultos infectados por el VIH, la vacuna fue inmunógena, con respuestas de anticuerpos cuantitativa similares a los que se ven con la vacuna antineumocócica de polisacáridos. Los resultados de un ensayo controlado de PCV7 contra placebo, para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva recurrente (profilaxis secundaria) en una cohorte de adultos malawianos infectados por VIH, publicados por French y col en 2010<sup>28</sup>, han demostrado la eficacia

de PCV7 en la prevención de ENI (74%-IC 95%: 30-90) y una tendencia a brindar protección frente a neumonía de toda causa (25%- IC 95% -19-53) en esa población.

La ampliación de la cobertura de una vacuna conjugada de 13 serotipos ha significado que podría desarrollarse esta vacuna conjugada para uso en los adultos.

Sin un correlato serológico de protección para adultos, los estudios para apoyar la licencia de PCV13 en adultos mayores de 50 años se basan en demostrar no inferioridad inmunológica en comparación con PPV23, teniendo en cuenta<sup>29</sup>:

1-Individuos “naive” de vacuna de polisacárido (PPV23):

- ≥ 65 años
- 60-64 años
- 50-59 años

2-Individuos pre-inmunizados con vacuna polisacárido (PPV23):

- ≥70 años

Estos estudios evalúan (1) no inferioridad de la respuesta inmune funcional de PCV13 (OPA) en comparación con que la vacuna PPV 23 para cada uno de los serotipos comunes a las dos vacunas y (2) demostración que PCV13 no provoca hiporespuesta a una dosis posterior de PCV13 o PPV23. Asimismo, en la práctica clínica, la vacuna antineumocócica comúnmente se administra en el mismo tiempo que la vacuna contra la influenza, para minimizar el número de visitas de atención de la salud. Una vacuna antineumocócica conjugada puede ser una medida preventiva adicional importante, así, los estudios también evaluaron la compatibilidad de la administración concomitante de PCV13 y la vacuna contra la gripe estacional trivalente (TIV).

Algunos de los resultados de estos estudios ya han sido presentados y se espera conocer más información de este programa de desarrollo clínico en los meses venideros. Finalmente, y con el objetivo de evaluar PCV13 frente a la forma más frecuente de enfermedad neumocócica en los adultos, se desarrolla el estudio CAPITA. Este es

un ensayo de eficacia a gran escala en la población de más de 65 años de edad, que actualmente se está realizando en los Países Bajos. El principal objetivo del ensayo es demostrar la eficacia de la PCV13 frente a CAP ocasionada por los 13 serotipos incluidos en la vacuna. El enrolamiento con más de 85000 sujetos se completó a finales de enero de 2010.<sup>29</sup> Como se ha comentado, las vacunas neumocócicas son eficaces para reducir las tasas de ENI y CAP, por lo que beneficios preventivos sustanciales puede lograrse a través de su incorporación a los programas nacionales de inmunización. Mientras la vacuna conjugada de *H. influenzae* tipo b se implementa casi universalmente en toda Latinoamérica, la vacunación frente a *S. pneumoniae*, ha comenzado a implementarse entre los niños de nuestra región sólo en los últimos 3 años. En EEUU, la vacunación universal de los niños con vacuna antineumocócica conjugada (PCV7) resultó en gran disminución en la incidencia del ENI en niños y en personas de >65 años de edad y redujo la incidencia de ENI causada por neumococos resistentes a antibióticos en un 35% en ese grupo de edad. La vacunación con PCV7 disminuyó los niveles de la enfermedad neumocócica en adultos y niños no vacunados al vacunar solo a los niños entre los 2 meses y 5 años de edad. En EEUU, en el 2003, en comparación con 1998–1999, se evitaron dos veces más casos de ENI a través de efectos indirectos por la interrupción de la transmisión neumocócica que mediante el efecto directo de la vacunación de esos niños. A pesar de estos importantes efectos indirectos, muchos adultos siguen estando en riesgo de sufrir enfermedad neumocócica y es por ello que la vacunación de adultos en el contexto de un programa de vacunación es una estrategia de relevancia para la salud pública de nuestra región. El desarrollo de nuevas vacunas conjugadas neumocócicas para su uso en los adultos, abre un nuevo capítulo en la prevención de estas infecciones, particularmente de la neumonía, en un grupo de población particularmente vulnerable.

## REFERENCIAS:

1. World Health Organization (WHO). Acute Respiratory Infections (Update September 2009) [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/ari/en/index3.html](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en/index3.html). Accessed March 14, 2011.
2. Istúriz RE, Luna CM, Ramirez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e852-e856.
3. United Nations. Department of Economic and Social Affairs Population Division. World Population Ageing: 1950-2050. United Nations Publications; New York:2001. <http://www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/>. Accessed April 5, 2011.
4. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Respir J*. 2000;15(4):757-763.
5. Bansal S, Kashyap S, Pal LS, Goel A. Clinical and bacteriological profile of community-acquired Pneumonia in Shimla, Himachal Pradesh. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2004;46(1):17-22.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report. Emerging Infections Program Network. *Streptococcus pneumoniae*, 2009. <http://www.cdc.gov/abc/surveys/abc/surveys/spneu09.pdf>. Accessed January 15, 2011.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive Pneumococcal Disease (IPD, *Streptococcus pneumoniae*, invasive disease). 2010 Case Definition. [http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/casedef/IPD\\_current.htm](http://www.cdc.gov/ncphi/diss/nndss/casedef/IPD_current.htm). Accessed January 27, 2011.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Disease. In: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Wolfe CS, Hamborsky J, McIntyre L, eds. 11th ed. Washington, DC. Public Health Foundation; May 2009.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2000;49(RR-9):1-37.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46(RR-8):1-24.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Research activities: *Streptococcus pneumoniae*. <http://www.cdc.gov/ncidod/dip/research/spn.html>. Accessed October 4, 2010
12. Pollard AJ, et al. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(3):213-20
13. Janeway et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th ed. 2001.
14. Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:48-58
15. Moberly S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD000422.
16. Jackson LA, Neuzil KM. Pneumococcal polysaccharide vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008:569-604.
17. Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010:2623-2642.
18. Mannoff S et al. Revaccination with a 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Induces Elevated and Persistent Functional Antibody Responses in Adults Aged ≥65 Years. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201:525-33.
19. World Health Organization (2008). "23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper." *Weekly Epidemiological Record* 83(42): 373-84
20. Grijalva CG, Griffin MR. Population-based impact of routine infant immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:83-95.
21. Hsu HE, Shutt KA, Moore MR et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Eng J Med* 2009;360:244-256
22. Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained Reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2010; 201:32-41.
23. Simonsen, L., R. J. Taylor, Y. Young-Xu, et al. 2010. Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States. *mBio* 2(1):e00309-10. doi:10.1128/mBio.00309-10.
24. French N, et al. *Lancet*. 2000;355(9221):2106-2111
25. Bliss et al *Lancet Infect Dis* 2007; 8: 67-80
26. Madhi SA et al. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1151-1518
27. French et al, A trial of PCV 7 in HIV-Infected adults. *N Engl J Med* 2010;362:812-22.
28. French N, et al. *N Engl J Med* 2010;362:812-22
29. *Clinicaltrials.gov*. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00744263?term=CAPITA&rank=4>. Accessed June 2011.

## Principios de farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos

### **Luis Bavestrello Fernández**

Médico Infectólogo y Farmacólogo Clínico

Director Médico y Jefe de Infectología de Clínica Reñaca, Viña del Mar, Chile

lbavestrello@gmail.com

### **Farmacocinética**

Una vez que el Antimicrobiano (AM) ha sido seleccionado en base a la sensibilidad conocida o presumida del agente infeccioso causante del cuadro, el objetivo de la terapia es que llegue al sitio de infección en la concentración suficiente para matar, inhibir la multiplicación o al menos neutralizar la patogenicidad del microorganismo involucrado.

Está demostrado, al menos en infecciones serias, que en concentraciones en el sitio de acción que superen la CIM, el objetivo se logra con mayor seguridad y frecuencia que cuando ésta no se alcanza.

La dosis, frecuencia y vía de administración adecuada se basan en el conocimiento de la farmacocinética del AM.

La mayoría de los AM más potentes no son bien absorbidos en el tracto gastrointestinal (GI) para alcanzar las concentraciones deseadas, e incluso aquellos que usualmente lo son, lo hacen en forma errática en el paciente críticamente enfermo, debido a la perfusión GI inadecuada, íleo, o utilización concomitante de antiácidos u otros fármacos; este es el caso de las Fluroquinolonas y Rifampicina.

Igualmente la administración endovenosa es preferida a la IM en estos casos, debido a la errática absorción, además del discomfort del paciente.

Utilizando la vía intramuscular en igual dosis que intravenosa, el nivel sérico del pico es menor, demostrando que estos niveles dependen no sólo de la dosis administrada, sino también de la vía y velocidades de absorción y administración.

Otros factores que influyen la concentración plasmática del AM son el tamaño del paciente, el porcentaje de grasa corporal, volumen de distribución y velocidad de eliminación o metabolismo del fármaco.

El Volumen de Distribución (VD) se refiere al comportamiento del organismo en que al AM es distribuido, como intersticial intravascular o intracelular, y se define matemáticamente como  $VD = C / \text{concentración plasmática}$  donde C es la cantidad total de AM presente en el organismo.

El Volumen de Distribución es una medida aparente, ya que en AM que se distribuyen en los tejidos en forma ávida, debido a su baja presencia en plasma con respecto a lo que se administra, éste supera con creces el volumen corporal.

En pacientes obesos o con aumento de volumen intersticial (por ejemplo cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca congestiva o embarazo) el VD es mayor y el nivel plasmático menor de lo esperado.

La concentración plasmática de un AM es importante sólo en forma indirecta para la cura de una infección; el factor crucial es la cantidad de fármaco libre en el sitio de la infección. El AM debe difundir desde el compartimiento vascular al tejido. Por ello el fármaco libre y no unido a proteínas u otras moléculas es el que está disponible y activo.

La dosis calculada, debe considerar, por consiguiente, el VD y la concentración plasmática deseadas. La concentración plasmática a su vez debe basarse en la CIM (concentración inhibitoria mínima) o en la CBM (concentración bactericida mínima) y la estimación de la capacidad de distribución del AM al sitio de infección, así como la proporción que permanece libre (no unido) y activo.

En la distribución del AM al sitio de infección, la relación entre área de superficie vascular y volumen es también importante, lo que se entiende como que a mayor vascularidad mejor distribución.

Esto se vuelve evidente en el tratamiento de infecciones asociadas a enfermedades vasculares, tal como ocurre en la diabetes mellitus o en pacientes con enfermedad aterosclerótica severa. Las áreas tales como: espacios articulares, pleurales o peritoneales, están bien profundadas y generalmente no requieren instilación de AM local. Por otro lado las áreas con pobre vascularización, o aquellas irrigadas con capilares no fenestrados, pueden ser dificultosas, tales como el ojo o el tejido prostático. La distribución al interior de los abscesos es pobre y el drenaje es generalmente necesario asociado a la terapia AM. Lo mismo es necesario en tejidos necróticos, que son un excelente caldo de cultivo y no permiten buena penetración del AM.

Una vez que el AM ha llegado al sitio de infección, este debe pasar del compartimiento vascular al intersticial, y aquí el porcentaje de unión a proteínas es importante, ya que sólo la droga libre es la que pasa a través de las fenestraciones capilares.

Debido a que este fenómeno, mantiene al AM en el compartimiento vascular y que dificulta su filtración glomerular, la elevada unión a proteínas resulta en mayores concentraciones plasmáticas de droga total y una vida media prolongada, pero debe tenerse en consideración que la concentración de droga libre puede estar por debajo de lo deseado.

En tejidos perfundidos por capilares no fenestrados (cerebro, ojo, próstata) la droga libre debe difundir a través de las membranas endoteliales, por lo que el pH del tejido y la liposolubilidad y Pka de la droga son muy importantes, como por ej. el Cloranfenicol, que es liposoluble, penetra muy bien al SNC, mientras que los aminoglucósidos, que no lo son, lo hacen muy pobremente, requiriendo ser administrados en forma intratecal cuando se necesitan.

Una vez que el AM llega al sitio de infección, son los factores locales los que juegan su rol, como por ejemplo con los Macrólidos y Aminoglucósidos, que ven su actividad reducida en pH ácidos, tal como en los abscesos, y por otro lado la Nitrofurantoina, y Tetraciclina son más activas a pH ácido.

Los aminoglucósidos son menos activos frente a organismos facultativos en medio anaerobio, debido a que su penetración en la célula bacteriana está basada en una reacción oxígeno dependiente.

Las proteínas que inactivan AM, tales como betalactamasas y otras, están también presentes en altas concentraciones locales.

Otros factores locales tales como la alta concentración bacteriana, o su baja velocidad de multiplicación en el sitio, son dependientes más bien de factores farmacodinámicos que cinéticos, por lo que serán analizadas en forma separada.

La pobre penetración del AM en “nidos” de bacterias en presencia de cuerpos extraños y en sustancias conocidos como “Slime” sobre su superficie, se asocian también a una menor susceptibilidad de las bacterias a los AM presumiblemente activos.

La mantención de AM suficiente en el sitio de infección, depende de la interacción entre los factores discutidos previamente que afectan a la distribución, metabolismo y excreción del agente.

La velocidad de eliminación o metabolización, se expresa en términos de tiempo o vida media del AM en el suero. La eliminación comienza apenas la droga es administrada.

La vida media juega un rol en determinar la concentración pico (la más elevada) con la dosis inicial, cuando el agente se absorbe lentamente (ej. vía oral o IM), así como la duración de la actividad y concentración pico con dosis repetidas. La velocidad de eliminación en el suero y los tejidos de los niveles del AM, es constante después del estado de equilibrio.

La eliminación del fármaco es prácticamente completa (> del 90%) después de 4 vidas medias de una dosis única.

Cuando los AM se administran en forma intermitente, el intervalo de dosis se calcula habitualmente entre 3 y 4 vidas medias de eliminación, y con dosis repetidas, los niveles de estado estable se alcanzan sólo después de 3-4 vidas medias, por ello, para alcanzar altas concentraciones en forma más rápida, es que se utilizan dosis de carga.

La mayoría de los AM, incluyendo la mayor parte de los Batactámicos, Aminoglucósidos, Tetraciclina, Vancomicina y Sulfonamidas, son excretadas por los riñones, ya sea por filtración glomerular, secreción tubular o ambos mecanismos.

La secreción tubular es importante en la eliminación de la mayoría de las betalactámicos, y el Probenecid puede prolongar la vida media de muchos de ellos.

La Eritromicina, Clindamicina, Rifampicina, Tigeciclina y Linezolid, son excretadas por el hígado, así como la Doxicilina en las deposiciones.

El comportamiento funcional renal o hepático puede causar la prolongación de la vida media de eliminación y la acumulación del AM si la dosificación e intervalo de dosis no se corrigen en forma adecuada.

Si los AM alcanzan altas concentraciones séricas y titulares pueden ocurrir efectos tóxicos.

Los altos niveles de Penicilina o Imipenem por ejemplo, pueden ser causa de convulsiones, así como los niveles elevados de Aminoglucósidos pueden producir ototoxicidad, y si son mantenidos, exacerbar la disfunción renal y así perpetuar el mecanismo de nefrotoxicidad.

La caída del clearance de creatinina a niveles de 30% o menos de lo normal genera un aumento exponencial de las vidas medias de eliminación de AM que son excretadas por el riñón. Por el contrario, los pacientes quemados, presentan niveles de Aminoglucósidos inesperadamente reducidos, debido a un aumento en el clearance de creatinina y pérdidas a través de la quemadura.

El clearance de creatinina es por ello un indicador muy útil de requerimientos de ajuste de dosis de AM excretados por el riñón. Esto se puede estimar fácilmente por la fórmula clásica

$Cl \text{ de creat.} = (140 - \text{edad}) \times \text{peso ideal.}$

$72 \times \text{creatinina (mujeres es } \times 0.85).$

Debe tenerse en cuenta que debe mantenerse la dosis inicial de carga inalterada aún en estas situaciones.

Existen una serie de modelos y monogramas de ajuste de dosificación en estas situaciones, ya sea con disminución de dosis, manteniendo el intervalo o manteniendo la dosis y prolongando el intervalo.

La prolongación de los intervalos resulta en una curva concentración – tiempo que imita la curva normal y por ello es preferida por algunos autores.

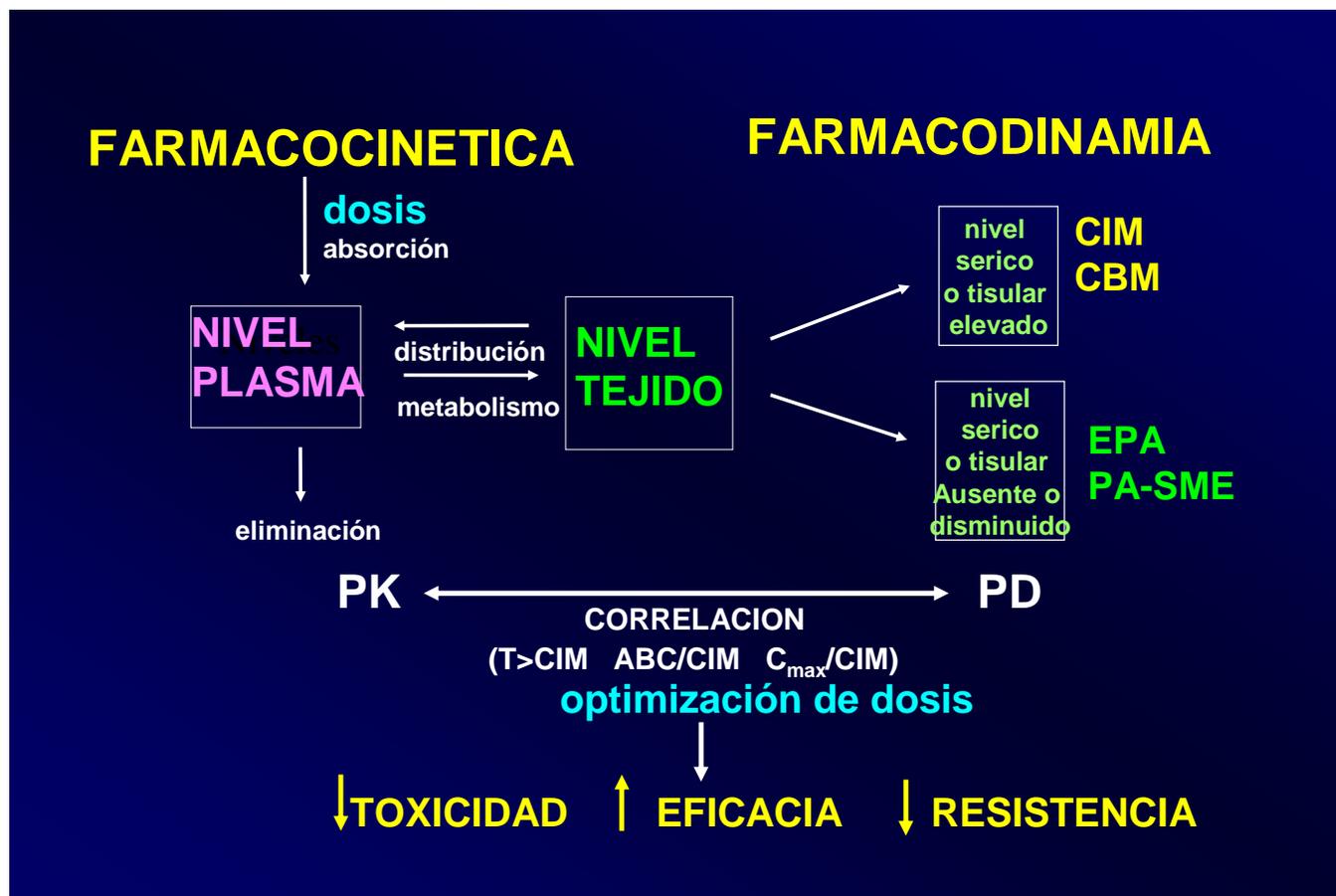
Por otro lado, el reducir la dosis a intervalos similares, puede significar acortar los períodos de concentración del AM por debajo de la CIM, evitando así infecciones que se desarrollan durante la terapia antimicrobiana.

El uso de procedimientos dialíticos o hemofiltraciones incluyendo la peritoneodiálisis, pueden afectar la acumulación de AM en insuficientes renales. Estas medidas son parcialmente efectivas en el aclaramiento de Penicilinas, Cefalosporinas y Aminoglucosidos, pero tienen poco efecto en Vancomicina.

Desgraciadamente no existe un análogo de medición de disfunción hepática, sin embargo en pacientes en que se sospecha disfunción hepática severa, se recomienda dosificación controlada de Macrólidos, Metronidazol, Cloranfenicol, Clindamicina, Lincomicina, Rifampicina, Linezolid y Tigeciclina.

La forma más precisa de ajustar la dosificación del antimicrobiano en situaciones de disfunción renal o hepática, consiste en medir los niveles plasmáticos del fármaco.

A pesar de disponerse de métodos de medición plasmática de la mayoría de los antimicrobianos, estos se miden en clínica casi exclusivamente para Aminoglucósidos y Vancomicina.



Mientras la farmacocinética describe los procesos de absorción, distribución y eliminación de un fármaco, la farmacodinámica describe la interacción entre el AM y los microorganismos susceptibles, y este proceso es igualmente importante al considerar la dosificación e intervalo de administración óptimas de un AM, tal como veremos en el siguiente punto.

### Farmacodinámica

La farmacodinámica (FD) describe la relación entre la exposición al blanco y el efecto antimicrobiano (AM), la posibilidad de generar y seleccionar resistencia, como también se relaciona con el efecto tóxico alcanzado, aunque alguna literatura refiere esto como toxicodinamia.

En la era antimicrobiana, el interés en la FD se incentiva cuando las concentraciones plasmáticas y tisulares alcanzadas y la concentración inhibitoria mínima (CIM) del AM frente al patógeno infectante tienen sólo pequeñas diferencias.

El interés inicial de la FD de la Penicilina (PNC) se mitigó cuando se encontró que dosis altas de PNC se podían utilizar con baja toxicidad y a un costo de elaboración razonable.

Durante los años 60 y 70, con la aparición de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* con MIC elevadas para la mayoría de los AM disponibles, se reanimó el interés por la FD, y esta tendencia ha ido en aumento constante, debido a la creciente resistencia AM aparecida en los últimos 10 a 15 años.

El otro factor importante en el desarrollo de estos conceptos es el aumento de pacientes críticos con características metabólicas y fisiopatológicas variables, en los que las infecciones causadas por bacterias con niveles de sensibilidad límites, conllevan un alto porcentaje de fallas terapéuticas con las dosificaciones tradicionales, como por ejemplo los enterococos resistentes a Vancomicina, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*,

estafilococos metilicilino resistentes, enterobacterias productoras de BLEE y otras bacterias panresistentes.

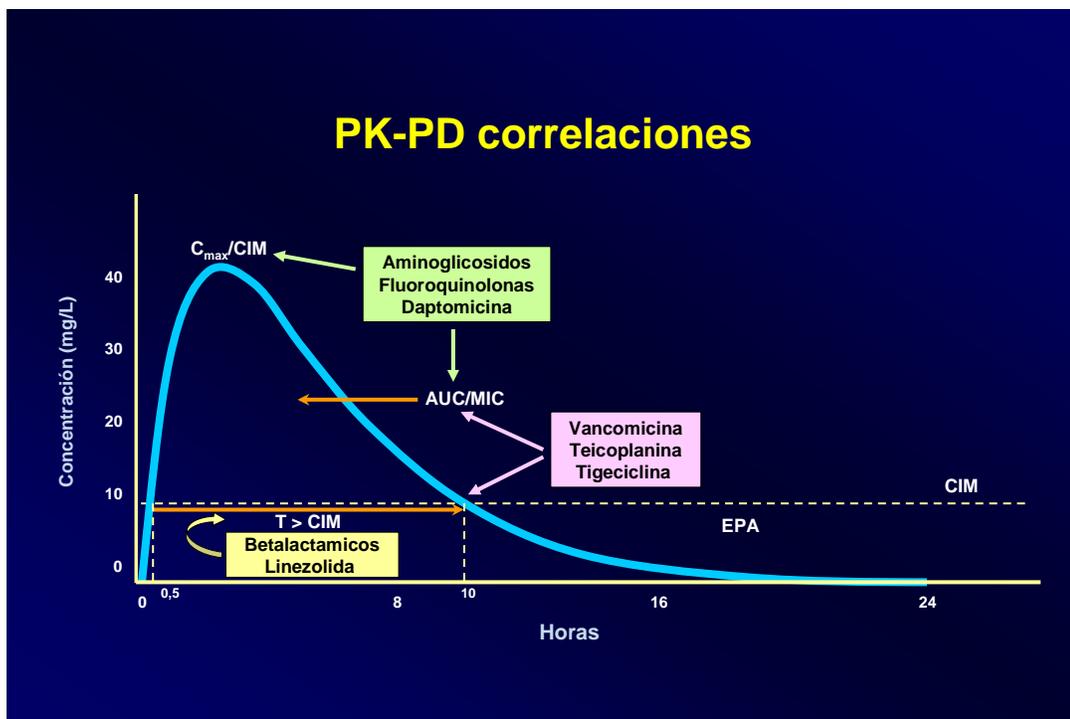
### Farmacodinámica básica de AM

Una de las características más importantes es la que determina, para drogas bactericidas, si en el curso de la actividad AM, la muerte bacteriana es dependiente de la concentración o la duración (tiempo) de exposición al AM.

La otra característica destacable es la de producir efectos que persistan después de la exposición, y

cuando ya no hay contacto con el AM efecto post antibiótico (EPA).

Existen una serie de efectos post exposición descritos, tales como el EPA, la concentración antibiótica mínima (CAM), que describe la mínima concentración en la que hay alteración de la actividad celular o retardo en el crecimiento, estando por debajo de la CIM; el efecto post antibiótico leucocitario (PALE), en que los microorganismos en la fase post exposición del antibiótico, muestran una mayor susceptibilidad a la actividad antimicrobiana de los leucocitos.



A pesar de variaciones presentadas entre los AM en el patrón bactericida y la presencia y duración de los efectos persistentes y post exposición, los AM se pueden clasificar, bajo el punto de vista farmacodinámico, en 3 grandes grupos.

- En el primer grupo se incluyen AM con dinámica bactericida concentración dependiente y que producen efectos persistentes desde moderados a prolongados. En este grupo se incluyen los aminoglucósidos (AG), las Quinolonas, la Daptomicina y los Ketólidos. El objetivo de tratamiento con estos AM es el de entregar la mayor concentración pico posible, permitida por el techo de toxicidad. Este grupo es también denominado como AM de “techo alto”
- El segundo grupo es aquel en que la dinámica bactericida es tiempo dependiente y generalmente con efectos post exposición efímeros o mínimos. En este grupo se incluyen todos los AM Betalactámicos (Penicilinas, Cefalosporinas, Monobactámicos y Carbapenémicos), manteniendo efectos persistentes sólo escasos sobre las cocáceas Gram positivas, especialmente estafilococos y en el caso de los Carbapenémicos, también escasos sobre bacilos Gram negativos no fermentadores. A este grupo pertenecen también las oxazolidinonas, cuyo representante clásico es el Linezolid. Este grupo es también conocido como AM de “techo bajo”. El objetivo terapéutico con este grupo es el de prolongar la exposición el mayor tiempo posible, por sobre la CIM.
- El tercer grupo incluye los AM que también tienen dinámica tiempo dependiente, pero a diferencia del anterior, presentan efectos post exposición persistentes o duraderos. En este grupo se incluyen los Macrólidos (Eritromicina, Claritromicina, Roxitromicina), Azálidos (Azitromicina), lincosamidas (Lincomicina y Clindamicina), Tetraciclinas, y Glicopeptidos (Vancomicina y Teicoplanina). La persistencia de sus efectos hace que el tiempo de exposición no sea tan clave para lograr su eficacia. El objetivo de la terapia en este grupo es el de

entregar una cantidad determinada de fármaco en el tiempo. Basado en estas consideraciones los indicadores farmacodinámicos más utilizados y relacionados con la eficacia, son para cada grupo los siguientes.

Grupo 1
a) relación pico/CIM b) 24 h de área bajo la curva conc./tiempo (ABC)/CIM
Grupo 2
a) tiempo sobre la CIM
Grupo 3
a) 24 h de ABC/CIM

- El conocimiento y análisis de la FD de los AM ha permitido racionalizar las dosificaciones y modalidades de administración de los distintos AM para optimizar su eficacia, y estos principios también se pueden aplicar además en la toxicodinamia y prevención de resistencia. De la interacción entre ambos conceptos se elaboran las dosificaciones y nuevas modalidades de administración recomendadas.

En resumen, los AM del grupo 1 se deben administrar en dosis elevadas y pocas veces al día y en dosis única, cuando la toxicodinamia lo permita. Los AM del grupo 2 requieren administrarse en intervalos que permitan superar la CIM al menos el 40-50% del tiempo. Esto se puede lograr con fármacos orales de mayor dosificación o administrados en forma frecuente y con formas parenterales, elevando la dosis, aumentando la frecuencia de administración a través de infusiones más prolongadas o incluso continuas. En el grupo 3, debido a su comportamiento mixto, existe menos claridad respecto de las ventajas de la administración continua versus la intermitente, que respete los períodos de efecto residual.

## REFERENCIAS:

1. Bavestrello, L. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos. Bol. Hosp. Viña del Mar. 2003; 59(4). 196-200
2. Eagle H, Musselman AD. The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. J Bacteriol 1949;58:475-90
3. Eagle H, Fleishman R, Munselman AD. Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. Am J Med 1950;9:280-90
4. Rolinson GN. Plasma concentrations of penicillin in relation to the antibacterial effect. In: Davies DS, Prichard BNC, editors. Biological effects of drugs in relation to their Plasma concentration. Baltimore: University Park Press; 1973.p. 183-9.
5. Craig WA. Pharmacokinetic / pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1-12
6. McDonald PJ, Craig WA, Kunin CM. Persistent effects of antibiotics on *Staphylococcus aureus* after exposure for limited periods of time, J Infect Dis 1977;135:217-23
7. Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craig WA. Postantibiotic suppression of bacterial growth, Rev Infect Dis 1981;3:28-37
8. Craig WA, Gudmundsson S. Postantibiotic effect. In: Lorian V, editor Antibiotics in laboratory medicine. 4th edition, Baltimore: Williams &Wilkins; 1996 p.296-329
9. McDonald PJ, Wetherall BL, Pruul H. Postantibiotic leukocyte enhancement increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes. Rev Infect Dis 1981;3:38-44
10. Vogelman B, Gudmundsson S, Turnidge J, Leggett J, Craig WA. In vivo postantibiotic effect in a thigh Infection in neutropenic mice. J Infect Dis 1988;157:287-98
11. Geber AU, Craig WA, Brugger H-P, Feller C, Vastola AP Brandel J. Impact of dosing intervals on activity of gentamicin and ticarcillin against *Pseudomonas aeruginosa* in granulocytopenic mice. J Infect Dis 1983;147:910-7
12. Craig WA. Pharmacodynamics of antimicrobials: general concepts and application. In Nightingale CH, Murakawa T, Ambrose PG, editors. Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice. New York: Marcel Dekker; 2002,p.1-22
13. Ernst JD, et al: In vitro susceptibility testing and the outcome of treatment of infection. In Root RK, Sande MA (eds): New Dimensions in Antimicrobial Therapy. New York, Churchill Livingstone, 1984.
14. Van Etta LL, et al: Effect of the ratio of surface area to volume on the penetration of antibiotics into extravascular spaces in an in vitro model. J Infect Dis 146:423, 1982.
15. Gerding DN. et al: The penetration of antibiotics into peritoneal fluid. Bull N Y Acad Med 51:1016, 1975.
16. Nelson JD: Antibiotics in septic joint effusions. N Engl J Med 284:349,1971
17. Bush LM. et al: Antibiotic selection and pharmacokinetics in the critically ill. Crit Care Clin North Am 4:229, 1988
18. Craig WA, et al: Significance of serum protein and tissue binding of antimicrobial agents Annu Rev Med 27:287, 1976
19. Craig WA, et al: Changing concepts and new applications of antibiotic pharmacokinetics. Am J Med 77 (suppl 1B): 24, 1984,
20. Vogelman B, et al: The pharmacokinetics of the third generation cephalosporins in man: A review in Klasterski J (ed): Nosocomial Infections: Current Problems and Role of the New Cephalosporins: 1983 Update. Brussels, Imprimerie Europrint, 1983, p 53.
21. Barza M, et al: Seminars in Infectious Diseases, vol III. New York, Thieme-Stratton, 1980, p 193.
22. Kaiser A B, et al: Aminoglycoside therapy of gram-negative bacillary meningitis. N Engl J Med 293:1215, 1975.
23. Moellering RC Jr: Principles of anti-infective therapy In Mandell GI, Douglas RG Jr., Bennet JE (eds): Principles and practice of Infectious Diseases New York, Churchill Livingstone, 1980.
24. Matzke GR, et al: Drug administration in patients with renal insufficiency: minimizing renal and extrarenal toxicity. Drug safety 16:205, 1997.
25. Verbeck RK, et al: Effects of hepatic insufficiency on pharmacokinetics and drug dosing. Pharm World Sci 20:183, 1998.

## Consumo de antibacterianos en América Latina: la importancia de analizar sus causas e implicaciones\*

**Anahí Dreser<sup>1</sup>, Veronika J. Wirtz<sup>1</sup>, Yared Santa-Ana Téllez<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Salud Pública, México.

anahí.dreser@insp.mx



\*Basado en A. Dreser, V. Wirtz, Y. Santa-Ana. Consumo de antibióticos en Latinoamérica. Presentado en XV Congreso Panamericano de Infectología. Punta del Este, Uruguay, Abril 2011.

### Relevancia de los estudios sobre consumo de antibacterianos

Mejorar la prescripción médica de antibacterianos, fortalecer su adecuada dispensación, y fomentar la adherencia del paciente al tratamiento antibacteriano son considerados, en su conjunto, una prioridad de salud pública. Esto, debido a tres razones: el uso apropiado de los antibacterianos (AB) es central para garantizar el éxito de la terapia anti-infecciosa y disminuir el riesgo de reacciones medicamentosas adversas (RAM), mejorando así la calidad de la atención médica y la seguridad del paciente. Por otro lado, optimizar el uso de los AB es relevante para reducir los costos de atención en los servicios de salud y los gastos en que incurren las familias. Finalmente, mejorar el uso de los AB es fundamental para lograr contener la resistencia bacteriana y asegurar que estos recursos terapéuticos indispensables puedan seguir siendo útiles para las siguientes generaciones.

Reconociendo la relevancia del tema, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado

a los países miembro emprender acciones –de tipo educativo, regulatorio y de gestión– para mejorar el uso de los AB, las cuales están incluidas en la *Estrategia Global para Contener la Resistencia Antimicrobiana*, publicada en el 2001<sup>1,2</sup>. Una de estas acciones prioritarias es fortalecer la vigilancia del consumo de AB. La información sobre consumo de AB (tendencias totales sobre el tiempo y por sub-grupo terapéutico) es relevante para: Identificar problemas locales de uso de AB; proponer intervenciones y evaluarlas; así como para hacer análisis comparativos entre países (*benchmarking*) que ayude a identificar factores asociados a los diferentes niveles de consumo en cada país, y generar acción política sobre uso adecuado de AB, tal como la Unión Europea lo ha venido haciendo en los últimos años (European Surveillance on Antibiotic Consumption-ESAC<sup>3</sup>).

### Consumo de antibacterianos en América Latina

En los países Latinoamericanos, existen algunos problemas comunes relacionados con el uso de antibacterianos. En primer lugar, está la laxitud

regulatoria que permite la venta de AB sin receta médica en farmacias, las cuales a su vez son atendidas frecuentemente por personal no profesional y poco calificado para hacer recomendaciones sobre el uso adecuado de AB. Asimismo, prevalece la falta de información dirigida a la población sobre uso adecuado de AB, lo cual, en conjunto con la falta de cobertura universal de la seguridad social –que dificulta el acceso a medicamentos– y la regulación laxa de las farmacias, favorece las prácticas de automedicación. Finalmente, la escasa información independiente sobre uso de AB y sobre patrones de resistencia antibacteriana locales, conlleva a la prescripción médica injustificada, especialmente de AB de amplio espectro<sup>4-6</sup>.

En 1998, la Conferencia Panamericana de Resistencia Antimicrobiana<sup>7</sup> estableció prioridades para la región, entre las cuales se encontraba el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia de resistencia y de uso de AB. Desde entonces, varios trabajos han abordado el tema de consumo de AB intentando caracterizar mejor la situación en

América Latina<sup>8-10</sup>. En el año 2010, nuestro equipo de investigación publicó el estudio *Tendencias en el consumo de antibióticos en ocho países latinoamericanos entre 1997 y 2007*<sup>11</sup>. Para este estudio descriptivo se utilizó como unidad de medición la Dosis Diaria Definida por mil habitantes por día (DHD). Esta medición permite ajustar el volumen de consumo al tamaño de la población de cada país y así tener resultados comparables entre países.

A continuación se resumen y comentan algunos resultados generales de este estudio, para posteriormente enfocarnos en los casos de cuatro países y concluir con algunas reflexiones sobre las prioridades de investigación sobre consumo de antibacterianos en la región.

#### **Tendencias generales, 1997-2007**

Durante el periodo analizado, en la región hubo en promedio un aumento en el consumo de AB, el cual pasó de 10.92 a 11.99 DHD (+ 1.07 DHD, +10%) aunque con marcadas diferencias en las tendencias entre los países (**Tabla 1**).

Tabla 1. Consumo de antibacterianos en América Latina, 1997-2007

	Promedio 1997-2007 (DHD*)	Cambio porcentual entre 1997 y 2007
Argentina	13.12	16%
Brasil	6.09	7%
Chile	11.57	-11%
Colombia	9.63	-34%
México	14.48	-15%
Perú	9.53	70%
Uruguay	6.01	64%
Venezuela	12.41	41%
Promedio Latinoamericano	10.35	10%

\* Dosis Diaria Definida por mil habitantes por día

Por ejemplo: mientras en Brasil el consumo aumentó muy ligeramente (+ 0.50) y en Colombia disminuyó de forma marcada (-4.10) –teniendo ambos países el consumo más bajo de la región para el 2007– en Venezuela y en Perú hubo un aumento importante en el consumo (+4.81 y +5.58), de tal forma que junto con Argentina, estos tres países tuvieron para el 2007 el consumo más alto de la región. Para este mismo año, el contraste en los niveles de consumo es evidente: Argentina y Venezuela (16.64 y 15.99) duplicaban el consumo de Brasil y Colombia (7.01 y 8.07). Además, para este mismo año hay diferencias notables en los sub-grupos de AB más consumidos en cada país: si bien en todos los países dominaba el consumo de penicilinas, en Uruguay este grupo representaba más de tres cuartas partes del consumo total, mientras que en Colombia representa tan sólo la mitad, ya que proporcionalmente en este país es mayor el consumo de otros grupos como tetraciclinas y cefalosporinas. Durante el periodo 1997-2007, el consumo de quinolonas se incrementó en toda la región; pero mientras en Uruguay el consumo se duplicó, en Venezuela se triplicó, de tal manera que para el año 2007 la diferencia de consumo entre estos países fue de cinco veces.

Los resultados de este estudio descriptivo toman mayor relevancia cuando se vinculan con información sobre los factores que podrían explicar las tendencias por país a lo largo del tiempo y la alta variabilidad en el consumo entre países, así como las consecuencias de ello. Sin embargo esta no es una tarea sencilla. En primer lugar, porque los determinantes del uso de AB son múltiples y complejos, incluyendo factores contextuales (perfil socioeconómico y epidemiológico del país, desempeño de los sistemas de salud y políticas de medicamentos), así como factores a nivel organizacional e individual, incluyendo la educación y la interacción entre los diferentes actores (prescriptores, dispensadores y pacientes)<sup>12,13</sup>. Por otro lado, los esfuerzos para vincular las tendencias y patrones de consumo con sus consecuencias (en términos, por ejemplo, con tendencias de RAM, de gasto en medicamentos y de resistencia bacteriana) requieren de estudios cuidadosos que den certeza

sobre la asociación entre variables. Esto se dificulta en países en desarrollo como los de la región, debido a la disparidad entre los diversos sistemas de vigilancia que existe no sólo entre países, sino también al interior de los mismos<sup>14-16</sup>. Teniendo en cuenta estas limitaciones, a continuación se presentan brevemente los perfiles de consumo de cuatro países de Latinoamérica.

**México.** Este país tuvo hasta el año 2005 el nivel más alto de consumo de AB en la región, con un promedio de 14.78 DHD. Los AB ocupaban como grupo terapéutico el segundo lugar de ventas en farmacias (40% sin prescripción médica) y el primer lugar en reportes de RAM<sup>4</sup>. En cuanto a resistencia, las redes regionales de vigilancia estimaron que hasta ese mismo año en México la tasa de resistencia a penicilina de *S. pneumoniae* era de alrededor del 60%, porcentaje superior al de otros países de Latinoamérica<sup>17</sup>. En el periodo de 1997 al 2007, México presentó una ligera disminución en el consumo (-2.43 DHD; -15%), sin que haya claridad en los motivos que expliquen este cambio. Los sub-grupos que presentaron un mayor decremento fueron las tetraciclinas, sulfonamidas y aminoglucósidos, aunque también específicamente la eritromicina y la ampicilina mostraron decrementos muy marcados en su utilización. En contraste, hubo un importante aumento en el consumo de AB más nuevos y de amplio espectro, incluyendo todo el sub-grupo de las quinolonas (+0.78 DHD, +96.3%), y en el caso de los macrólidos, específicamente la azitromicina (+500%). Consecuentemente, resulta prioritario establecer el impacto producido por el incremento de la utilización de estos antibacterianos, tal como se ha empezado a reportar el incremento en la resistencia a fluorquinolonas<sup>18</sup>. Finalmente, la reciente regulación de venta de AB solamente con receta médica en farmacias (2010) y la subsecuente apertura de consultorios médicos dentro de las farmacias probablemente generará un cambio en las tendencias de consumo de estos medicamentos en el país<sup>19</sup> (**Figura 1**), que deben ser evaluadas.

## Figura 1. Cobertura de prensa de la regulación de venta de antibióticos sólo con receta médica en México, 2010



**Uruguay.** Si bien Uruguay muestra un consumo moderado de AB (con un promedio de 6.1 DHD) en comparación con otros países de la región, entre 1997 y el 2007 mostró una tendencia incremental (+3.48 DHD, + 64%). Esta tendencia presentó, sin embargo, durante los años 2000 a 2002 una meseta baja, la cual quizás podría relacionarse con la grave crisis económica en Argentina en el 2002, que en este último país se reflejó en un marcado descenso en el consumo de AB. Por otro lado, llama la atención que a partir del año 2002 hubo un aumento substancial en el consumo de ciertos AB, específicamente la amoxicilina (+275%) y la ciprofloxacina (+600%). No hay información disponible sobre factores que expliquen dichas tendencias en Uruguay (por ejemplo, esfuerzos de promoción de la industria, o bien con cambios en las

guías de tratamiento), ni sobre las implicaciones en cuanto al éxito y al costo de los tratamientos, o la resistencia a antibacterianos. Finalmente, es importante señalar que aunque en el año 2004 el Ministerio de Salud Pública comenzó a fiscalizar el cumplimiento de la venta de AB con receta en farmacias, en nuestro estudio no se aprecia un impacto de dicha fiscalización, aunque es necesario hacer estudios más detallados al respecto.

**Chile.** Los estudios de consumo de AB fueron fundamentales en Chile para impulsar políticas dirigidas a mejorar su utilización – concretamente la restricción de la venta de AB sólo con receta médica a partir de 1999– y evaluar el impacto de las mismas<sup>8</sup>. Si bien a corto plazo pudo observarse un decremento importante en el

consumo de total de AB en este país (-35%, de 14.42 DHD en 1998, a 9.31 en el 2002), después de tres años esta tendencia se revirtió, incrementándose el consumo 30%, de tal manera que en el 2007 volvió a un nivel cercano al previo a la regulación (12.54 DHD). Esta reversión del cambio inicial coincide con lo reportado por otros autores<sup>20</sup>. En ese sentido, resulta fundamental analizar los procesos de implementación de la regulación, con el fin de identificar los factores que expliquen la variación en el impacto de la misma a lo largo del tiempo, y generar evidencias útiles para otros países de la región. Además, es importante notar que el decremento inicial en el consumo fue principalmente a expensas de las penicilinas (usadas frecuentemente por automedicación), y que las tendencias crecientes en el consumo de otros sub-grupos (incluyendo las quinolonas o los nuevos macrólidos) permanecieron inalteradas.

**Venezuela.** Durante el periodo 1997 de 2007, Venezuela experimentó un incremento en el consumo de AB (+43.0%) particularmente a partir del 2002, de manera que al final del período tenía un consumo (15.99 DHD) que lo colocaba entre los más elevados de la región, solamente detrás de Argentina. Es importante mencionar que en Venezuela a partir del 2006 entró en vigor una regulación dirigida a hacer cumplir la venta de ciertos AB solamente con receta médica (incluyendo los sub-grupos quinolonas, macrólidos y cefalosporinas de 3ra generación). Sin embargo, contrario al caso de Chile, en el análisis no pudo observarse un decremento a corto plazo en el consumo de los AB regulados<sup>21</sup>; lo cual podría relacionarse con el hecho de que estos AB no eran comprados habitualmente por automedicación. De hecho, el consumo de quinolonas aumentó de forma constante entre 1997 y el 2007, casi triplicándose durante el periodo, (+1.86 DHD, +282%). Es necesario documentar con mayor profundidad la implementación e impacto de esta regulación, con el fin de generar lecciones útiles para otros países de la región que estén comenzando esfuerzos para regular la venta de AB con receta médica. Asimismo, sería muy relevante analizar el impacto del aumento del consumo de AB en Venezuela en

términos de tendencias de gasto, resistencia a antibacterianos y reportes de RAM.

### **Perspectivas a futuro: prioridades de investigación**

Diez años después de que la OMS lanzara la *Estrategia Global* se ha comprobado que si bien ha habido algunos esfuerzos importantes, no ha sido fácil traducir las recomendaciones en políticas concretas y en acciones de salud pública eficaces<sup>22</sup>.<sup>23</sup> En muchos países, el uso de los antibacterianos y la resistencia no han sido temas prioritarios en las agendas de gobierno. Algunas razones de ello son la complejidad para coordinar múltiples intervenciones y grupos de interés, las dificultades implícitas en los sistemas de salud fragmentados y sistemas regulatorios débiles; así como la falta de información --sobre uso de antibacterianos y resistencia bacteriana-- que permitan entender mejor las características del problema y la mejor forma de abordarlos<sup>23-25</sup>.

En abril del 2011, en el marco del Día Mundial de la Salud, la OMS lanzó un nuevo paquete de políticas para promover la acción sobre uso de AB y resistencia, con seis acciones prioritarias<sup>23</sup>. Entre ellas, se plantea la necesidad de analizar tendencias en el consumo de AB, así como caracterizar el uso adecuado e inadecuado de los mismos, a fin de evaluar las consecuencias para la salud pública, y diseñar intervenciones relevantes para cada país. En este sentido, los estudios sobre consumo de AB en América Latina constituyen un primer bosquejo que permite señalar las necesidades prioritarias de investigación en la región, específicamente: 1) promover la recolección y el acceso a datos que permitan monitorear el consumo de antibióticos, y caracterizar qué tan adecuado o inadecuado es dicho consumo, por ejemplo, el apego a las guías de tratamiento; 2) promover la recolección y acceso a datos sobre gasto en medicamentos, RAM y resistencia bacteriana, que permita su vinculación con información sobre consumo de AB; y 3) promover el análisis de políticas de salud orientadas al uso de AB, incluyendo sus procesos de desarrollo e implementación, así como la evaluación rigurosa del impacto de las mismas.

## REFERENCIAS:

1. WHO. Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries: a review, 2001. Geneva, World Health Organization.
2. WHO. Global strategy for containment of antimicrobial resistance, 2001. Geneva, World Health Organization.
3. En: <http://app.esac.ua.ac.be/public/>
4. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Salud Pública Mex, 2008; 50(4):480–7.
5. Guzman-Blanco M, Casellas JM, Sader HS. Dis Clin North Am, 2000; 14(1):67–8
6. Sosa A, Travers K. Physician Antibiotic Prescribing Practices and Knowledge in Seven Countries in Latin America and the Caribbean: PAHO/APUA Report, 2002. Boston, Alliance for the Prudent Use of Antibiotics.
7. PAHO. Prevention and control of antimicrobial resistance in the Americas, 1999. Washington, DC, Pan American Health Organization.
8. Bavestrello L, Cabello A, Casanova D. Rev Med Chil, 2002;130 (11):1265–72.
9. Levy G, Savio E, Castro J, Calmaggi A, Arzac M, Clara L; en Salvatierra-González R, Benguigui Y (eds). Antimicrobial resistance in the Americas: magnitude and containment of the problem, 2000. Washington, DC: PAHO. 235–9.
10. Castro JL, Levy-Hara G, Muñoz S, Castro da Silva M, Berríos ME, Montenegro A y cols. Rev Panam Infectol 2008;10 (1):S104-111.
11. Wirtz VJ, Dreser A, Gonzales R. Rev Panam Salud Publica, 2010;27(3):219–25.
12. Avorn J, Solomon DH. Ann Intern Med 2000;133: 128-135.
13. Radyowijati A, Haak H. Soc Sci Med 2003;57:733-744.
14. Istúriz RE, Carbon C. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000;21:394-397.
15. Vlieghe E, Bal AM, Gould IM. Surveillance of Antibiotic resistance in developing countries: Needs, constraints and realities; en Sosa A, Byarugaba DK, Amábile-Cuevas CF, Hsueh PR, Kariuki S, Okeke IN (eds). Antimicrobial Resistance in Developing Countries, 2010, New York, Springer. 463-475.
16. Miralles Ma. Strengthening health systems to improve access to antimicrobials and the containment of resistance; en Sosa A, Byarugaba DK, Amábile-Cuevas CF, Hsueh PR, Kariuki S, Okeke IN (eds). Antimicrobial Resistance in Developing Countries, 2010, New York, Springer. 385-402.
17. Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M, Corso A, Brandileone MC, Brandao AP y cols. Pediatr Infect Dis J 2009; 28 (9): e265-e270.
18. Amábile-Cuevas CF, Arredondo-García JL, Cruz A, Rosas I. J Appl Microbiol. 2010; 108(1):158–62.
19. Dreser A, Wirtz VJ, Vázquez-Velez E. Análisis de la implementación del acuerdo de venta de antibióticos con receta médica, México 2010. 14 Congreso de Investigación en Salud Pública, Cuernavaca (2011).
20. Bavestrello L, Cabello A. A 10 años de las medidas regulatorias aplicadas al consumo comunitario de antibióticos en Chile. XXVII Congreso Chileno de Infectología, Valdivia (2010).
21. Wirtz VJ, Santa-Ana Y, Dreser A, Gonzales R. Impacto de la regulación de venta de antibióticos con receta médica en Chile y Venezuela. 14 Congreso de Investigación en Salud Pública, Cuernavaca (2011).
22. Sosa A. Containment of antimicrobial resistance in developing countries and lessons learned; en Sosa A, Byarugaba DK, Amábile-Cuevas CF, Hsueh PR, Kariuki S, Okeke IN (eds). Antimicrobial Resistance in Developing Countries, 2010, New York, Springer. 447-462
23. Leung E, Weil DE, Raviglione M, Nakatani H. Bull World Health Organ 2011;89: 390–392
24. Dreser A, Corbett KK, Wirtz VJ, Anderson S. Inappropriate Antibiotic Use and the Health Policy Agenda in Mexico. 12th World Congress on Public Health, Istanbul (2009)
25. Simonsen GS, Tapsall JW, Allegranzi B, Talbot EA, Lazzari S. Bull World Health Organ 2004; 82(12): 928-34.

## Resistencia a antibacterianos en las UTI de Bolivia

**Juan Saavedra Quintanilla,<sup>1</sup> Roberto Mérida<sup>2</sup> y Sonia Ramírez Chirinos<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Hospital Caja Petrolera, Jefe del Servicio de Infectología, Carrera de Medicina de Universidad Gabriel René Moreno ( Santa Cruz de la Sierra), <sup>2</sup> Hospital San Juan de Dios, Jefe Servicio de Terapia Intensiva (Tarija) y <sup>3</sup> SEDES ( Santa Cruz de la Sierra).  
jsquinta@intramed.net.ar



### Introducción

La resistencia bacteriana hacia los antimicrobianos está reconocida como un problema de salud pública mundial. La Organización Mundial de la Salud expresa su gran preocupación y proclamó durante el Día Mundial de la Salud (7 de abril, 2011), que la resistencia bacteriana es uno de sus principales objetivos de trabajo.<sup>1</sup>

En estudios de vigilancia, se ha comprobado que aproximadamente el 50% de los pacientes internados en Unidades de Terapia Intensiva sufren de enfermedades infecciosas y que tienen el doble de riesgo de morir en comparación con los pacientes no infectados.<sup>2</sup>

En Estados Unidos, *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente es responsable de más muertes (19000 por año) que cuatro entidades combinadas: enfisema, HIV-SIDA, enfermedad de Parkinson y homicidios.<sup>3</sup>

El estudio de costos hospitalarios demuestra que las infecciones por bacterias resistentes a los antimicrobianos representan un gasto anual de 21 a 34 billones de dólares y una estancia hospitalaria en exceso de 8 millones adicionales de días de internación.<sup>4</sup>

A pesar del aumento de la resistencia bacteriana, las industrias farmacéuticas no han lanzado al mercado nuevos antibióticos, por esta razón, el IDSA ( Infectious Diseases Society of America) en el año 2010 presentó la iniciativa de “10 x 20”, es decir, que convoca a las empresas farmacéuticas y organismos regulatorios para que hasta el año 2020

ingresen al mercado 10 nuevos antibióticos. Esta iniciativa está apoyada por la Asociación Americana de Medicina, Academia Americana de Pediatría<sup>5</sup> y el Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS) de los Estados Unidos.<sup>6</sup>

### Objetivo

La vigilancia epidemiológica permite conocer los patrones de resistencia bacteriana y su tendencia en el tiempo; es de gran ayuda para la toma de decisiones en los establecimientos de salud.<sup>7</sup>

Con la finalidad de conocer la resistencia bacteriana en las Unidades de Terapia Intensiva en Bolivia se presenta este trabajo.

### Pacientes y Métodos

Se revisaron los informes de antibiograma emitidos por los laboratorios de Bacteriología de las infecciones en Terapia Intensiva de 5 hospitales del país, correspondientes a los meses de enero a diciembre del 2010.

Se realizó la vigilancia del grupo de bacterias denominado ESKAPE (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Enterobacter* spp.), grupo de patógenos que actualmente son las causas más importantes de resistencia bacteriana y con gran potencial de diseminación intrahospitalaria y hacia la comunidad.<sup>8</sup>

Los laboratorios procesaron las muestras bacteriológicas y emitieron los informes de

antibiograma según el método de Difusión de Discos midiendo el diámetro de halos de inhibición en Agar Muller Hinton según las sugerencias de la CLSI (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio de USA) correspondientes al documento M100-S19 (Lineamientos para realizar las pruebas de

sensibilidad hacia los antimicrobianos . Décimo noveno documento informativo).

Cabe aclarar que la tecnología para medir la CIM (mínima concentración inhibitoria) no está plenamente desarrollada en el país.

## Resultados:

### Bacterias gram positivas

#### *Staphylococcus aureus*

Tabla 1. Tasa de Resistencia de *S. aureus*

<i>S aureus</i>	Tasas de Resistencia							
Aislamientos	OXA	VAN	ERY	TET	CHL	CIP	GM	CLI
123	38	0	59	32	30	43	54	30

Oxa:oxacilina; VAN:vancomicina; ERY:eritromicina;TET: tetraciclina;CHL:cloranfenicol; CIP:ciprofloxacina; GM:gentamicina; CLI:clindamicina

**No se encontró ningún aislamiento resistente a Vancomicina y la tasa de infecciones por MRSA fue de 38%.**

#### *Enterococcus spp*

Tabla 2. Tasa de Resistencia de *Enterococcus spp.*

<i>Enterococcus</i>	Tasas de Resistencia					
Aislamientos	AMP	VAN	CIP	TET	CHL	GM
31	16	0	10	13	39	6

**Los laboratorios no informan las especies de *Enterococcus*. No se reportó ningún caso de *Enterococcus* resistente a Vancomicina.**

### Bacilos gram negativos

#### *Escherichia coli*

Tabla 3. Tasa de Resistencia de *E. coli*

<i>E coli</i>	Tasas de Resistencia							
Aislamientos	AMP	NAL	NIT	NOR	SXT	CTX	GM	CEP
466	68	80	44	72	79	80	67	65

AMP: ampicilina; NAL: nalidixico; NIT:nitrofurantoína; NOR:norfloxacina; SXT:trimetoprima-sulfametoxazol;CTX:cefotaxima; CEP:cefalotina

**No se realizaron pruebas para detección y confirmación de BLEE. Es llamativa la alta tasa de resistencia a Quinolonas y Cotrimoxazol.**

**Enterobacter spp.**Tabla 4. Tasa de Resistencia de *Enterobacter* spp.

<i>Enterobacter</i>	Tasas de Resistencia							
Aislamientos	CTX	CAZ	IPM	GM	CHL	CIP	SAM	AMK
139	42	32	22	22	24	24	31	22

CAZ: ceftazidima; IPM: imipenem; SAM: amoxicilina-sulbactam; AMK: amikacina

El perfil muestra la producción de carbapenemasas en un 22 % (KPC y/o Metallo-beta lactamasas) y de beta lactamasas del tipo BLEE y/o Amp-C.

**Klebsiella pneumoniae**Tabla 5. Tasa de Resistencia de *Klebsiella pneumoniae*

<i>K.pneumoniae</i>	Tasas de Resistencia							
Aislamientos	CTX	CAZ	IPM	GM	CHL	CIP	SAM	AMK
193	40	23	15	37	19	27	31	20

El fenotipo es compatible con la presencia de Carbapenemasas (KPC y/o Metallo beta lactamasas).

**Pseudomonas aeruginosa**Tabla 6. Tasa de Resistencia de *P.aeruginosa*

<i>P.aeruginosa</i>	Tasas de Resistencia							
Aislamientos	CAZ	FEP	GM	CIP	IPM	AZT	MEM	AMK
185	35	41	31	27	6	20	16	2

FEP: cefepima; AZT: aztreonam; MEM: meropenem

El patrón del antibiograma sugiere la presencia de carbapenemasas (KPC y/o Metallo beta lactamasas), Amp-C completamente desreprimida, mecanismos de impermeabilidad (déficit de OprD) y activación de bombas de eflujo, principalmente Mex EF-OprN y alteración de PBP4.

**Acinetobacter baumannii**Tabla 7. Tasa de Resistencia de *Acinetobacter baumannii*

<i>A.baumannii</i>	Tasas de Resistencia								
Aislamientos	CAZ	FEP	GM	CIP	IPM	SAM	MEM	SXT	AKN
49	57	43	76	59	31	59	43	59	29

Esta especie muestra el fenotipo con la mayor producción de carbapenemasa (probablemente tipo OXA) y resistencia a más de 3 grupos de antimicrobianos, configurando la presencia de especies MDR y XDR.

**Conclusiones:**

Bolivia, al igual que los países en vías de desarrollo, enfrenta una tasa creciente de infecciones por bacterias resistentes.

Se requiere fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica así como los programas de uso

racional de antimicrobianos, es necesario implementar la tecnología suficiente para conocer la etiología de las infecciones a nivel de especie, conocer su CIM y los mecanismos de resistencia.

## REFERENCIAS:

1. Walker B, Barrett S, Polasky S, et al. Environment. Looming globalscale failures and missing institutions. *Science* 2009; 325:1345–6.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323–9.
3. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillinresistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298:1763–71
4. Filice GA, Nyman JA, Lexau C, et al. Excess costs and utilization associated with methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:365–73.
5. Infectious Diseases Society of America. The 10 x '20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1081–83.
6. Organizations Endorsing IDSA's 10 x '20 initiative as of January 26, 2011. Available at: <http://www.idsociety.org/10x20endorsers.htm>. Accessed 24 May 2011.
7. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the preventions of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:275–91.
8. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008; 197:1079–81.

**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](mailto:lagacetainfomicro@yahoo.com.ar) indicando sus datos personales completos.

**“Persistencia: un mecanismo para evadir la acción en antibacterianos (ATB) que puede llevar a innovaciones en los métodos terapéuticos de infecciones”**

*Lewis K.*

*Nature Medicine*, 2011; 17:651

Kim Lewis, investigador de la Northeastern University de Boston, investigando fracasos en el uso de ATB en pacientes con infecciones debidas a fibrosis quística, encontró pruebas evidentes que el problema no reside en “resistencia” sino en “persistencia”.

Se denomina persistidores (“persisters”) a bacterias que aún siendo sensibles *in vitro* a diferentes ATB

(Ej: aminoglucósidos) no son eliminados sino que subsisten en el foco infeccioso.

Estas bacterias que han sido denominadas “durmientes”, se encuentra en un ambiente donde no pueden ser alcanzadas por el ATB (Ej: capa de alginato, biopelículas, etc).

El problema, según Lewis, es que la condición de durmientes se debe a múltiples mecanismos en su expresión “Esta Hydra tiene muchas cabezas”. De

tal modo los clásicos ATB orientados a una única diana no tienen efecto.

El equipo de Northeastern está buscando actualmente estrategias alternativas para lograr medicamentos que impidan la formación de biopelículas u otros medios de ocultamientos. La idea es buscar como lograr la internalización de ATB.

Un grupo de investigadores de la Boston University School of Medicine comprobaron que, el añadir azúcar a los ATB, se logra que las bacterias persistentes pasen a un estado metabólico más activo rindiéndolas sensibles a los ATB. Collins y

col (Nature. 2011; 473 216-220) de esa Universidad, demostraron que los azúcares rinden a aislados de *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* rodeados de biopelículas más vulnerables a los aminoglucósidos y además los azúcares provocaron una reducción del 90% de la cuenta bacteriana en ratones con infecciones asociadas a catéteres.

El camino es promisorio.

**José María Casellas**

## Implicancias clínicas del “sinergismo” entre betalactámicos y aminoglucósidos

*Marcus R., Mical P., Elphick H. y Leibovici L.*

Intern. J. Antimicrob. Ag. 2011; 37:491-503

Lugar de trabajo: Hospital y Facultad de Medicina Sackler. Tel Aviv, Israel.

Los autores comentan que las combinaciones de betalactámicos (BL) y aminoglucósidos (AG) se emplean con frecuencia, a pesar de la falta de evidencias de que exista un beneficio clínico en la asociación.

En este estudio, todos ensayos azarizados y controlados (EAC) en los que se evaluó la posible evidencia de sinergismo comparando un BL con el mismo BL asociado a un AG. Fueron evaluados todos los estudios sobre el tema publicados en cualquier idioma, evadiendo la mala costumbre de reducirse a los trabajos en idioma inglés.

Los primeros resultados evaluados fueron todas las causas de mortalidad y/o fallas clínicas, independientemente de las modificaciones en el uso de los antibacterianos. El riesgo de bias estadístico fue evaluado por dos revisores independientes. Cincuenta y dos EACs fueron identificados entre pacientes con neutropenia febril, neumonía, SIA,

bacteremia, endocarditis y fibrosis quística. Todas las causas de mortalidad fueron similares comparando monoterapia vs combinación. (RR=0.96.9%, CI 0.78-1.18) evaluados 3756 episodios. Tampoco las fallas clínicas, independientemente del antibacteriano considerado, fueron significativamente diferentes evaluando 2500 episodios. No hubo diferencias en superinfecciones bacterianas o fúngicas ni en selección de aislados resistentes. Sin embargo, la terapia combinada de BL+AG resultó en una mayor incidencia de eventos adversos, principalmente nefrotoxicidad. Los autores concluyen que la clásica asociación BL+AG comparada con un BL sólo no conduce a ningún beneficio.

**José María Casellas**

## “Teléfonos celulares en el hospital”

*Brady R.R., Hunt A.C., Visvanathan A. y cols.*

*Clin Microbiol Inf, 2011; 17:830-835*

**Lugar de trabajo: Universidad de Edimburgo (UK)**

Los teléfonos celulares de los trabajadores de la salud constituyen un reservorio de bacterias responsables de infecciones hospitalarias. El Servicio Nacional de Salud del Reino Unido ha promovido limitaciones al uso de estos aparatos en hospitales; a pesar de ello, su empleo es frecuente no sólo por el personal de salud sino también por los propios pacientes internados.

Los autores encomendaron a 102 pacientes internados que completaran un cuestionario detallando sus impresiones referentes a la utilización de celulares y que proporcionaran sus celulares para que se practicara sobre los mismos un estudio de contaminación microbiana. Al mismo tiempo, estos pacientes permitieron que se les tomara muestras de sus fosas nasales para estudio microbiológico. Resultados: el 92.4% de los pacientes declararon que no sólo usaban sus celulares personalmente sino que los compartían con otros internados y consideraban vital su empleo. El uso resultó más frecuente en los pacientes jóvenes que los de mayor edad ( $p < 0.01$ ). No hubo diferencias entre los géneros. El 84.3% de los celulares tenían importante colonización microbiana, como era de esperar, la mayoría con estafilococos tanto meticilino sensibles como resistentes. Los aislados de otras especies no fueron significativos, pero el 11.8% de los aislados estuvieron

relacionados con la infección hospitalaria de los pacientes.

Conclusiones: el uso de celulares en el hospital es popular y común. Sin pretensión de impedir su uso, los autores recomiendan que se eduque a los pacientes sobre los problemas de contaminación que pueden derivarse de su uso, seguridad en el recargado de baterías, necesidad de desinfección, higiene de manos y evitar compartir los equipos celulares.

### Comentario:

El artículo pone énfasis en el uso correcto de los celulares por los pacientes. No menciona que estos mismos problemas existen en relación a médicos, residentes, enfermeros y demás personal de la salud, que pasan de manipular a un paciente, aún con guantes y toman el celular que los reclama, sin precauciones. Ello es aún peor con un teléfono fijo que frecuentemente es único en una sala de pacientes críticos y todos comparten.

***Jorge O. Calabrese, José María Casellas***

## NOTAS DEL DIRECTOR

### Nuevos comentarios sobre antibacterianos

José María Casellas

jmcasellassr@yahoo.com.ar

Algunos puntos salientes de la Encuesta N° 18 de la Asociación Panamericana de Infectología.

- La mayoría de los países de Latinoamérica (AL) no tienen datos sobre la incidencia de infecciones por *Clostridium difficile*.
- Las BLEE predominantes en AL son CTX-M derivadas en 11/14 respuestas que indican conocer el tipo de BLEE.
- Los porcentajes de resistencia a C3G en aislados de *Klebsiella* spp en AL fueron (entre 16 países) 70% (5); 40% (6); 40% (3); 30% (1); 20%(1).
- Los porcentajes de resistencia a carbapenemes en aislados de *Klebsiella* spp fueron sobre 16 respuestas 20% (5); 10% (11).
- La resistencia a ampicilina (amoxicilina) – sulbactam en *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* fue sobre 15 respuestas de 80-90% (3); 70-80% (5); 50-60% (6); 30-40% (1).
- La resistencia a ciprofloxacina en aislados de *E. coli* recuperados de infecciones urinarias de la comunidad se incrementó en AL. Sobre 13 respuestas la resistencia fue  $\geq$  40% (3); 20-30% (9); 10% (1). La resistencia en IU hospitalaria fue sobre 14 respuestas 60-70% (1); 50-60% (1); 40-50% (3); 30-40% (8); 20-30% (1).

#### Comentarios:

- Es lamentable que no se vigile asiduamente la incidencia de infecciones por *Clostridium difficile* en un continente

donde un problema es el sobreuso de ATB. Las razones que se invocan están generalmente relacionados a la imposibilidad económica de acceder a métodos directos o indirectos de investigación de *C. difficile*.

- *Klebsiella* spp es sin duda un patógeno hospitalario de creciente incidencia y resistencia debidos a BLEE y carbapenemasas (ej Kpc) por lo que C3G debe restringirse al máximo y no debería emplearse como tratamiento empírico.
- Igualmente los carbapenemes no son los ATB absolutamente seguros en los que confiábamos y su uso debería ser utilizado solamente en casos necesarios y valorar si es prudente su empleo empírico (los resultados de la Encuesta N° 19 de 2010-2011 de API que está en marcha demuestran un aumento notable de la resistencia)
- Evidentemente el uso empírico de ampicilina-sulbactam no puede sostenerse ante la amenaza de infecciones por *Acinetobacter baumannii calcoaceticus* complex. El problema es la baja concentración de sulbactam que actúa inherentemente sobre las PBP de *Acinetobacter* spp y donde las aminopenicilinas no juegan rol alguno. Algunas industrias (Bagó, Argentina) tienen disponible sulbactam sóla para incrementar la dosis de esta droga o producir combinaciones de sulbactam con otros

consortes como carbapenemes. El tema está en estudio.

- Parece innecesario insistir en las recomendaciones de obviar el uso empírico de fluoroquilonas en IU de la comunidad no sólo en humanos sino en las de caninos o felinos o para engorde de animales de

consumo. En el caso de IU en humanos hay numerosas alternativas que no provocan selección de resistencia (nitrofuranos, fosfomicina cálcica en IU bajas o cefixima y/o aminoglucósidos en IU altas)

## ¿Nuevos antibacterianos?

Entre la “Big Pharma”, un laboratorio europeo escuchó el pedido de investigación de nuevos antibacterianos (ATB).

La empresa francesa Sanofi en colaboración con Rib-X Pharmaceuticals ha comprometido su colaboración para investigar nuevos tipos de ATB. Ambos laboratorios pretenden producir tratamientos para infecciones debidas a bacterias multi-resistentes que se consideran responsables de por lo menos 25000 muertes de pacientes en la Unión Europea anualmente.

Elias Zerhouni, responsable de la investigación y desarrollo internacional de Sanofi expresó “la necesidad clínica de nuevos ATB está alcanzando un nivel crítico y la proyección de ATB en estudio no ha dado resultados, está en quiebra”. Por ello cada vez un número mayor de industrias de la “Big Pharma” están investigando otras metodologías para enfrentar la infección bacteriana.

El programa de desarrollo de Rib-X está enfocado en drogas para el tratamiento tanto de bacterias

multi-resistentes gram-positivas como gram-negativas. La empresa está considerando y estudiando a fondo los ribosomas bacterianos con la intención de crear una clase completamente diferente de ATB y ya ha obtenido con este criterio una serie de nuevas familias de compuestos que ya han demostrado eficacia en dosis clínicas diarias de baja concentración en modelos murinos en estudios fase 1.

El programa denominado RX-04 está en marcha.

Publicado en InPharm

<http://www.inpharm.com/news/161747/sanofi-rib-x-pharmaceuticals-antibiotics-research>

### **Comentario:**

Es loable el ejemplo precedente, será de esperar que la “Big Pharma” de EUA que tan buenos fármacos nos ha brindado, siga el ejemplo europeo. ¡Necesitamos nuevos ATB!

## PRÓXIMOS CONGRESOS

### AGOSTO

24-27 de Agosto 2011

#### III Congreso Nacional de Sida

San Juan, Argentina

[www.congresosida.com.ar](http://www.congresosida.com.ar)

24-28 de Agosto 2011

#### XVII Infecto 2011

Brasilia- DF, Brasil

[www.infecto2011.com.br](http://www.infecto2011.com.br)

### SETIEMBRE

8-11 de Setiembre 2011

#### XII Congreso Peruano de Enfermedades Infecciosas y Tropicales

Lima, Perú

[www.rosmarasociados.com](http://www.rosmarasociados.com)     [rosmarasoc@terra.com.pe](mailto:rosmarasoc@terra.com.pe)

8-11 de Setiembre 2011

ASM-ESCMID Conference on Methicillin-resistant *Staphylococci* in animals: Veterinary and public Health Implications.

Washington DC

[conferences@mail.asm.org](mailto:conferences@mail.asm.org)

17-20 de Setiembre 2011

#### 51<sup>st</sup> ICAAC

Chicago, U.S.A.

[www.asm.org](http://www.asm.org)

21-23 de Setiembre 2011

#### Brucellosis 2011

UCA, San Agustín Room. Bs As.

[www.aam.org.ar/brucellosis2011](http://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](http://www.aam.org.ar)

### NOVIEMBRE

16-19 de noviembre 2011

#### 7<sup>th</sup> World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID)

Melbourne, Australia

[www.kenes.com](http://www.kenes.com)

¡Tomar nota!

**Abril 2013**

#### XVI Congreso Panamericano de Infectología.

Santiago, Chile

[www.apinfectologia.org](http://www.apinfectologia.org)



# Organización Panamericana de la Salud



*Oficina Regional de la*  
**Organización Mundial de la Salud**