

## ● TRATAMIENTO ANTIBIOTICO RECOMENDADO EN LOS CASOS DE ANTRAX

Romainville, Francia

**En el ántrax inhalatorio la muerte se produce cuando se alcanza un nivel umbral de toxinas, aun cuando se elimine la bacteria del torrente circulatorio, por lo cual es esencial indicar un tratamiento antibiótico temprano.**

**Clinical Microbiology and Infection 8(8):467-478, 2002**

**Autor:**

Bryskier A

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Aventis Pharma SA, Infectious Disease Group, Romainville, Francia

**Título original:**

[*Bacillus anthracis* and Antibacterial Agents]

**Título en castellano:**

*Bacillus anthracis* y Agentes Antibacterianos

**Introducción**

*Bacillus anthracis*, el agente etiológico del ántrax, es un bacilo grampositivo formador de esporas, señala el autor. El hombre puede contraer la enfermedad por exposición al microorganismo a través de animales infectados o de tejidos de estos animales, o por exposición directa a la bacteria. En los últimos 25 años se han producido sólo unos pocos brotes. En los Estados Unidos, la bacteria sigue siendo endémica en el suelo de Texas, Oklahoma y el Mississippi inferior. Antes de los acontecimientos del 11 de septiembre de 2001, el último caso humano registrado en los Estados Unidos fue el de un hombre que en agosto de ese año se expuso a *B. anthracis* durante un brote epizootico.

Existen al menos tres formas clínicas de ántrax: cutánea, gastrointestinal y pulmonar diseminada (vía inhalatoria).

No existen informes de transmisión directa entre personas.

La mayoría de los casos que tienen lugar en los países industrializados se asocian con exposición a productos animales, especialmente pelo de cabra importado de Turquía, Sudán y Pakistán.

**Actividad antibacteriana de los antibióticos**

En los distintos estudios llevados a cabo para investigar la sensibilidad *in vitro* de *B. anthracis* a los distintos agentes antibacterianos se han utilizado diferentes metodologías para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM). Se demostró que, en el caso de los  $\beta$ -lactámicos, el porcentaje de esporas en el inóculo no influye sobre la CIM de la benzilpenicilina, la amoxicilina y la combinación amoxicilina-clavulanato. Sin embargo, los antibióticos disponibles frente a *B. anthracis* no son activos contra las esporas. En un estudio realizado en Japón se evaluó la sensibilidad de *B. anthracis* KC-1 a distintos antibacterianos.

Se demostró que esta cepa es sensible a bencilpenicilina y ampicilina o amoxicilina. El cefaclor y el cefadroxilo tienen gran actividad *in vitro* contra esta cepa, al igual que el flomoxef, una cefamicina sustituida. Entre los carbapenémicos, el panipenem parece ser altamente efectivo, así como el imipenem.

Los aminoglucósidos y la vancomicina tienen baja actividad, pero la teicoplanina parece tener buena actividad *in vitro*, con una CIM de 0.20 mg/l. Entre los macrólidos, la claritromicina tiene la mayor actividad. Las fluoroquinolonas son muy activas, aunque la actividad es algo menor para lomefloxacin. fleroxacin. enoxacin v norfloxacin. En otros estudios. señala el autor. se han

evaluado aislamientos recogidos de fuentes diversas. En un estudio que incluyó 22 aislamientos de ántrax cutáneo se halló alta sensibilidad a penicilina G, ampicilina, ofloxacina y ciprofloxacina. En un segundo estudio sobre 70 aislamientos se demostró buena actividad de la bencilpenicilina y de la amoxicilina, pero 2 cepas fueron muy resistentes a penicilina G, tetraciclina y ciprofloxacina. En enero de 2002 se creó un grupo de trabajo del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* para armonizar las CIM para *B. anthracis* y proponer el método más preciso de determinación de la actividad antibiótica *in vitro* contra esa bacteria. Cuando se compararon los métodos de microdilución en caldo (referencia) con el de las tiras E, se demostró que las CIM obtenidas con este último método eran hasta 8 veces menores que las obtenidas con los métodos de referencia.

Es posible generar *in vitro* cepas de *B. anthracis* resistentes a los agentes antibacterianos actuales. En el caso de la rifampicina se detectó aparición espontánea de mutantes resistentes con una frecuencia de  $10^{-8}$ ; la CIM de estas cepas variaba entre 16 y 512 mg/L. El subcultivo repetido de la cepa Sterne incrementó la CIM de la ofloxacina de 0.20 mg/L a 0.80 mg/L en el pasaje decimotercero. No obstante, de acuerdo con los puntos de corte vigentes, la bacteria sigue siendo sensible a la ofloxacina. La cepa Sterne fue utilizada para investigar la selección de mutantes resistentes al cabo de 21 subcultivos secuenciales en concentraciones subinhibitorias de doxiciclina, ciprofloxacina, trovafloxacina y gatifloxacina. El número de pasajes necesarios para generar mutantes resistentes varió entre 9 (trovafloxacina) y 10 (ciprofloxacina y gatifloxacina). Hasta la fecha, se desconoce el mecanismo de resistencia de *B.*

*anthracis* a las fluoroquinolonas. Las cepas salvajes producen con frecuencia una cefalosporinasa constitutiva. Existen escasos informes sobre resistencia de *B. anthracis* a la penicilina G.

Algunos antibióticos son naturalmente inactivos contra esta bacteria, incluyendo sulfametoxazol, trimetoprim, cefuroxima, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y aztreonam. La sensibilidad a la penicilina G ha sido utilizada como herramienta diagnóstica para diferenciar *B. anthracis* de *B. cereus*. En un estudio sobre 44 aislamientos obtenidos en Sudáfrica, la sensibilidad a la penicilina G, a la novobiocina y al cefamadol fue 84.1%, 86.4% y 68.18%, respectivamente.

Los efectos protectores de la ciprofloxacina, la pefloxacina y la lomefloxacina fueron investigados, comenta el autor, en la infección animal con esporas de *B. anthracis* de 3 cepas vacunales. La protección varió entre el 50% y el 80% para 10 dosis letales 50 (DL50), entre el 40% y el 70% para 100 DL50, y entre el 40% y el 70% para 1000 DL50. Se halló una alta eficacia terapéutica de la minociclina, independientemente de la dosis y de la cepa utilizada. En otro experimento se desafió a cobayos durante 7 minutos con aerosoles de esporas de las cepas Ames y Vollum (10000 a 1 millón de esporas por animal). Luego de la exposición los animales fueron tratados con ciprofloxacina o doxiciclina por vía subcutánea durante 21 días. Ambos antibióticos protegieron a los animales de la infección con ambas cepas siempre que la administración de los fármacos fuera continuada.

#### **Racionalidad del tratamiento antibiótico prolongado**

Luego de la inhalación, las esporas se depositan en los espacios alveolares y son fagocitadas por los macrófagos locales. Muchas de ellas son capaces de sobrevivir en los fagocitos, aun cuando muchas son lisadas. Las esporas sobrevivientes son transportadas por el sistema linfático hacia los ganglios mediastínicos, donde puede producirse germinación hasta 60 días después. En una epidemia de ántrax inhalatorio ocurrida en Rusia la presentación clínica de la enfermedad se produjo entre los días 2 y 43 luego de la exposición a las esporas.

#### **Limitaciones de la terapia antibiótica**

Una vez que se produce la germinación, la enfermedad se desarrolla rápidamente. Los organismos replicantes liberan toxinas que producen hemorragia, edema y necrosis. En los modelos experimentales, una vez que la toxina ha alcanzado una concentración crítica sobreviene la muerte, aun cuando se logre la esterilización de la sangre mediante la terapia antibiótica.

No se ha detectado respuesta inmune específica en los animales tratados con antibióticos durante la infección por *B. anthracis*. Los estudios experimentales demostraron que el tratamiento con penicilina G por 5 a 10 días iniciado un día después de la exposición a aerosoles es protector mientras dure la terapia; sin embargo, los animales mueren cuando se interrumpe el tratamiento. Sólo fue posible lograr la protección a largo plazo cuando se combinó la terapia antibiótica con la inmunización posexposición, recalca el autor.

En los animales que sobrevivieron no se detectó respuesta inmune específica y no hubo protección frente a una nueva exposición a *B. anthracis*. Esto sugiere que aunque los pacientes tratados sobreviven a la infección el riesgo de recurrencias se mantiene por al menos 60 días, dada la posibilidad de germinación tardía de las esporas.

La vacunación posexposición podría acortar la duración de la terapia antibiótica a 30 o 45 días.

#### **Tratamiento antibiótico del ántrax**

Se ha demostrado que en el ántrax cutáneo se produce negativización del contenido de las vesículas 5 horas después de administrar 2 millones de unidades de bencilpenicilina. El tratamiento estándar es aplicar esta dosis cada 6 horas por vía intravenosa hasta que desaparece el edema, momento en el cual se pasa a penicilina por vía oral. La duración del tratamiento es de al menos 7 a 10 días. Los antibióticos alternativos son la doxiciclina, el cloranfenicol, los macrólidos y las fluoroquinolonas. El tratamiento no detiene la progresión de las lesiones a la etapa de escaras, pero reduce las manifestaciones sistémicas y el edema local.

En el ántrax inhalatorio, los macrófagos alveolares son el sitio primario de germinación de *B. anthracis*. Dado el curso rápido de esta forma clínica, es esencial el tratamiento antibiótico precoz. En los estudios en monos infectados con cepas sensibles de *B. anthracis* se demostró la eficacia de la doxiciclina oral.

Sin embargo, se han publicado informes acerca de la modificación intencional de una cepa del bacilo para conferirle resistencia a la tetraciclina y a la bencilpenicilina. Aunque la ciprofloxacina es la única fluoroquinolona autorizada por la FDA para la profilaxis luego de la exposición al ántrax, apunta el experto, los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos recomiendan la vacunación y el uso de fluoroquinolonas orales tales como ciprofloxacina (500 mg, 2 veces al día), levofloxacina (500 mg 4 veces al día) u ofloxacina (400 mg, 2 veces al día).

#### **Conclusión**

Aunque *B. anthracis* parece ser muy sensible a las penicilinas, es importante destacar que los antibióticos  $\beta$ -lactámicos no se concentran en los fagocitos, lo cual sí ocurre en el caso de las fluoroquinolonas, los macrólidos, los ketólidos y las ciclinas.

Es preciso tener en cuenta la tolerancia al tratamiento prolongado para asegurar la adherencia al tratamiento. En el brote reciente en los Estados Unidos, el 19% de los pacientes que recibieron tratamiento preventivo sufrieron efectos adversos y cerca del 5% interrumpieron la terapia. Los antibióticos reducen significativamente la carga bacteriana. Sin embargo, en el caso del ántrax inhalatorio, el principal factor sigue siendo la intoxicación, frente a la cual los antibacterianos son ineficaces.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Qué antibióticos son recomendados para la profilaxis luego de la exposición al ántrax?**

*A. Cefuroxima.*

*B. Ceftazidima.*

*C. Aztreonam.*

*D. Fluoroquinolonas*

[Respuesta Correcta](#)

## ● FUNCION PULMONAR EN ADULTOS CON BRONQUIECTASIAS Y COLONIZACION BRONQUIAL

Tenerife, España

**La colonización de las bronquiectasias con *Pseudomonas aeruginosa* se asocia con peor función pulmonar y calidad de vida, en comparación con la ausencia de colonización o con la colonización por otros gérmenes.**

**Medicina Clínica (Barcelona) 118(4):130-134, 2002**

**Autores:**

Hernández C, Abreu J, Jiménez A y colaboradores

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Sección de Neumonología, Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife, España

**Título original:**

[Función Pulmonar y Calidad de Vida en Relación con la Colonización Bronquial en Adultos con Bronquiectasias No Debidas a Fibrosis Quística]

**Título en castellano:**

Función Pulmonar y Calidad de Vida en Relación con la Colonización Bronquial en Adultos con Bronquiectasias No Debidas a Fibrosis Quística

**Introducción**

Los pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística habitualmente tienen buen pronóstico. Se estima que en estos enfermos la pérdida de la función pulmonar por año es similar a la considerada normal en adultos sanos. Sin embargo, casi la mitad de los pacientes con bronquiectasias puede tener importante alteración de la calidad de vida dada la dificultad para realizar las tareas cotidianas. Un porcentaje considerable puede, incluso, requerir un cambio de ocupación.

La colonización de las bronquiectasias por *Pseudomonas aeruginosa* se ha asociado con alteraciones estructurales y funcionales importantes; la influencia de la colonización por otros gérmenes no ha sido investigada en detalle. Wilson y colaboradores observaron que los pacientes con bronquiectasias colonizadas por *P. aeruginosa* u otros microorganismos tenían peor calidad de vida que los enfermos sin colonización bacteriana.

El objetivo de este estudio es determinar la existencia de diferencias en la función pulmonar y la calidad de vida en pacientes con bronquiectasias colonizadas por *P. aeruginosa*, otros gérmenes o sin colonización (grupos 1, 2 y 3, respectivamente).

**Pacientes y métodos**

El estudio, de casos y controles y prospectivo, abarcó a pacientes asistidos en la institución entre enero de 1999 y diciembre de 2000. Fueron incluidos todos los pacientes con bronquiectasias según la tomografía axial computada, en ausencia de fibrosis quística. Los enfermos tuvieron, al menos dos pruebas del sudor negativas y en todos los casos se descartó la existencia de una de las 7 mutaciones más frecuentes en fibrosis quística. Al inicio se realizó estudio funcional respiratorio y determinación de gases en sangre. Se tuvo en cuenta el número de exacerbaciones agudas en el año previo.

Se tomaron muestras de esputo al inicio y 6 semanas después. Las muestras fueron adecuadas cuando tuvieron menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos por campo. Los cultivos se realizaron en agar sangre, agar chocolate y agar McConkey. Se consideró que los pacientes estaban colonizados cuando el cultivo de esputo se asoció con el crecimiento de  $10^5$  o más unidades formadoras de colonias.

Los participantes completaron el *Cuestionario Respiratorio St.*

*George*, específico para pacientes con enfermedades respiratorias, el cual consta de 50 secciones agrupadas en tres escalas: de síntomas, actividad e impacto. La primera permite conocer la frecuencia e intensidad de las manifestaciones, la segunda determinar la limitación en la actividad atribuible a la disnea y la última establece el impacto psicológico y social de la enfermedad.

### Resultados

Se incluyeron 70 pacientes, el 35% de sexo masculino, con una edad promedio de 56 años. Las bronquiectasias fueron atribuibles a tuberculosis pasada, posneumonía, síndrome de Kartagener e hipogammaglobulinemia, entre las causas más frecuentes. En el 65% de los pacientes no hubo criterios de colonización; el 20% estaba colonizado con *P. aeruginosa* (en doce fue el único germen, mientras que en dos se asoció con otro microorganismo, *S.*

*pneumoniae* o *S. aureus*). El 14% tuvo colonización por otro germen: *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *S. marcescens* entre los más frecuentes.

La edad promedio de los enfermos no difirió entre los 3 grupos.

Los pacientes del grupo 1 tuvieron valores menores de flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y de presión arterial de oxígeno (pO<sub>2</sub>) respecto de los sujetos del grupo 3.

Los enfermos del grupo 2 también presentaron peor funcionalidad respiratoria en comparación con los del grupo 3, aunque no llegaron al deterioro de los pacientes del grupo 1. No hubo diferencias entre los grupos en relación con la presión arterial de CO<sub>2</sub> o con el número de reagudizaciones.

Los enfermos colonizados por *P. aeruginosa* (grupo 1) tuvieron mayor alteración de la calidad de vida en todas las escalas en comparación con los pacientes del grupo 3. Los individuos del grupo 2 también presentaron peor calidad en comparación con los sujetos no colonizados. La diferencia fue significativa en la subescala de impacto y en la escala total. En la subescala de síntomas la diferencia estuvo en el límite de la significación estadística.

### Discusión

Los resultados del estudio demuestran que la función pulmonar (FEV<sub>1</sub> y capacidad pulmonar total) está más comprometida en pacientes sin fibrosis quística pero con bronquiectasias colonizadas por *P. aeruginosa*, en comparación con los enfermos sin colonización bronquial. En cambio, las diferencias entre los individuos colonizados por otros gérmenes y aquellos sin colonización no fueron significativas.

En su conjunto los pacientes colonizados por *P. aeruginosa* presentaron los peores valores de funcionalidad respiratoria y de calidad de vida respecto de los pacientes no colonizados. Los enfermos con colonización bacteriana por otros gérmenes tuvieron peores valores en las escalas de calidad de vida en relación con el grupo con bronquiectasias sin colonización, concluyen los expertos.

## Autoevaluación de Lectura

**¿En qué grupo de pacientes con bronquiectasias pero sin fibrosis quística fue mayor el deterioro de la funcionalidad respiratoria?**

- A. *Sujetos colonizados por Pseudomonas aeruginosa.*
- B. *Pacientes con colonización por S. aureus.*
- C. *Enfermos con colonización por S. pneumoniae.*
- D. *En todos los casos por igual.*

[Respuesta Correcta](#)

## ! SENSIBILIDAD ANTIBIOTICA NATURAL DE CIERTAS ESPECIES DE ENTEROBACTER

Bonn, Alemania

En el presente estudio se presenta una base de datos que comprende la sensibilidad natural de especies de *Enterobacter* recientemente establecidas.

*Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 8:564-578, 2002

### **Autor:**

Stock I y Wiedemann B

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Universität Bonn, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Immunologie, Pharmazeutische Mikrobiologie, Bonn, Alemania

### **Título original:**

[Natural Antibiotic Susceptibility of *Enterobacter amnigenus*, *Enterobacter cancerogenus*, *Enterobacter gergoviae* and *Enterobacter sakazakii* strains]

### **Título en castellano:**

Sensibilidad Antibiótica Natural de Cepas de *Enterobacter amnigenus*, *Enterobacter cancerogenus*, *Enterobacter gergoviae* y *Enterobacter sakazakii*

### **Introducción**

Las especies de *Enterobacter* producen con frecuencia infecciones intrahospitalarias. *E. sakazakii* es un importante agente causal de sepsis neonatal y meningitis, con tasas de mortalidad que varían entre el 40% y el 80%. *E. amnigenus* también produce sepsis y otras infecciones en el ser humano. Por otra parte, las cepas de *E. cancerogenus* son responsables de infecciones urinarias y en heridas, sepsis y osteomielitis. Por último, *E. gergoviae* se encuentra asociado con el desarrollo de sepsis e infecciones urinarias. Aunque existe cierta información acerca de los patrones de sensibilidad antimicrobiana de las especies de *Enterobacter* recientemente establecidas, son escasas las cantidades de cepas y antibióticos evaluados. Asimismo, la información sobre sensibilidad y resistencia natural es excepcional.

En la presente experiencia, los autores investigaron y compararon la sensibilidad antibiótica natural de cepas de *E. amnigenus*, *E. cancerogenus*, *E. gergoviae* y *E. sakazakii* mediante el estudio de aislamientos clínicos provenientes de distintas fuentes y áreas.

### **Métodos**

Las 107 cepas evaluadas provinieron de aislamientos clínicos y de muestras ambientales. Para el control de las pruebas de sensibilidad se utilizaron cepas de *E. amnigenus* ATCC 33072<sup>T</sup>, *E. cancerogenus* ATCC 33241<sup>T</sup>, *E. gergoviae* ATCC 33028<sup>T</sup>, *E. sakazakii* ATCC 29544<sup>T</sup> y *Escherichia coli* ATCC 25922.

La identificación de las cepas fue confirmada mediante un sistema específico para enterobacterias. La sensibilidad antibiótica fue probada mediante un procedimiento de microdilución en medio de cultivo oxoide. Además, 7 cepas de cada especie también fueron analizadas en el medio de Mueller-Hinton. Los valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) se determinaron luego de la inoculación de 100  $\mu$ l de suspensión bacteriana en las placas portadoras de antibiótico con posterior incubación por 22 horas.

La graficación de la CIM de un antibiótico para una especie frente a la cantidad de cepas detectada con la CIM respectiva generalmente produce una distribución bimodal. Un pico con CIM relativamente bajas representa la población natural mientras que el pico con CIM mayores representa las cepas con resistencia adquirida (secundaria). El análisis de la distribución de la CIM de todas las cepas de una especie para cada antibiótico permitió la determinación de los umbrales biológicos, que limitan la población natural a valores de CIM elevados. De acuerdo con la respuesta bacteriana, la población natural fue clasificada naturalmente sensible, con sensibilidad intermedia o resistente.

### **Resultados**

El análisis reveló diferencias discretas entre las especies respecto de la sensibilidad natural frente a los agentes antimicrobianos. Todas las especies exhibieron sensibilidad natural o intermedia frente a tetraciclina, aminoglucósidos, acilureidopenicilinas, ticarcilina, ampicilina-sulbactam, diversas

cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam, quinolonas, antifolatos, cloranfenicol y nitrofurantoína. Por otra parte, los autores comprobaron resistencia natural frente a benzilpenicilina, oxacilina, macrólidos - con excepción de azitromicina-, lincosamidas, estreptograminas, glucopéptidos, rifampicina y ácido fusídico.

Por otra parte, *E. gergoviae* fue la especie más sensible a la azitromicina, mientras que *E. cancerogenus* resultó ser la más sensible a la fosfomicina. En total, 22 de las 26 cepas del último presentaron sensibilidad intermedia o resistencia uniforme a la amoxicilina, amoxicilina/clavulanato, cefaclor, cefazolina, loracarbef y ceftioxitina. El resto de las enterobacterias exhibieron sensibilidad natural o intermedia frente a todos los betalactámicos, con excepción de benzilpenicilina, oxacilina y ceftioxitina. El 64% de las cepas pertenecientes a la población natural de *E. gergoviae* presentaron sensibilidad intermedia o resistencia a la ceftioxitina. *E. amnigenus* mostró patrones de sensibilidad similares a los de *E. cancerogenus* frente a ciertas cefalosporinas y fue menos sensible que *E. gergoviae* y *E.*

*sakazakii* a loracarbef, cefotiam, cefixima, cefpodoxima, cefdinir y ceftibuteno. Para la mayoría de los antibióticos, las sensibilidades no variaron con los medios de cultivo empleados.

Por último, los valores de CIM para todos los antimicrobianos fueron reproducibles en las cepas de control utilizadas.

### Conclusión

En la bibliografía, la información sobre sensibilidad antimicrobiana de especies de *Enterobacter* recientemente establecidas está restringida a una escasa cantidad de cepas y antibióticos. La presente experiencia se llevó a cabo para establecer una base de datos de la sensibilidad natural de estas "nuevas" especies. Los autores consideran que los presentes hallazgos pueden ser de utilidad para la validación de los resultados de las pruebas de sensibilidad antibiótica, además de ofrecer mayor información sobre los mecanismos de resistencia natural.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Frente a qué agente presenta resistencia natural *Enterobacter amnigenus*?

- A. Benzilpenicilina.
- B. Cloranfenicol.
- C. Ticarcilina.

[Respuesta Correcta](#)