

Actualizaciones

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Actualizaciones tienen una extensión promedio de dos páginas.

1 - Impacto de las Infecciones Respiratorias Virales sobre la Fibrosis Quística

Wat D

University of Wales College of Medicine, Cardiff, Reino Unido

[Impact of Respiratory Viral Infections on Cystic Fibrosis]

Postgraduate Medical Journal 79(930):201-203, 2003

Las infecciones virales en la fibrosis quística pueden facilitar la colonización por Pseudomonas aeruginosa y provocar la progresión de la enfermedad pulmonar.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica, autosómica, recesiva, con una prevalencia de 1 en 2500, que puede afectar los sistemas respiratorio, gastrointestinal, genitourinario, el hígado y el riñón. El defecto genético se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 y su producto es una proteína de 1480 aminoácidos, el regulador de conductancia transmembrana de la FQ, que normalmente regula y participa en el transporte de electrolitos a través de las membranas celulares epiteliales y posiblemente las intracelulares. Se han identificado casi mil mutaciones para este gen. La más común mundialmente (aproximadamente el 80% de la población blanca) se encuentra en la posición delta F508 en el cromosoma 7.

La identificación de esta mutación permite el consejo genético prenatal.

La expectativa de vida para estos pacientes se ha incrementado marcadamente en los últimos 40 años, desde una mediana de 2 años a una supervivencia mediana proyectada de más de 40 años. Esta mejora se debe fundamentalmente a los avances en el tratamiento (optimización del estado nutricional, fisioterapia respiratoria y atención en centros especializados). Sin embargo, a pesar de esto, la enfermedad obstructiva pulmonar progresiva continúa como la principal causa de muerte en los niños con FQ. Una vez que se establece la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en las vías aéreas, se observa un deterioro paulatino en la función pulmonar, aun con una terapia antibiótica adecuada. Hay poca información acerca de cómo comienza la colonización por este patógeno y qué cofactores pueden precipitar su adherencia al epitelio respiratorio. Se ha sugerido que el daño producido por las infecciones virales puede influir en la colonización y la progresión de la enfermedad pulmonar. De este modo, la prevención y la comprensión de las infecciones respiratorias virales en la FQ podrían retrasar la aparición del deterioro pulmonar y reducir el riesgo de colonización por *P. aeruginosa*. En esta reseña, el autor analiza el papel de los virus en la FQ, los métodos para su detección, la interacción con las bacterias y su tratamiento.

Virus en la fibrosis quística

Pocos estudios prospectivos han comunicado la relación entre los virus respiratorios y la FQ. Algunos sugirieron que el 40% de las exacerbaciones pulmonares agudas en esta patología están asociadas con los virus respiratorios, los cuales llevan a anomalías en la función pulmonar y progresión de la enfermedad. Otros demostraron que los síntomas respiratorios habían sido causados por virus en el 52% de los lactantes internados con FQ; el 35% de los cuales presentaron colonización por *P. aeruginosa* durante el seguimiento versus el 6% de los que no habían sido hospitalizados. De este modo, las infecciones respiratorias virales se asociaron con cambios inflamatorios en la vía aérea y el ingreso hospitalario se relacionó con la adquisición temprana de *P. aeruginosa*.

Métodos de detección viral

Los métodos convencionales de detección viral, como serología, inmunofluorescencia y cultivo, tienen poca sensibilidad. Tanto rinovirus como coronavirus producen el 75% de las infecciones respiratorias altas y, debido a que hay más de 100 serotipos de rinovirus, el diagnóstico por tales medios se torna dificultoso. Además, su implementación requiere tiempo (hasta una semana para los cultivos). Las técnicas de biología molecular como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) son 5 veces más sensibles que las de cultivos tisulares y son más rápidas (horas o días). También proporcionan medidas cuantitativas para la carga viral y son particularmente

útiles en el caso de los rinovirus, ya que los cultivos son complejos debido a la gran cantidad de serotipos.

Interacción entre bacterias y virus respiratorios

Diversos estudios han sugerido que las infecciones respiratorias virales pueden predisponer a la colonización y sobreinfección bacterianas. Algunos autores demostraron que 10 de 12 niños con FQ y cultivos de esputo positivos para bacterias presentaban también virus en especímenes nasofaríngeos detectados por PCR. Sin embargo, la relación exacta entre ambos patógenos en la FQ no queda clara. Algunos sugirieron que las infecciones respiratorias pulmonares causan daños en el epitelio respiratorio, lo cual incrementa la adherencia de las células faríngeas a patógenos bacterianos como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Cuando se examinaron los lavados broncoalveolares de los pacientes con FQ con evidencia clara de infección viral se encontró un aumento en los niveles de interleuquina 8 y actividad de elastasa comparados con los controles; esta última, asociada con un incremento en la adherencia a las células traqueales. En un trabajo con 75 pacientes con FQ con una edad media de 15 años se halló que el 93% de aquellos con seroconversión serológica para virus tenían un incremento 3 veces mayor en las unidades formadoras de colonias por milímetro de esputo, 78% de los cuales evidenciaban deterioro pulmonar. Por lo cual existiría sinergia microbiana entre la flora bacteriana del esputo y la infección por virus respiratorios.

Tratamiento de las infecciones respiratorias virales

El éxito de la vacunación se ve limitado por la variación entre los principales serotipos virales causantes de enfermedad. Hay 102 serotipos de rinovirus y todavía no se ha introducido una vacuna efectiva. El virus influenza exhibe una gran capacidad de cambios antigénicos. Con respecto al virus sincicial respiratorio (VSR), los trabajos recientes se han enfocado en la profilaxis por medio de anticuerpos monoclonales como el palivizumab, ya que las vacunas no han producido resultados. Sin embargo, requiere la administración mensual durante la estación en que predomina este virus y están bajo investigación sus probables beneficios en los sujetos con FQ. En el hombre, la infección por el VSR produce síntomas respiratorios leves y en general es autolimitada, pero la inmunidad que provoca es de corta duración y las infecciones con cepas serológicamente similares son frecuentes a lo largo de la vida. La vacuna anti VSR podría inducir una inmunidad prolongada y ofrecer protección durante la estación invernal.

El otro enfoque para hacer frente a las infecciones virales se basa en la utilización de drogas antivirales específicas, lo que requiere un diagnóstico adecuado, para lo cual son útiles los métodos rápidos de detección molecular. Existen agentes antivirales específicos para virus influenza, como la amantadina, y más recientemente los inhibidores de la neuraminidasa tales como zanamivir y oseltamivir. Sin embargo, su uso se restringe a los adultos. La ribavirina está autorizada para ser empleada en los primeros 3 días para los lactantes y niños hospitalizados por bronquiolitis por VSR. Esta

droga es un análogo de nucleótidos activa contra VSR *in vitro*, pero que es cara y sus beneficios clínicos no han sido probados. El picovir es un inhibidor que se liga a la cápside y bloquea la unión de los rinovirus a las células receptoras del huésped. Es muy potente pero su utilidad se ve limitada por la especificidad de serotipos y la rápida emergencia de resistencia.

Conclusión

Los virus respiratorios se han implicado en las exacerbaciones pulmonares de la FQ y pueden causar daño pulmonar en este tipo de pacientes. Sin embargo, hasta la fecha no se han dilucidado los mecanismos y se requieren más evaluaciones para aclarar su papel en la FQ. El impacto potencial de los virus sobre las exacerbaciones de esta patología requiere la utilización de métodos de pesquisa virales de rutina durante las mismas. Esto incluye la obtención de especímenes del tracto respiratorio y la utilización de técnicas de biología molecular para arribar a un diagnóstico rápido. El paciente debe ser aislado y evitar el empleo innecesario de antimicrobianos. Si los virus respiratorios producen obstrucción reactiva de la vía aérea, la práctica habitual de prescribir broncodilatadores podría ser la apropiada. En cambio, si el mecanismo principal de la lesión inducida por el virus es mediante la interacción sinérgica con las bacterias, lo adecuado sería continuar con el empleo de antimicrobianos. El papel de la terapia antiviral requiere mayores evaluaciones en estudios controlados aleatorizados, bien diseñados.

Por su parte, el desarrollo de vacunas necesita una mejor comprensión de la respuesta inmune viral, lo que permitirá la elaboración de vacunas polivalentes seguras que ofrezcan protección contra un amplio espectro de virus respiratorios. Los patógenos bacterianos son aún la causa principal de las exacerbaciones pulmonares en la FQ, y el empleo de terapia antimicrobiana agresiva es una de las razones del marcado incremento en la expectativa de vida en las últimas décadas. Es más, algunos grupos han propiciado la utilización de antibióticos preventivos, aunque estudios recientes sugieren que el tratamiento profiláctico continuo con drogas antiestafilocócicas puede aumentar el riesgo de colonización temprana con pseudomonas. La terapia génica está todavía en investigación, especialmente para determinar su validación y especificidad; mientras tanto, la comprensión de los mecanismos moleculares de los virus para producir las exacerbaciones respiratorias puede permitir la aparición de nuevos tratamientos. Al mismo tiempo, es importante tener en cuenta los resultados desalentadores ocasionados por los antivirales. De este modo, las nuevas estrategias terapéuticas pueden ayudar a prolongar la vida de los pacientes con FQ y mejorar su calidad.

2 - Prevención y Tratamiento de Infecciones Urinarias en Pacientes con Lesiones Medulares

García Leoni ME y Esclarín de Ruz A

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Departamento de Rehabilitación, Hospital Nacional de Paraplégicos, Toledo, España

[Management of Urinary Tract Infection in Patients with Spinal Cord Injuries]

Clinical Microbiology and Infection 9(8):780-785, 2003

La elección del método apropiado para el vaciamiento vesical en pacientes con lesiones medulares disminuye la incidencia de infecciones urinarias.

Introducción

La incidencia de las lesiones en médula espinal (LME) muestra tendencia creciente, que varía entre países según las causas, metodología de estudio y fuentes de información. La bibliografía internacional revela cifras que oscilan entre 9 y 53 casos por millón de habitantes por año. Los individuos con LME experimentan, por otra parte, mayor riesgo de infecciones urinarias (IU), una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Las IU representan el 40% de las infecciones intrahospitalarias, la mayoría de ellas asociadas con el empleo de sondas, que producen bacteriemia en el 2% al 4% de los casos. La micción incompleta, la presión intravesical elevada y el empleo de sondas incrementan el riesgo de IU sintomática en los pacientes con vejiga neurogénica. Además, la

terapia antibiótica frecuente eleva el riesgo de infección por patógenos resistentes. La IU interfiere con el proceso de rehabilitación y puede inducir complicaciones urológicas secundarias. La conducta terapéutica varía debido a que los individuos con LME presentan distintos patrones de vejigas neurogénicas de acuerdo con el nivel anatómico de la lesión medular. En la presente exposición los autores analizan el tratamiento actual de las IU en estos pacientes.

Métodos de vaciamiento vesical

La función vesical varía de acuerdo con la localización de la lesión. Por lo tanto, es fundamental la definición del compromiso medular para apreciar la disfunción y diseñar la estrategia terapéutica apropiada en el largo plazo. La conducta adecuada inmediatamente después de la LME es particularmente importante. La preservación de la función renal constituye el objetivo principal, y la elección del método de vaciamiento vesical es fundamental para la reducción de la incidencia de IU. Las sondas uretrales permanentes (SUP) son utilizadas en casi todos los casos durante el período de shock medular, y el 15% las continúan utilizando durante los 5 años siguientes. Entre las 6 y 12 semanas posteriores a la producción de la lesión, generalmente los pacientes son sometidos a evaluación urodinámica completa. El sondaje intermitente (SI), inserción y remoción de una sonda estéril varias veces en el día, es el método de elección para el vaciamiento vesical. En la fase de rehabilitación, el SI disminuye la tasa de IU. La mayoría utiliza posteriormente colector externo. El vaciamiento involuntario, inducido o espontáneo, es otro método utilizado por estos pacientes. Los individuos con lesiones suprasacras con frecuencia experimentan hiperreflexia del detrusor y disinergia del esfínter del detrusor que producen presiones de vaciamiento elevadas. Los pacientes pueden recurrir a las maniobras de Credé, Valsalva o ambas para vaciar la vejiga. Cualquiera de los métodos descritos puede combinarse con drogas que actúen sobre la función de la uretra y la vejiga. Queda claro que los procedimientos más invasivos incrementan el riesgo de IU.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de IU posteriores a LME están divididos en categorías relacionadas con la función y anatomía del tracto urinario o con las características sociológicas y demográficas. Los factores estructurales y fisiológicos comprenden la disinergia del esfínter del detrusor, presión elevada de vaciamiento, volúmenes posmiccionales importantes y reflujo vesicouretral. Por otra parte, el mayor grado de dependencia del paciente, la imposibilidad de adaptación a la discapacidad y la higiene deficiente también incrementan el riesgo de infecciones urinarias. El empleo de SUP es el factor de riesgo más importante; la prevalencia de bacteriuria asciende al 100% al cuarto día con sonda permanente y sistemas de sondaje abierto. Los autores observaron que en sujetos con sonda permanente, la incidencia de bacteriemia es de 5/100 persona días y la incidencia de IU de 2.72/100 persona días. El SI y los colectores externos reducen la incidencia de IU a 0.41 y 0.36 episodios/100 persona días, respectivamente.

Criterios diagnósticos de bacteriuria

La bacteriuria asociada con el empleo de sondas es la fuente más común de bacteriemia por gérmenes gramnegativos en pacientes internados. El criterio

tradicional de bacteriuria de >105 UFC/ml tiene una sensibilidad inaceptable para el diagnóstico clínico en individuos con LME. En estos casos los criterios de bacteriuria significativa comprenden >102 UFC/ml en las muestras de sujetos tratados mediante SI, >104 UFC/ml en muestras provenientes de colectores externos y cualquier concentración detectable de uropatógenos provenientes de sondas permanentes o de aspirados suprapúbicos. Estos criterios cuantitativos ofrecen sensibilidad y especificidad óptimos y enfatizan la necesidad de considerar el tipo de vaciamiento cuando se evalúa la bacteriuria.

Síntomas clínicos y diagnóstico

Las manifestaciones típicas de la IU sintomática suelen estar ausentes en estos pacientes, fenómeno que retrasa el diagnóstico. La sintomatología incluye fiebre, molestias o dolor en vejiga o riñón, incontinencia urinaria, aumento de la espasticidad, hiperreflexia autonómica, orina turbia con mayor olor y malestar. Cabe destacar que la mayoría de las IU asociadas con el empleo de sondas son asintomáticas. Las complicaciones en las personas que utilizan sondas comprenden fiebre, pielonefritis aguda, bacteriemia y muerte. La utilización de sondas por más de 30 días está asociada con obstrucción, cálculos urinarios, infecciones periuritarias locales, pielonefritis crónica y neoplasia vesical. Los tumores se originarían a partir de la transformación maligna del urotelio secundaria a la irritación crónica e infección asociada con la sonda permanente. Los pacientes con SUP o SI suelen presentar niveles anómalos de piuria. Por otra parte, diversos patógenos pueden producir infecciones complicadas, muchos de ellos resistentes a varios agentes. En caso de patología grave o de infecciones recurrentes los estudios diagnósticos permiten determinar la causa anatómica (hidronefrosis, reflujo vesicouretral, cálculos, absceso renal). Luego del tratamiento los pacientes deberían ser evaluados mediante urografía venosa y estudios urodinámicos. Con los cuidados apropiados, la incidencia de infecciones sintomáticas debería ser mínima.

Prevención

La prevención es la mejor forma para reducir la morbilidad, la mortalidad y los costos asociados. En lo posible debe evitarse el empleo de sondas uretrales y recurrir a otros métodos de vaciamiento vesical. En pacientes con SUP se recomienda el mantenimiento del sistema cerrado y su remoción en cuanto sea posible. Algunos estudios revelaron que ciertos tipos de sondas cubiertas con plata pueden reducir la bacteriemia. Asimismo, los trabajos sobre la eficacia de la profilaxis antibiótica sistémica arrojaron resultados contradictorios. No se recomienda la quimioprofilaxis de rutina debido a su costo, a posibles efectos adversos y a la cantidad creciente de microorganismos resistentes. Por último, hallazgos preliminares sugieren que la colonización por *Escherichia coli* 83972 (interferencia bacteriana) podría reducir la frecuencia de IU en estos pacientes.

Tratamiento

Las IU complicadas son aquellas que se producen en individuos con alteraciones funcionales, metabólicas o anatómicas del tracto urinario. El empleo prolongado de sondas produce bacteriemia en todos los casos, de difícil eliminación. Sin embargo, el tratamiento de rutina conduce a la selección de organismos resistentes. La IC y

los colectores externos están asociados con menores tasas de bacteriuria. La mayoría de las infecciones son producidas por agentes gramnegativos. Microorganismos como *E. coli*, *Enterococcus*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia*, hongos y estafilococos son relativamente comunes. *E. coli* y enterococos producen más de los 2 tercios de los casos de IU en mujeres con SI. La bacteriuria microbiana es la regla en sujetos con SUP. La exposición prolongada o repetida a antimicrobianos aumenta el riesgo de colonización e infección por bacterias multirresistentes. En una experiencia, el 33% de los aislamientos provenientes de sujetos con SUP fueron multirresistentes. En la terapia empírica de IU leves a moderadas, las fluoroquinolonas ofrecen un amplio espectro de actividad antibacteriana; además, son bien toleradas y alcanzan niveles elevados en el aparato urinario. La amoxicilina clavulanato también es eficaz en estos casos. La terapia empírica de administración parenteral en pacientes internados con IU de moderada a intensa incluye el empleo de ampicilina más gentamicina o imipenem, que cubren los patógenos más frecuentes. También son eficaces las cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, la ticarcilina clavulanato y la piperacilina-tazobactam. Generalmente se requieren 10 a 14 días de tratamiento.

Conclusión

La conducta terapéutica apropiada frente a pacientes con compromiso de la médula espinal comprende la optimización de los métodos de vaciamiento vesical y el tratamiento de los individuos que presentan síntomas y signos de infección urinaria, evitando la profilaxis de rutina.

3 - Optimización de la Respuesta al Tratamiento en la Neumonía Grave Adquirida en la Comunidad

Rodríguez de Castro F y Torres A

Servicio de Neumonología, Hospital Universitario de Gran Canaria "Dr. Negrín", Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas; Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràtica, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

[Optimizing Treatment Outcomes in Severe Community-acquired Pneumonia]

American Journal Respiratory Medicine 2(1):39-54, 2003

La neumonía grave adquirida en la comunidad es una enfermedad potencialmente mortal que requiere cuidados intensivos. La optimización de su manejo necesita el correcto diagnóstico, la identificación de factores de riesgo y el tratamiento empírico adecuado.

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad común, a menudo seria, ya que junto con la influenza constituye la quinta causa de muerte entre los ancianos. La presentación clínica varía entre una forma séptica rápidamente fatal y una forma asintomática. Tanto en la presentación como en la evolución tienen influencia los distintos patógenos con grados variables de virulencia entre las cepas, las patologías crónicas de base y la capacidad del individuo para responder a la infección. En esta reseña los autores analizan la definición clínica de neumonía grave adquirida en la comunidad (NGAC), los criterios para el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), las pruebas diagnósticas, la evolución y el pronóstico, así como los patógenos más comunes involucrados y el tratamiento antimicrobiano adecuado.

Definición clínica de NGAC

En 2001, las guías para NGAC de la American Thoracic Society caracterizaron la enfermedad de acuerdo con la presencia de al menos 2 de 6 criterios menores y con 1 de 4 criterios mayores. Los criterios mayores son: asistencia ventilatoria mecánica; aumento en el tamaño de los infiltrados en un 50% sin respuesta clínica al tratamiento o aparición de infiltrados progresivos; uso de vasopresores > 4 horas (sepsis grave o shock séptico), y creatinina sérica de 2 mg/dl o el incremento de los niveles séricos en 2 mg/dl en un paciente con enfermedad renal previa o insuficiencia renal aguda con requerimiento de diálisis. Los criterios menores comprenden: frecuencia respiratoria > 30 por minuto; insuficiencia respiratoria grave (PaO₂/FiO₂ < 250); compromiso bilateral en las radiografías de tórax o de más de 2 lóbulos (multilobar); presión arterial sistólica < 90 mmHg, y presión arterial diastólica < 60 mmHg. Una de las principales limitaciones de estas normas de gravedad es que surgen de datos clínicos, biológicos y radiológicos basales junto con otros,

evolutivos. Por lo tanto, no son aplicables en los ingresos hospitalarios o en UCI recientes y demuestran que aún se necesita una definición más específica que describa a la población que requerirá la admisión en UCI, así como factores predictivos de riesgo de deterioro clínico precoz.

Epidemiología y etiología

Aunque los datos son escasos, las estimaciones indican que el 5% al 35% de los pacientes hospitalizados tienen NGAC y representan el 10% de todas las admisiones a UCI (aproximadamente 4 a 8 por 100 000 individuos/año requerirán cuidados intensivos, 1/3 de los cuales sin presentar patologías previas). La enfermedad de base más común es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que acontece en la mitad de los sujetos, seguida por el alcoholismo, la enfermedad cardíaca crónica y la diabetes mellitus.

Los microorganismos más frecuentemente identificados en la NAC son neumococos (más de 1/3 de todos los pacientes), *Legionella* spp. y *Haemophilus influenzae* (6% a 15%) y, según algunas series, *Staphylococcus aureus*. Las bacterias entéricas gramnegativas (especialmente *Klebsiella pneumoniae*) se detectaron con mayor frecuencia en los individuos que requirieron UCI (2 a 3 veces más). Los gérmenes atípicos como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* pueden también llevar a una enfermedad grave, aunque en general son considerados como copatógenos. Las infecciones virales (representadas casi exclusivamente por el virus influenza) son raras pero pueden ser potencialmente mortales en pacientes inmunocomprometidos y ancianos. Las infecciones mixtas acontecen en más del 18% de las NAC y no se producen aislamientos en casi el 50% de los pacientes con NGAC, pero la escasa identificación de los patógenos no parece estar asociada con un mal pronóstico. En cuanto a los factores de riesgo relacionados en forma independiente con NGAC neumocócica se mencionan el sexo masculino, la neumonía aspirativa, el shock séptico y la ausencia de tratamiento antimicrobiano antes del ingreso, mientras que la infección por *S. pneumoniae* resistente a los antibióticos no se asoció con un aumento en la mortalidad o la necesidad de cuidados intensivos. Los pacientes con NGAC por *Legionella* spp. frecuentemente tienen EPOC y en su mayoría son fumadores. Los factores de riesgo para *H. influenzae* incluyen una infección reciente por virus influenza, diabetes e insuficiencia renal, mientras que los asociados con gérmenes gramnegativos y *S. aureus* comprenden la residencia en geriátricos, patología subyacente cardiovascular, comorbilidades múltiples y la terapia antibacteriana reciente. La infección por *P. aeruginosa* acontece en no más del 5% de los casos de NGAC y sólo debe ser considerada en aquellos que reciben tratamientos prolongados con antibióticos de amplio espectro o corticoides, los desnutridos y los que presentan bronquiectasias.

Evaluación diagnóstica

En la práctica clínica, la tasa de aislamientos antimicrobianos es de casi el 15%, debido a que la mayoría de los sujetos reciben terapia empírica inicial. La aplicación de esta última en una forma inadecuada es un factor predictivo independiente de mal pronóstico en la NGAC. Para asegurar un tratamiento antibiótico empírico inicial apropiado se han propuesto tres enfoques: síndromico, diagnóstico y empírico. El síndromico se basa en que ciertos patógenos producen síndromes clínicos típicos, como *S. aureus*, *H. influenzae* y las bacterias

gramnegativas, que son idénticos a los ocasionados por *S. pneumoniae*, mientras que las neumonías atípicas tienen mayor probabilidad de ser causadas por *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *C. pneumoniae* y agentes virales. Sin embargo, algunos patógenos pueden tener hallazgos superpuestos. De este modo, aunque hay cuadros clínicos que pueden utilizarse para sugerir la etiología, representan una pequeña minoría de los casos graves de NAC. El segundo enfoque incorpora el uso de varias pruebas diagnósticas que pueden ayudar a confirmar la presencia de NAC y a identificar los agentes etiológicos, lo que permite el empleo de terapias antibióticas de espectro reducido capaces de mejorar la eficacia y disminuir la toxicidad, los costos totales y probablemente la aparición de resistencia bacteriana. El diagnóstico etiológico puede ser obtenido mediante técnicas no invasivas como los cultivos de sangre y pleurales, la tinción de Gram y cultivo de esputo, las pruebas serológicas y los métodos de detección de antígenos para *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*. Las técnicas de amplificación del ADN son promisorias no sólo para la rápida pesquiza de los patógenos sino para evaluar la resistencia bacteriana.

En cuanto a las técnicas invasivas, se encuentran la aspiración percutánea del pulmón con aguja fina y la fibrobroncoscopia con un cepillo protegido o lavado broncoalveolar, las cuales tienen sensibilidad y especificidad razonables y deben ser consideradas para los pacientes gravemente enfermos. Sin embargo, hay pocos datos disponibles acerca de la adecuación diagnóstica de las diferentes técnicas en la NGAC, aunque su rentabilidad aumenta con la gravedad de la patología. No hay evidencias de que la identificación de los patógenos mejore la respuesta clínica de los pacientes, pero sí en que la demora en el inicio de la terapia antimicrobiana se asocia con un peor pronóstico. Por estas razones, aunque las pruebas diagnósticas forman parte de un enfoque óptimo para el individuo con NGAC, probablemente sean más útiles para definir las políticas antimicrobianas locales basadas en la epidemiología y la resistencia.

Por último, el enfoque empírico se basa en la identificación de los patógenos sobre la base de factores del huésped y la presentación clínica de la NAC para guiar el tratamiento. La selección apropiada del antibiótico sólo puede lograrse gracias a los estudios epidemiológicos periódicos. Si bien la aplicación rápida y precoz de los regímenes empíricos tempranos mejora el pronóstico, esto no implica que deben desestimarse los esfuerzos para arribar a un diagnóstico etiológico, especialmente en los individuos de alto riesgo.

Evolución y factores pronósticos

Los pacientes con NAC que requieren cuidados intensivos tienen un índice de mortalidad que oscila entre un 21% a 58%.

Entre los factores de riesgo que se asocian con la adquisición de NSAC se encuentran la edad avanzada, la EPOC, el abuso crónico de alcohol, la diabetes mellitus y la enfermedad cardíaca; entre los que se relacionan con un curso complicado se mencionan la edad > 65 años, las patologías comórbidas, la temperatura > 38 °C, la inmunosupresión y la etiología (*S. aureus*, las bacterias gramnegativas entéricas y *P. aeruginosa*).

Finalmente, entre los factores predictivos de muerte se hallan las comorbilidades (edad avanzada, enfermedades preexistentes, postración en cama, trastornos deglutorios, alcoholismo, el retraso o la terapia antimicrobiana inadecuada previos a la hospitalización), la evaluación inicial

al ingreso o en las primeras 24 horas (frecuencia respiratoria > 30/min, hipotensión sistólica o diastólica, confusión mental, la puntuación de salud fisiológica aguda y crónica II [APACHE] y la fisiológica aguda simplificada [SAP] > 12 a 13, leucopenia, linfopenia, aumento de urea en sangre, lactato deshidrogenasa > 260 U/l, hipoalbuminemia, compromiso radiológico multilobar, etiología multimicrobiana, ciertos patógenos como *S. pneumoniae*, enterobacterias, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Legionella* spp. y *P. aeruginosa*), bacteriemia y los factores de progresión de enfermedad (requerimiento de ventilación mecánica, shock séptico, insuficiencia renal aguda, tratamiento antibiótico inicial inefectivo y rápida progresión radiográfica de la neumonía).

Tratamiento

Deben considerarse modificaciones a este régimen en presencia de condiciones comórbidas y factores de riesgo para patógenos específicos, por ejemplo, en pacientes postrados con riesgo de aspiración (especialmente con enfermedades neurológicas) hay que cubrir anaerobios y *S. aureus*. Este último germen debe tenerse en cuenta junto con los bacilos entéricos gramnegativos en los ancianos residentes en geriátricos. Los pacientes con factores de riesgo para *P. aeruginosa* deben recibir cefalosporinas de cuarta generación como cefepime y ceftiprome u otros β-lactámicos como imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam más un aminoglucósido y un macrólido o fluoroquinolonas. Todos los tratamientos deben administrarse inicialmente en forma endovenosa y su duración es de entre 7 a 10 días, aunque se prefieren períodos más prolongados en pacientes tratados con corticoides en forma crónica o con neumonía por *P. aeruginosa* o patógenos atípicos como *Legionella* spp. Los criterios para pasar a la administración oral incluyen buena tolerancia gastrointestinal, disminución de la tos y la disnea, normalización de la temperatura y del conteo de leucocitos y presión arterial estable. Se ha estimado que el 10% de los individuos pueden experimentar complicaciones potencialmente mortales. A pesar de la terapia antimicrobiana efectiva, un significativo número de pacientes hospitalizados por NGAC mueren dentro de los primeros 3 a 4 días. Actualmente, se encuentran bajo investigación terapias no antimicrobianas como la ventilación mecánica (invasiva y no invasiva), el tratamiento de la hipoxemia mediante antiinflamatorios inhibidores de la ciclooxigenasa, prostaciclina aerosolizada u óxido nítrico y el uso de inmunomoduladores que puedan modificar las defensas pulmonares del huésped.

Conclusión

La NGAC que requiere ingreso a UCI se asocia con un alto índice de mortalidad. La edad, las enfermedades comórbidas y las anomalías en los signos vitales son los principales criterios para evaluar la gravedad de esta patología. Las guías predictivas para determinar la hospitalización y la necesidad de cuidados intensivos necesitan ser validadas, aunque pueden ayudar a los profesionales en la toma de decisiones. Los agentes etiológicos más comúnmente identificados en NGAC son neumococos, legionelas y *H. influenzae* y, según algunas series, hay un incremento en la frecuencia de bacterias gramnegativas. De acuerdo con esto, las terapias combinadas con cefalosporinas de tercera generación más un macrólido o una fluoroquinolona son las más utilizadas como regímenes empíricos iniciales. Se encuentra en estudio la utilización de tratamientos no antimicrobianos.

4 - Prevención y Abordaje de la Resistencia Bacteriana en Atención Primaria en Pacientes con Infecciones del Tracto Respiratorio

Iannini P.

Department of Medicine, Danbury Hospital, Danbury, EE.UU.

[Prevention and Management of Antibacterial Resistance for Primary Care Patients with Respiratory Tract Infections]

Southern Medical Journal 96(10):1008-1017, Oct 2003

La resistencia bacteriana es común entre los patógenos habituales en infecciones del tracto respiratorio. El fenómeno debe combatirse desde todos los ángulos posibles para reducir el efecto sumamente desfavorable desde el punto de vista clínico y epidemiológico.

Introducción

La resistencia bacteriana es un problema cada vez más importante en el mundo entero. Los agentes etiológicos más frecuentes de las infecciones del tracto respiratorio (ITR) incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Estos tres gérmenes, junto con otros menos comunes, como *Staphylococcus aureus*, son algunos de los microorganismos que presentan mayor resistencia bacteriana.

Los antibacterianos representan el segundo grupo de drogas más prescritas por los médicos generales y se estimó que el tratamiento de las ITR explica el 67% del uso de antibióticos en adultos y del 87% en niños. La menor eficacia, en parte atribuible a la aparición de resistencia bacteriana, origina un incremento sustancial de la mortalidad y morbilidad.

Desarrollo de resistencia en patógenos importantes de ITR

S. pneumoniae, *H. influenzae*, y *M. catarrhalis* son los gérmenes responsables de la amplia mayoría de las ITR. *S. aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* revisten importancia en pacientes geriátricos mientras que los anaerobios y *Klebsiella pneumoniae* habitualmente son responsables de neumonía por aspiración.

Resistencia bacteriana a la penicilina

La extrema sensibilidad de *S. pneumoniae* a penicilina permaneció sin alteraciones durante muchos años después de la introducción del antibiótico. En 1974 se comunicó uno de los primeros pacientes en quien la penicilina no fue eficaz en el tratamiento de meningitis

neumocócica. Desde 1970, la resistencia se manifestó cada vez con mayor frecuencia; y en algunos países (Corea), entre 1996 y 1997, la incidencia alcanzó a casi el 80%. En Hong Kong, durante un período de 18 meses, la prevalencia de *S. pneumoniae* resistente a penicilina se incrementó desde 6.6% a 55.8%. En Madrid, en 1992, el 25% de los neumococos aislados de líquido cefalorraquídeo mostraron resistencia, y el porcentaje se elevó al 100% en 1996.

Tres estudios de vigilancia epidemiológica mostraron incrementos sostenidos en el número de cepas muy resistentes y con resistencia intermedia. En forma global, el 24% de casi 3 500 patógenos aislados fue resistente a penicilina en 1998.

Asimismo se ha observado aumento de la resistencia de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* frente a los antibióticos beta-lactámicos. Ambos gérmenes, señala el autor, son productores de beta-lactamasas, con lo cual se reduce la eficacia de estas drogas. Casi la totalidad de las cepas de *M. catarrhalis* estudiadas expresó la enzima, mientras que esto ocurrió en el 30% al 35% de *H. influenzae*. La expresión enzimática en *H. influenzae* parece depender del tipo y sitio de infección, de la edad del enfermo y de la ubicación geográfica.

Resistencia a múltiples antibióticos

Las cepas de *S. pneumoniae* con resistencia múltiple son aquellas que no responden a penicilina ni a otros dos antibióticos como mínimo (macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol (T/S). En los Estados Unidos el porcentaje de neumococos con resistencia múltiple se elevó desde 9.1% entre 1994 a 1995 a 22.4% en 1999 a 2000. También se constató incremento de la resistencia frente a fluoroquinolonas.

Si bien se estima que menos del 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad son causadas por *S. aureus*, el microorganismo reviste un problema particular por la elevada incidencia de resistencia en cepas intrahospitalarias.

Factores de contribuyen a la resistencia en el ámbito de la atención primaria

Uso exagerado de antibióticos

Es uno de los factores más importantes, señala el autor. El volumen de uso ejerce notable presión de selección. Si bien se acepta que los resfriados, otras ITR alto y bronquitis a menudo son causadas por virus, entre 44% y 75% de los enfermos son tratados con antibióticos. Se observó que los médicos que asisten niños sin ser pediatras tienden a recetar antibacterianos con más frecuencia que los especialistas. Diversos estudios mostraron que el 82% de los niños con nasofaringitis no complicada, el 100% de aquellos con sinusitis, el 82% de los pacientes con bronquitis y el 81% de los niños con faringitis recibió tratamiento con antibióticos. La demanda por parte de los padres es otro factor de influencia en el uso indiscriminado de antibióticos.

La mayor utilización de antibacterianos de amplio espectro –versus los de espectro más limitado– también contribuye a la aparición de resistencia bacteriana. Las cefalosporinas, particularmente las de segunda y tercera generación, tienen amplio espectro de acción y algunas son eficaces por ejemplo frente a agentes gramnegativos,

© **Atención al Lector:** Las referencias bibliográficas de los artículos originales, información complementaria y otros detalles o consultas pueden solicitarse a SIIC <atencionallector@siicsalud.com> o ingresando en <www.siicsalud.com>.

grampositivos y anaerobios. Desafortunadamente, la mayoría de las drogas de esta clase no es tan eficaz como penicilina contra *S. pneumoniae*.

Patrón local de resistencia y falta de cumplimiento del esquema recomendado

La falta de conocimiento acerca del patrón de resistencia local puede asociarse con el uso inadecuado de antibióticos. Los índices de prevalencia oscilan ampliamente de un país a otro e incluso dentro del mismo país.

La falta de cumplimiento del tratamiento completo contribuye considerablemente a la selección de cepas resistentes. De allí la importancia de educar a los enfermos y de introducir esquemas de más fácil aplicación.

Consecuencias clínicas y económicas de la resistencia bacteriana

Mayor morbilidad y mortalidad. Mayor costo.

S. aureus resistente a metilicina (MRSA) y enteroco resistente a vancomicina (VRE) son dos ejemplos clásicos, particularmente en salas de cuidados intensivos. En infecciones intrahospitalarias, la presencia de MRSA se asocia con mayor virulencia y mayor riesgo de mortalidad.

La aparición de *S. pneumoniae* con resistencia a múltiples antibióticos es un factor preocupante en el contexto de la medicina primaria, añade el autor. En casi 500 enfermos con septicemia por neumococo, la elevada resistencia bacteriana fue un factor predictivo independiente de mortalidad.

El mayor costo se atribuye esencialmente a la prolongación de la internación y a la demanda de más visitas en consultorio.

Lucha contra la inducción de resistencia en el ámbito de atención primaria

El uso cíclico de antibióticos con bajo índice de resistencia y las políticas más restrictivas son de ayuda para evitar el aumento de la resistencia bacteriana y para restaurar la susceptibilidad de gérmenes grampositivos y gramnegativos. En un hospital metodista, este abordaje redujo la incidencia de VRE y MRSA de 16% a 6% y de 34% a 23%, respectivamente. La prescripción de antibióticos disminuye considerablemente cuando los médicos participan en programas activos de enseñanza y prevención. Sin embargo, el hecho de que la resistencia bacteriana siguiera en ascenso es un punto desalentador en este sentido. Uno de los programas más importantes es el Drug-resistant *S. pneumoniae* Therapeutic Working Group, de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) destinado a médicos, académicos y organismos de salud pública.

Es esencial conocer el patrón de resistencia en cada región para seleccionar el antibiótico más adecuado. Aunque los laboratorios de los hospitales actualizan constantemente los resultados de susceptibilidad, es difícil extrapolar la información a comunidades específicas.

Necesidad de introducción de nuevos antibacterianos

El incremento de la resistencia obliga a producir nuevos fármacos y a mejorar los existentes.

Oxazolidonas. El linezolid es el fármaco aprobado dentro de este grupo. Inhibe la síntesis de proteínas al bloquear la formación del complejo de iniciación. Fue producido como

una droga para el tratamiento de las infecciones por gérmenes grampositivos, particularmente MRSA, VRE y neumococo resistente a penicilina. Está indicado en pacientes con neumonía, tanto extrahospitalaria como intrahospitalaria, originada por *S. aureus* o *S. pneumoniae*, bacteriemia por *E. faecium* resistente a vancomicina y en las infecciones de piel complicadas. No es eficaz contra microorganismos gramnegativos y bacterias atípicas. Otra desventaja es que es bacteriostático y no bactericida, con lo cual se favorece la aparición de resistencia. El linezolid se asoció con candidiasis oral y vaginal, con lesiones de piel y con trombocitopenia.

Fluoroquinolonas. Se dispone de dos nuevas drogas –gatifloxacina y moxifloxacina– con menor posibilidad de inducir resistencia en comparación con las fluoroquinolonas convencionales ciprofloxacina y levofloxacina. Debido a que los nuevos agentes actúan sobre una subunidad de la ADN girasa, se elimina la posibilidad de resistencia cruzada que puede observarse con los fármacos más antiguos.

Streptograminas. La quinupristina/dalfopristina (Q/D) es la primera estreptogramina disponible para uso parenteral comercializada en los Estados Unidos. Está indicada en el tratamiento de infecciones graves por *E. faecium* resistente a vancomicina y en infecciones complicadas de piel. Es eficaz contra *S. pneumoniae* y su actividad es independiente de la susceptibilidad a penicilina o eritromicina. No es eficaz contra *H. influenzae*.

Cetólidos. La telitromicina es el primer fármaco de este grupo. Es útil en infecciones originadas por patógenos respiratorios intracelulares o atípicos, inclusive *S. pneumoniae* resistente a eritromicina y penicilina.

Nuevos fármacos y capacidad potencial de inducir resistencia

Se comunicó aparición de resistencia de *S. aureus* y *E. faecium* frente a linezolid. Las nuevas fluoroquinolonas se asocian con ausencia o sólo leve resistencia por lo que están recomendadas en el tratamiento empírico de las ITR. En un estudio, levofloxacina y gatifloxacina fueron útiles frente a más del 98% de las cepas de neumococo. La resistencia de este germen a ciprofloxacina parece mayor entre cepas que son resistentes a penicilina.

La quinupristina es una estreptogramina B y por ende muestra reactividad cruzada con macrólidos y lincosamidas. En cambio, dalfopristina es una estreptogramina A que no induce la aparición de resistencia cruzada.

En forma global, señala el experto, linezolid y Q/D están indicados en el tratamiento de infecciones graves intrahospitalarias por grampositivos. En el caso de las ITR, las nuevas fluoroquinolonas y los cetólidos son los más promisorios. La telitromicina es el primer cetólido útil para enfermos con infecciones por patógenos comunes y atípicos del tracto respiratorio, y se asocia con baja capacidad de inducción de resistencia.

Medidas de prevención y conclusiones

El lavado de manos con soluciones antisépticas es una medida de gran utilidad, cuya aplicación debe ser enfatizada. La introducción de vacunas es otro abordaje de la prevención. La vacuna con *H. influenzae* tipo b redujo la incidencia de enfermedad invasiva por el microorganismo en niños de menos de 5 años en 97%. Las vacunas actualmente disponibles contra neumococo parecen más eficaces en adultos jóvenes que en personas de más edad.