

Dirección, Fuentes científicas .....3

**Expertos invitados****Caso clínico****A - Micobacteriosis en el tracto orofaríngeo en un paciente inmunocompetente***Lilian María Mederos Cuervo* .....4**Informes seleccionados****Reseñas destacadas****1 - Revisión Sistemática y Metanálisis de Cefazolina frente a Penicilinas Antiestafilocócicas para el Tratamiento de Infecciones Hematógenas por *Staphylococcus aureus* Sensible a Metilina en Adultos Agudamente Enfermos***Lee B, Wang S, Rhodes N y colaboradores*  
*International Journal of Antimicrobial Agents* 53(3):225-233, Mar 2019 ..... 8**2 - Abordaje de la Fiebre en Lactantes y Niños Pequeños***Hamilton J, Evans S, Bakshi M*  
*American Family Physician* 101(12):721-729, Ene 2020 ..... 10**3 - Efectos Clínicos y Bacteriológicos de la Claritromicina en la Faringitis Estreptocócica: Resultados de un Metanálisis de Estudios Clínicos***Hoban D, Nauta J*  
*Drug Design, Development and Therapy* 13:35510-35580, Oct 2019 ..... 11**4 - Utilización de Antibióticos en la Neumonía en Función de la Valoración Clínica Basada en las Guías o Basada en la Procalcitonina: Estudio Pragmático Aleatorizado***Montassier E, Javaudin F, Talan D y col.*  
*Annals of Emergency Medicine* 74(4):580-591, Oct 2019 ..... 13**5 - Profilaxis Antimicrobiana para las Infecciones del Tracto Urinario: Importancia de la Valoración de la Adhesión***Gaither T, Coop H*  
*Journal of Pediatric Urology* 15(4):1-8, Ago 2019 ..... 14**Originales destacados****6 - Regulación de Antibióticos y Resistencia a los Antimicrobianos***Hammond A, Stuijzand B, Avison M, Hay A*  
*PLoS One* 15(5):1-12, May 2020 ..... 17**7 - Neumonía Temprana Asociada con el Ventilador después de un Paro Cardíaco***François B, Cariou A, Le Gouge A y col.*  
*New England Journal of Medicine* 381:1831-1842, Nov 2019 ..... 18**8 - Duración del Tratamiento Sistémico con Antibióticos en Pacientes con Infección Ortopédica***Dudareva M, Kūmin M, Scarborough M y col.*  
*Trials* 20(693):1-9, 2019 ..... 20**9 - Aplicaciones en Teléfonos Móviles para la Prevención de la Resistencia Bacteriana***Ritchie S, Yoon C, Humphrey G y col.*  
*PLoS One* 1-12, Ene 2019 ..... 22**10 - Reeducción e Índices de Erradicación de *Helicobacter pylori* en Pacientes Jóvenes***Wang T, Yang X, Zuo X y col.*  
*Helicobacter* 24(3):1-6, Jun 2019 ..... 23

Más Originales destacados .....25-28

Contacto directo .....29

Autoevaluaciones de lectura, Respuestas correctas .....30





Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Rosa María Hermitte**  
Directora PEMC-SIIC

Colección

Temas Maestros

Serie

# Antibióticos

Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)



## Consejo Superior

Programa SIIC de Educación  
Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Eliás N. Abdala, Miguel Allevato, Sebastián A. Alvano, Pablo Bazerque, Daniela Bordalejo, Oscar Bruno, Carlos Camilo Castrillón, Juan C. Chachques, Luis A. Colombato (h), Sixto R. Costamagna, Carlos Crespo, Carlos Damin, Jorge Daruich, Eduardo de la Puente, Raúl A. De Los Santos, Blanca Diez, Ricardo Drut, Roberto Elizalde, Miguel Falasco (h), Germán Falke, Fernando R. Filippini Prieto, Pedro Forcada, Juan Gagliardi, María E. Gómez del Río, Alcides Greca, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Roberto Iérmoli, Miguel A. Largaña, Oscar Levalle, Daniel Lewi, Antonio Lorusso, Javier Lottersberger, Olindo Martino†, Jorge Máspero, Marcelo Melero, José M. Méndez Ribas, José Milei, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Ángel Nadales, Carlos Nery Costa, Beatriz Oliveri, Domingo Palmero, Rodolfo S. Pasqualini, Ricardo Alfredo Pérez de la Hoz, Daniel L. Piskorz, Eduardo Pro, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Graciela B. Salis, Oscar D. Salomón, Ariel Sánchez, Graciela Scagliotti, Elsa Segura, Norberto A. Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, José Vázquez, Juan C. Vergottini, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

SIIC, Consejo de Dirección:  
Arias 2624  
(C1429DXT),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4702-1011  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley N° 11723. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales. Trabajos Distinguidos/Trabalhos Destacados y Temas Maestros son marcas y procedimientos internacionalmente registrados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin previa autorización por escrito de SIIC.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)

 Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

## Comité de expertos

(en actualización)

J. L. Arredondo García, E. Calderón, Alicia Farinati, José M. Gattel, N. González Saldaña, Olindo A. L. Martino, Rubén Massini Jos, José Mensa Pueyo, Ricardo Negroni, Carlos Nesbitt Falomir, Tomás Orduna, Domingo Palmero, Héctor M. Pérez, Samuel Ponce de León Rosales, Carlos E. Remondegui, Guillermo Ruiz Palacios, Elsa Segura, Alfredo Seijo.

## Fuentes científicas

Acta Dermato-Venereológica  
Aids  
AIDS Reader  
Aids Research and Human Retroviruses  
American Journal of Infection Control  
Annals of Hepatology  
Annals of Microbiology  
Annals of Tropical Medicine and Public Health (ATMPH)  
Antimicrobial Agents and Chemotherapy  
Applied and Environmental Microbiology  
Boletín de Malaria y Salud Ambiental  
Brazilian Journal of Infectious Diseases  
Canadian Journal of Microbiology  
Clinical Infectious Diseases  
Clinical Microbiology and Infection  
Emerging Infectious Diseases  
Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica  
Epidemiology and Infection  
Gastroenterology Clinics of North America  
Gut  
Hepatitis B Annual  
Hepato-Gastroenterology  
Hepatology  
HIV Medicine  
IAPAC Monthly  
Indian Journal of Dermatology, Venereology & Leprology  
Indian Journal of Medical Microbiology  
Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS  
Infectio  
Infection and Immunity  
Infection Control and Hospital Epidemiology  
Infectious Disease Clinics of North America  
Infosida  
International Journal of Infectious Diseases (IJID)  
International Journal of Medical Microbiology (IJMM)  
International Journal of Sexual Health  
International Journal of Tuberculosis and Lung Disease  
Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)  
Journal of Antimicrobial Chemotherapy  
Journal of Clinical Microbiology  
Journal of Clinical Virology  
Journal of Global Infectious Diseases  
Journal of Hepatology  
Journal of HIV and Human Reproduction  
Journal of HIV/AIDS & Social Services  
Journal of Infectious Diseases  
Journal of Microbiology, Immunology and Infection  
Journal of the Academy of Clinical Microbiologists  
Journal of Viral Entry  
Journal of Viral Hepatitis  
Journal of Virology  
Kasmera  
Lancet Infectious Diseases  
Leprosy Review  
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz  
Mycoses  
Pediatric Infectious Disease Journal  
Reviews of Infectious Diseases  
Revista Argentina de Infectología Dr. Francisco J. Muñiz  
Revista Argentina de Microbiología  
Revista Argentina de Parasitología  
Revista Argentina de Zoonosis y Enfermedades Emergentes  
Revista Chilena de Infectología  
Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología  
Revista Ibero-Latinoamericana de Parasitología  
Revista Iberoamericana de Micología  
Scandinavian Journal of Infectious Diseases  
Trabajos Distinguidos serie Infectología  
Tropical Journal of Medical Research  
Tropical Parasitology

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena. Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Expertos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

## A - Micobacteriosis en el tracto orofaríngeo en un paciente inmunocompetente

### *Mycobacteriosis in oropharyngeal tract in an immunocompetent patient*

#### Lilian María Mederos Cuervo

Licenciada en Microbiología, Investigadora Auxiliar, Profesora Auxiliar, Máster en Bacteriología-Micología, Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis, Lepra y Micobacterias, Hospital Nacional de Referencia de Atención a Pacientes VIH/sida, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba

**Francisco Rodríguez Delgado**, Médico Especialista de segundo grado de Medicina Interna, Profesor Auxiliar, Máster en Infectología, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba

**Olga Pomier Suárez**, Especialista de primer grado de Medicina Interna; Profesora Instructora, Máster en Infectología, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba

**Angélica Reyes Pérez**, Médica Especialista de primer grado de Nefrología, Profesora Instructora, Máster en Infectología, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba

**Misleydis Sardiñas Aragón**, Licenciada en Tecnología de la Salud, Perfil Microbiología, Profesora Instructora, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba

**Grechen García León**, Licenciada en Tecnología de la Salud, Perfil Microbiología, Profesora Instructora, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba

**María Rosarys Martínez Romero**, Médica Microbióloga, Profesora Asistente, Máster en Bacteriología-Micología, Investigadora Agregada, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), La Habana, Cuba

#### Acceda a este artículo en siicsalud

[www.siicsalud.com/dato/casiic.php/152279](http://www.siicsalud.com/dato/casiic.php/152279)



Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de los autores.

#### Introducción

La incidencia de enfermedad infecciosa por micobacterias no tuberculosas (MNT) está aumentando de manera significativa en los últimos años. Las MNT son patógenos oportunistas ambientales y su creciente asociación con infecciones tanto pulmonares como extrapulmonares se debe a factores como el mayor reconocimiento clínico de estos microorganismos, el aumento de la sensibilidad de las técnicas diagnósticas y el incremento de pacientes con factores predisponentes.<sup>1</sup>

En ocasiones resulta difícil diferenciar si un aislamiento corresponde a una contaminación o está implicado en la patogenia de la enfermedad, por lo que las guías de la *American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America* combinan criterios clínicos y microbiológicos para lograr el correcto diagnóstico de las enfermedades producidas por MNT. Entre las especies micobacterianas reconocidas clínicamente está *Mycobacterium malmoense*; descrita por primera vez en 1977, es una especie de crecimiento lento, no cromogénica, perteneciente al Grupo III en la clasificación de Runyon. Durante algunas décadas esta especie se restringía geográficamente a Europa, pero después de la pandemia producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), esta especie micobacteriana también se ha expandido geográficamente.<sup>2-5</sup> El objetivo de este trabajo es describir el primer caso de

infección por *Mycobacterium malmoense* en el tracto orofaríngeo en un paciente cubano inmunocompetente.

#### Caso clínico

Paciente varón, de raza blanca, inmunocompetente, de 43 años de edad, médico de profesión, radicado por un año en la República de Angola como colaborador. Describe haber padecido durante ese período cinco episodios de paludismo, en todos recibió tratamiento específico con buena evolución clínica. Dos semanas después de su arribo a Cuba, durante su período vacacional (mayo de 2015) debuta con cuadro febril por lo que es remitido al Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK) para descartar un posible nuevo cuadro palúdico, dados los antecedentes referidos por el paciente. Ingresó en nuestra institución hospitalaria el 22 de junio de 2015; en esa ocasión el paciente comenta que desde hace algunos meses padece de dolor intermitente en el tracto orofaríngeo, que en esa fecha fue acrecentándose, acompañado de fiebre de 38-38.5 °C, generalmente durante la tarde-noche, acompañada de escalofríos y malestar general. El paciente describe que por esta razón ya había recibido tratamiento con antibióticos, sin obtener buenos resultados.

En el examen físico, en la zona orofaríngea solo se encontró mucosa lesionada y enrojecida no exudativa (Figura 1). Se le realizaron diferentes estudios: radiografía de tórax: sin alteraciones; hemoglobina: 128 g/l; 9800 leucocitos/ml; hematocrito: 46; eritrosedimentación: 88 mm; gota gruesa paludismo: I, II, y III (negativas); serología VIH; no reactiva. Conjuntamente se le realizaron algunos estudios bacteriológicos; el hemocultivo y el exudado nasofaríngeo resultaron ambos negativos. Asimismo, se le indicó cultivo de exudado nasofaríngeo buscando bacilos

ácido-alcohol resistentes (BAAR); estas muestras fueron procesadas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Tuberculosis-Lepra-Micobacterias del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Las muestras fueron descontaminadas con  $H_2SO_4$  al 4%, según técnica recomendada.<sup>6,7</sup> Para el aislamiento y cultivo micobacteriano se utilizó medio de cultivo sólido de Löwenstein-Jensen (L-J), y cultivo automatizado en cultivo líquido Bact/Alert 3D, las lecturas del cultivo sólido se realizaron cada siete días.

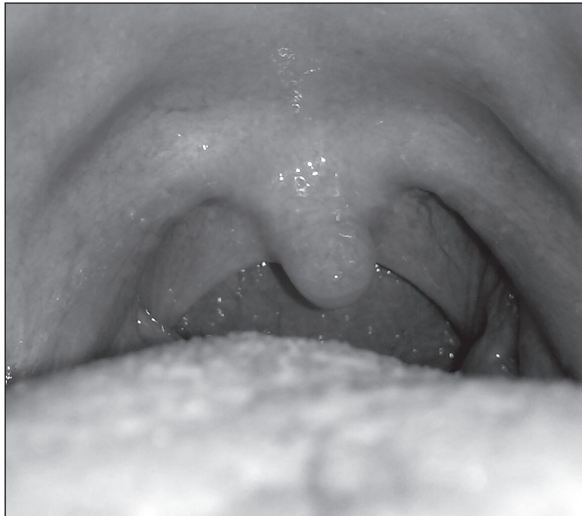


Figura 1. Se observa zona orofaríngea con mucosa lesionada no exudativa.

A las 3-4 semanas de incubación se detectó por ambos métodos la presencia de BAAR, en el medio L-J se observó la presencia de colonias no pigmentadas, de crecimiento lento, de bordes irregulares; la codificación de los cultivos varió entre 5 y 7, respectivamente. Para la clasificación e identificación de *Mycobacterium tuberculosis* se utilizó el kit inmunocromatográfico SD Biotec TBAg MPT64; la cepa aislada resultó ser no tuberculosa. Posteriormente, esta cepa fue clasificada e identificada según técnicas fenotípicas-bioquímicas recomendadas en la literatura.<sup>8,9</sup> Para la clasificación micobacteriana según Runyon 1959, se tuvieron en cuenta la velocidad de crecimiento y la producción de pigmentos; para la identificación micobacteriana se realizaron las pruebas bioquímicas recomendadas; niacina, catalasa 68 °C, nitrataza, arilsulfatasa, ureasa, lipasa o tween 80, telurito de potasio, toma de hierro, toma de NaCl 5% y pirazinamidas.<sup>10,11</sup> La cepa fue clasificada como perteneciente al Grupo III de Runyon, e identificada como *M. malmoense*, por lo que se decide tratarlo con rifampicina 600 mg/día, claritromicina 500 mg/día y etambutol 1 g/día durante cuatro semanas. Al obtener una buena evolución clínica, el paciente es egresado y seguido por consulta externa hasta la finalización del tratamiento. Actualmente se encuentra totalmente recuperado.

## Discusión

Los datos epidemiológicos demuestran que, en los últimos años, ha habido un significativo incremento de la incidencia de micobacteriosis por gérmenes oportunistas, no solo en pacientes infectados por el VIH, sino también en los individuos inmunocompetentes. Las formas clínicas más frecuentes son las pulmonares; sin embargo, también ha aumentado la incidencia de las manifestaciones extrapulmonares e infecciones diseminadas, con dependencia del estado de la barrera inmunitaria del paciente. Esto se ha relacionado con diferentes factores, como el incremento en la prevalencia de estas especies micobacterianas asociadas con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la mejora de las técnicas de diagnóstico y la naturaleza de los microorganismos, pero sobre todo por el aumento del reconocimiento clínico de las micobacteriosis y de su descripción en pacientes inmunocomprometidos, con neoplasias, receptores de trasplantes, con administración de esteroides y, sobre todo, por el advenimiento de la pandemia de VIH.<sup>10,12,13</sup>

En la literatura han sido varios los informes de micobacteriosis producidas por *M. malmoense*; casi siempre este microorganismo se ha descrito asociado con algún tipo de inmunocompromiso en cuadros clínicos respiratorios; sin embargo, esta especie también ha sido vinculada con cuadros extrapulmonares, como linfadenitis y daño del tejido hepático.<sup>4,13,14</sup>

*Mycobacterium malmoense* ha sido aislada de fuentes naturales: agua y suelo en lugares como Zaire y Japón, pero su aislamiento se asocia habitualmente con enfermedad pulmonar con características clínicas y radiológicas similares a las causadas por *M. tuberculosis*. La *British Thoracic Society* describe esta especie micobacteriana como responsable del 50% de los casos de enfermedad infecciosa pulmonar por MNT.<sup>15</sup>

El diagnóstico de infecciones extrapulmonares por organismos pertenecientes al género *Mycobacterium* es, en general, dificultoso debido a la escasa concentración bacilar presente en las muestras. Para el diagnóstico de estas infecciones la literatura no recomienda la utilización de medios líquidos, pues estos pueden incrementar la presencia de microorganismos contaminantes. Estas infecciones, en muchos casos, no pueden llegar a ser diagnosticadas, y la la positividad obtenida en este tipo de muestras es de aproximadamente el 50% al 70%.<sup>16,17</sup>

El tratamiento de la infección micobacteriana se ha complicado notablemente, pues estos microorganismos han desarrollado resistencia a un amplio número de antimicrobianos.<sup>18</sup> Por todo lo anteriormente expuesto, enfatizamos la importancia diagnóstica de las infecciones por *Mycobacterium* para poder enfrentar el correcto y oportuno diagnóstico, tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeficientes, como son aquellos con VIH/sida, quienes tienen mayor tendencia a evolucionar a la diseminación de la infección.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020  
www.siic.salud.com

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

### Lista de abreviaturas y siglas

MNT, micobacterias no tuberculosas; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; IPK, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí; BAAR, bacilos ácido-alcohol resistentes; L-J, cultivo sólido de Löwenstein-Jensen.

### Autoevaluación del artículo

Las micobacterias no tuberculosas son patógenos oportunistas ambientales y su creciente asociación con infecciones, tanto pulmonares como extrapulmonares, se debe a factores como el mayor reconocimiento clínico de estos microorganismos, el aumento de la sensibilidad de las técnicas diagnósticas y el incremento de pacientes con factores predisponentes.

#### ¿Cuál es la importancia del diagnóstico en el tratamiento de las infecciones producidas por *Mycobacterium*?

A, Evitar la diseminación de la enfermedad; B, Identificar la especie micobacteriana; C, Observar el crecimiento micobacteriano; D, Eliminar la infección micobacteriana; E, Ninguna de las mencionadas.

Verifique su respuesta en [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/152279](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/152279)

#### Cómo citar

Mederos Cuervo LM, Rodríguez Delgado F, Pomier Suárez O, Reyes Pérez A, Sardiñas Aragón M, García León G, Martínez Romero MR. Micobacteriosis en el tracto orofaríngeo en un paciente inmunocompetente. *Temas Maestros Antibióticos* 2(2):4-6, Oct 2020.

#### How to cite

Mederos Cuervo LM, Rodríguez Delgado F, Pomier Suárez O, Reyes Pérez A, Sardiñas Aragón M, García León G, Martínez Romero MR. Mycobacteriosis in oropharyngeal tract in an immunocompetent patient. *Temas Maestros Antibióticos* 2(2):4-6, Oct 2020.

### Conexiones temáticas

Los informes de Temas Maestros se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades



#### Bibliografía

1. Cosma CL, Sherman DR, Ramakrishnan L. The secret lives of the pathogenic mycobacteria. *Ann Rev Microbiol* 57:641-676, 2003.
2. Schröder KH, Juhlín I. *Mycobacterium malmoense* sp. *Nov Int J Syst Bacteriol* 27:241-246, 1977.
3. Portaels F, Deneb M, Larsson L. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium malmoense*. Comments on the possible origin of infection and methods for laboratory diagnosis. *Tubercle* 72:218-222, 1991.
4. Zaugg M, Salfinger M, Opravil M, Lüthy R. Extrapulmonary and disseminated infections due to *Mycobacterium malmoense*: case report and review. *Clin Infect Dis* 16(4):540-9, 1993.
5. Mederos LM, Pérez D, González D, Paneque A, E. Montoro. Linfadenitis por *Mycobacterium malmoense* y sida. *Rev Chil Infect* 21:229-231, 2004.
6. Barrera L. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y guía teórica. Parte II. Cultivo. INEI, ANLIS Dr. Carlos Malbrán. Argentina. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, 2008.
7. OPS. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía Técnica, Parte I

Baciloscopia, pp. 23-24, 2008.

8. OPS. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía Técnica, Parte II Cultivo, pp. 33-43, 2008.
9. Caminero JA, Rodríguez F, González A, Fernández JM, Cabrera P. Tuberculosis. Guía para especialistas. Capítulo 26. Micobacterias no tuberculosas, pp. 23-7, 2011.
10. Mederos Cuervo LM, Sardiñas Aragón M, García León G, Guerra Rodríguez JC, Martínez Romero MR, Díaz Rodríguez R. Aspectos clínicos y aislamientos de micobacterias ambientales en muestras pulmonares y extrapulmonares. *Salud i Ciencia* 21(1):35-39, 2014.
11. Mederos LM, Sardiñas M, García G, Martínez MR, Reyes A, Díaz R. Frecuencia de aislamiento del género *Mycobacterium* en muestras de orina. *Rev Chilena Infectol* 32(5):591-592, 2015.
12. Casal M. Cómo denominar a las micobacterias diferentes a *Mycobacterium tuberculosis* y a *Mycobacterium leprae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 21:296-298, 2003.
13. Olsen RJ, Cernoch PL, Land GA. Mycobacterial synovitis caused by slow-growing nonchromogenic

species: eighteen cases and a review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 130:783-791, 2006.

14. Mederos LM, Fonseca C, Valdés L, Pérez D, Pomier O, E. Montoro. Infección diseminada por *Mycobacterium malmoense* en un paciente con sida. *Salud i Ciencia* 16(8):891-892, 2009.
15. Camarena JJ, González R. Micobacterias atípicas y su implicación en patología infecciosa pulmonar. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 29(Supl 5):66-75, 2011.
16. Mederos LM, Fleites G, Guerra JC, Martínez MR, MC, Sardiñas M, García G, Díaz R. Importancia diagnóstica de las infecciones extrapulmonares causadas por el género *Mycobacterium*. *Rev Cub Med Trop* 67(3), 2015. On-line version ISSN 1561-3054.
17. Mederos LM, Fleites G, Guerra JC, Martínez MR, MC, Sardiñas M, García G, Díaz R. Importancia diagnóstica de las infecciones extrapulmonares causadas por el género *Mycobacterium*. *Rev Cub Med Trop* 67(3), 2015. On-line version ISSN 1561-3054.
18. Van Ingen J, Boeree MJ, Van Soolingen D, Mouton J W. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat* 15:149-61, 2012.

Amplíe el contenido  
del ejemplar impreso.

Acceda  
a la *edición virtual* de  
**Temas Maestros  
Antibióticos**



Ingresa a

[www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php](http://www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php)

Consulte los números anteriores en  
[www.trabajosdistinguidos.com](http://www.trabajosdistinguidos.com)

Actualícese en castellano,  
con artículos originales  
e informes seleccionados por expertos  
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español sobre la base de las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

### 1 - Revisión Sistemática y Metanálisis de Cefazolina frente a Penicilinas Antiestafilocócicas para el Tratamiento de Infecciones Hematógenas por *Staphylococcus aureus* Sensible a Meticilina en Adultos Agudamente Enfermos

Lee B, Wang S, Rhodes N y colaboradores

University of California Irvine Health, Orange; Midwestern University, Downers Grove, EE.UU.

[Cefazolin versus Anti-staphylococcal Penicillins for the Treatment of Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections in Acutely-ill adult Patients: Results of a Systematic Review and Meta-analysis]

International Journal of Antimicrobial Agents 53(3):225-233, Mar 2019

*En pacientes con infecciones por S. aureus sensible a la meticilina, la cefazolina se asoció con tasas significativamente menores de fracasos terapéuticos, con menor mortalidad global y con menor número de eventos adversos asociados con el tratamiento, en comparación con las penicilinas antiestafilocócicas.*

Las infecciones hematógenas causadas por *Staphylococcus aureus* es la causa principal de morbimortalidad en los hospitales, especialmente en las unidades de cuidados intensivos (UCI). El amplio uso de catéteres intravasculares en pacientes críticos es un factor de riesgo mayor para la aparición de infecciones invasivas por *S. aureus*. El tratamiento antibiótico efectivo y temprano es esencial para reducir la mortalidad, especialmente en presencia de sepsis y de shock séptico. La optimización en el uso de antibióticos en el contexto de un abordaje institucional integral y multidisciplinario se ha recomendado para reducir la resistencia bacteriana, las reacciones adversas a los tratamientos (RAT) y los costos globales.

Tradicionalmente, las penicilinas antiestafilocócicas (PAE), como la nafcilina y la oxacilina, han sido consideradas el tratamiento de elección para las infecciones por *S. aureus* sensible a la meticilina (SASM). La farmacocinética de los betalactámicos, sin embargo, es compleja e impredecible en el contexto de la UCI, con una prevalencia alta de RAT. La cefazolina, por otra parte, ofrece una dosificación más conveniente, vida media más larga y menor tasa de RAT. El temor a los fracasos terapéuticos por inactivación ha relegado la cefazolina al estado de tratamiento alternativo.

Estudios recientes han indicado que los resultados del tratamiento con cefazolina de las infecciones por SASM son similares a los de las PAE, aunque los datos no son concluyentes. En este estudio, los autores realizaron una revisión sistemática y metanálisis de la bibliografía para comparar la efectividad y la tolerabilidad de

la cefazolina y de las PAE en el tratamiento de las infecciones hematógenas por SASM.

#### Material y métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la bibliografía hasta julio de 2017 en las bases de datos PubMed, Web of Science, CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) y CDSR (Cochrane Database of Systematic Review). La búsqueda fue realizada por dos de los investigadores en forma independiente y se restringió a artículos en inglés que reportaran resultados de tratamientos de infecciones por SASM.

Los datos de interés extraídos de los estudios incluyeron tasas de fracasos terapéuticos, mortalidad bruta no ajustada, tasas de RAT, variables demográficas, diseño del estudio, tamaño muestral y características de la infección (metastásica, con alta carga bacteriana, etcétera). Se consideraron infecciones por SASM con alta carga bacteriana la bacteriemia con endocarditis, osteomielitis, abscesos profundos, infección de prótesis vasculares, neumonía o meningitis. Las PAE utilizadas fueron oxacilina, nafcilina y cloxacilina. Se calculó la gravedad de la enfermedad sobre la base de un puntaje específico. El riesgo de sesgos fue evaluado por dos de los investigadores, con intervención de un tercero en caso de discrepancia; se utilizaron las herramientas CRBAT (Cochrane Risk of Bias Assessment Tool) y NOS (Newcastle-Ottawa Scale). El riesgo de sesgos de publicación fue estimado por inspección visual de los diagramas en embudo y por la prueba de Egger para asimetría de los diagramas en embudo.

El criterio principal de valoración de la revisión fue el fracaso del tratamiento comparativo entre pacientes que recibieron cefazolina y enfermos que recibieron PAE para infecciones por SASM. El fracaso terapéutico se definió como persistencia de la infección, recurrencia del SASM o mortalidad por cualquier causa. La RAT se definió como la aparición durante el tratamiento activo de una reacción renal, hepática, dermatológica o sistémica compatible con un efecto adverso reportado para el fármaco en cuestión. Los criterios secundarios de valoración fueron la mortalidad global por cualquier causa y las RAT.

Las variables binarias se expresan como recuentos y porcentajes, y las variables continuas lo hacen como medias o medianas, con desviaciones estándar (DE), rangos y rangos intercuartílicos. Se calcularon los *odds ratio* (OR) agrupados, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La heterogeneidad estadística entre los estudios fue evaluada con la prueba de chi al cuadrado ( $p < 0.10$ ) y con el estadístico  $I^2$  ( $p > 50\%$ ). Para los datos con baja heterogeneidad se utilizó para el análisis un modelo de Mantel-Haenszel de efectos fijos; en los

otros casos se utilizó un modelo de efectos aleatorios.

Se realizó un análisis de metarregresión univariada para evaluar los potenciales modificadores del tamaño del efecto, incluidas las infecciones metastásicas, la alta carga bacteriana y la gravedad de la enfermedad. Los metanálisis fueron llevados a cabo para obtener estimaciones agrupadas del tamaño del efecto. Se realizaron análisis de subgrupos para evaluar el impacto de la alta mortalidad y de la baja mortalidad en los estudios. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

La búsqueda sistemática identificó 866 resúmenes, de los cuales 104 eran artículos completos. Después de aplicados los criterios de exclusión, nueve estudios fueron incluidos en el metanálisis. Ocho trabajos eran retrospectivos, y uno, de cohorte prospectiva. Cuatro ensayos eran multicéntricos.

Los estudios incluían 4442 pacientes, 1726 (38.9%) que recibieron cefazolina y 2716 que recibieron una PAE (oxacilina:  $n = 105$ ; nafcilina:  $n = 358$ ; dicloxacilina:  $n = 249$ ; oxacilina más nafcilina:  $n = 2004$ ).

Se informaron infecciones por SASM con alta carga en 1357 pacientes (30.5%); en estos pacientes los diagnósticos fueron infecciones osteoarticulares (48.3%), endocarditis (27.5%), abscesos (9.9%) y neumonía (9.1%). La frecuencia de abscesos epidurales o intraespinales fue de 6.8% (92/1357). Los pacientes eran predominantemente hombres (86.6%), con una edad de  $57.4 \pm 14.2$  años. No hubo diferencias en cuanto al sexo y a la edad entre el grupo cefazolina y el grupo PAE. La heterogeneidad de los estudios fue baja ( $p = 0.32$ ;  $I^2 = 14\%$ ).

La tasa de infección metastásica por SASM fue similar entre los pacientes con cefazolina y los pacientes con PAE (22.8% frente a 21.0%,  $p = 0.56$ ). La mortalidad intraestudio  $\geq 15\%$  fue más frecuente en el grupo cefazolina (50% frente a 25%).

Se informó fracaso terapéutico en 18.9% ( $n = 327$ ) de los pacientes con cefazolina, y en 26.4% ( $n = 716$ ) de los sujetos con PAE. Se detectó una reducción significativa de los fracasos terapéuticos en los individuos tratados con cefazolina, en comparación con los pacientes con PAE (OR = 0.70; IC 95%: 0.61 a 0.82;  $p < 0.001$ ). El efecto protector de la cefazolina persistió en el subgrupo de estudios con mortalidad  $< 15\%$  (OR = 0.70; IC 95%: 0.60 a 0.82;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 39\%$ ). En el subgrupo de estudios con mortalidad  $\geq 15\%$  ( $n = 3$ ), las estimaciones puntuales mostraron menor riesgo de fracaso terapéutico con la cefazolina, pero sin alcanzar significación estadística (OR = 0.67; IC 95%: 0.31 a 1.45;  $p = 0.31$ ;  $I^2 = 0\%$ ). El análisis de metarregresión univariada no identificó efectos de la infección metastásica ni de la infección con alta carga sobre la tasa de fracasos terapéuticos.

La tasa de mortalidad global por todas las causas fue 15.7% ( $n = 271$ ) en el grupo cefazolina, y 23.1% ( $n = 628$ ) en el grupo PAE. El riesgo de muerte por cualquier causa fue menor entre los pacientes tratados con cefazolina (OR = 0.69; IC 95%: 0.59 a 0.81;  $p < 0.001$ ). La reducción del riesgo fue significativa en

los estudios con probabilidad de mortalidad  $< 15\%$  ( $p < 0.001$ ), pero no alcanzó nivel de significación en los estudios con mortalidad  $\geq 15\%$  ( $p = 0.28$ ). La disminución de la mortalidad con cefazolina se observó en el subgrupo de estudios ( $n = 7$ ) que comunicaron mortalidad a los 90 días (OR = 0.69; IC 95%: 0.59 a 0.82;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 25\%$ ).

Cinco estudios reportaron la aparición de efectos adversos durante el tratamiento; el 15.3% (105/688) de los pacientes presentaron RAT. La heterogeneidad de estos estudios fue alta ( $p = 0.05$ ;  $I^2 = 59\%$ ), por lo que se utilizó un modelo de efectos aleatorios para el metanálisis. La incidencia de RAT con cefazolina varió entre 3.3% y 12.7%, mientras que con PAE lo hizo entre 3.5% y 29.5 por ciento. En promedio, la RAT fue informada en 7.7% del grupo cefazolina, y en 22.6% en el grupo PAE (OR = 0.39; IC 95%: 0.15 a 1.00;  $p = 0.05$ ).

Se estimó también el impacto potencial del sesgo de publicación para fracaso terapéutico y para mortalidad por cualquier causa. El gráfico en embudo no identificó potenciales sesgos de publicación con respecto al fracaso terapéutico (prueba de Egger:  $p = 0.37$ ). En el caso de la mortalidad, en cambio, la evaluación visual del gráfico en embudo indicó una desviación potencial hacia el lado izquierdo (prueba de Egger:  $p = 0.07$ ). En el análisis con el método de ajuste y agregación, el tratamiento con cefazolina continuó siendo significativamente protector contra la mortalidad (OR = 0.66; IC 95% = 0.51 a 0.85;  $p < 0.001$ ).

## Discusión y conclusiones

Los autores hicieron una revisión sistemática y metanálisis de estudios contemporáneos que compararon los resultados clínicos de pacientes con infecciones por SASM tratados con cefazolina o con PAE. Se encontró que la cefazolina se asoció con tasas significativamente menores de fracaso terapéutico, con menor mortalidad global y con menor número de RAT.

Los hallazgos del estudio apoyan el papel de la cefazolina en el tratamiento de las infecciones por SASM, refutan la idea que el tratamiento preferencial debe ser con PAE, y refuerzan la necesidad de estudios controlados comparativos.

La principal preocupación que suscita el tratamiento con cefazolina en la práctica clínica es el riesgo de fracaso terapéutico, especialmente por sobreproducción de betalactamasa tipo A, que tiene la capacidad de hidrolizar la molécula de cefazolina; sin embargo, la producción de esta betalactamasa es altamente variable entre los pacientes. La carga infecciosa del paciente no parece tampoco ser un factor limitante con la cefazolina. Un análisis adicional con estratificación de los pacientes en subgrupos con diferente gravedad de la enfermedad, muestra que no es necesaria la selección de una PAE en pacientes con enfermedad más grave.

El hallazgo de que la cefazolina parece ser más efectiva que las PAE ha sido reportado en estudios previos. Un metanálisis de 2014 mostró similar efectividad y seguridad (sin comparación directa) entre cefazolina y PAE, con riesgo comparable de mortalidad



a los 90 días. Otra revisión sistemática reciente mostró mejor tolerabilidad con la cefazolina. Si bien el beneficio clínico de la cefazolina ha sido documentado en estos metanálisis, ninguno ha estratificado la población de estudio por la gravedad de la enfermedad, que se considera un factor mayor de confusión para la interpretación de la efectividad. Los autores manifiestan que el presente metanálisis brinda evidencia adicional a favor de la efectividad y de la seguridad de la cefazolina, con un análisis estratificado por gravedad de la enfermedad estafilocócica.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio: la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios, y que no hubo suficientes pacientes con enfermedad por SASM del sistema nervioso central (meningitis), por lo que las conclusiones no se extienden a estos casos.

En conclusión, los hallazgos del estudio muestran mejores resultados clínicos y menor riesgo de RAT en los pacientes con infecciones por SASM tratados con cefazolina, frente a las PAE. La mayoría de estos pacientes puede ser tratada con cefazolina, con adecuada efectividad y seguridad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164551](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164551)

## 2 - Abordaje de la Fiebre en Lactantes y Niños Pequeños

Hamilton J, Evans S, Bakshi M

Drexel University College of Medicine, Filadelfia, EE.UU.

[Management of Fever in Infants and Young Children]

**American Family Physician** 101(12):721-729, Ene 2020

*Las enfermedades febriles en niños de menos de 36 meses representan un desafío clínico sustancial, ya que se asocian con consecuencias potencialmente graves. En el estudio se resumen las pautas diagnósticas para pacientes febriles de menos de 3 años y se sugieren los antibióticos de elección cuando está indicado el tratamiento antibacteriano empírico.*

A partir de la década de 1980 se registraron reducciones muy importantes de los índices de bacteriemia y meningitis en niños. Sin embargo, las enfermedades febriles en niños de menos de 36 meses siguen siendo un problema clínico sustancial, asociado con consecuencias potencialmente graves.

La edad por debajo del mes, el escaso estado de alerta, los exantemas petequiales, el llenado capilar prolongado y el aumento del esfuerzo respiratorio son los hallazgos que sugieren infección grave en niños. Las del tracto urinario son las infecciones bacterianas graves más comunes en niños de menos de 3 años, de modo que siempre se deben considerar en el algoritmo diagnóstico de pacientes con fiebre de etiología desconocida. El recuento anormal de glóbulos blancos se asocia con poca sensibilidad para las infecciones bacterianas invasivas; en cambio, los

niveles de procalcitonina y proteína C-reactiva, cuando pueden determinarse, son más útiles en términos de diagnóstico. La radiografía de tórax rara vez es recomendable en niños de más de 28 días, en ausencia de signos sugestivos de infección respiratoria. La punción lumbar no está indicada en niños de más de 3 meses, sin signos de foco, pero puede considerarse en pacientes de 1 a 3 meses, con resultados anormales de laboratorio.

Ciertos protocolos, como el de paso a paso (*step-by-step*), el *Laboratory Score* y el algoritmo de Rochester, pueden ser de ayuda para identificar pacientes de riesgo bajo. En circunstancias epidemiológicas particulares, las pruebas para la detección de virus influenza y coronavirus pueden ser útiles.

En los pacientes en quienes está indicado el tratamiento empírico, los antibióticos recomendados son ceftriaxona o cefotaxima en niños de 1 a 3 meses, y ampicilina con gentamicina o cefotaxima en los neonatos. En los niños de 3 meses a 3 años con diagnóstico presuntivo de neumonía se recomienda el uso de azitromicina o amoxicilina; en sospecha de infecciones urinarias, los antibióticos recomendados son cefixima, amoxicilina más ácido clavulánico o trimetoprima/sulfametoxazol. Para la elección del antibiótico más apropiado se deben considerar los patrones locales de resistencia.

La evaluación de niños de menos de 3 años con fiebre sigue siendo un desafío clínico; a partir de la década de 1980 se crearon guías para identificar aquellos pacientes que pueden ser tratados con seguridad en el hogar; sin embargo, ningún protocolo ha sido completamente satisfactorio. En las últimas décadas se produjeron cambios importantes en las características epidemiológicas, la resistencia a los antibacterianos y la disponibilidad de pruebas diagnósticas que motivaron modificaciones importantes en las recomendaciones clínicas.

### Recomendaciones prácticas

Los niños de menos de 28 días con fiebre de más de 38 °C (100.4 °F) deben ser sometidos a un algoritmo diagnóstico, con examen clínico, estudio de laboratorio, cultivos de orina y sangre, estudio de orina y punción lumbar (grado de evidencia C, opinión de expertos).

En los niños febriles de más de 28 días, pero de menos de 3 meses, se debe realizar examen físico completo y estudio de orina. Puede considerarse la punción lumbar, pero este procedimiento no se sugiere para todos los pacientes de este grupo etario (grado de evidencia C, guía de consenso del *American College of Emergency Physicians*).

En los niños con fiebre, mayores de 28 días, la necesidad de solicitar radiografía de tórax depende de la presentación clínica y los estudios de laboratorio. La radiología no se recomienda en niños con sibilancias compatibles con bronquiolitis o asma.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164497](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164497)

### 3 - Efectos Clínicos y Bacteriológicos de la Claritromicina en la Faringitis Estreptocócica: Resultados de un Metanálisis de Estudios Clínicos

Hoban D, Nauta J

University of Manitoba, Winnipeg, Canadá; Abbott Healthcare Products B.V., Weesp, Países Bajos

[Clinical and Bacteriological Impact of Clarithromycin in Streptococcal Pharyngitis: Findings from a Meta-Analysis of Clinical Trials]

**Drug Design, Development and Therapy** 13:35510-35580, Oct 2019

*Si bien en la mayoría de las guías de práctica clínica, la claritromicina no se considera el tratamiento de primera línea para las infecciones del tracto respiratorio superior, los resultados de la presente revisión de cinco estudios indican que este antibiótico es una alternativa válida, eficaz y bien tolerada para el tratamiento de la faringitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A en niños y adultos.*

La faringitis aguda y otras infecciones del tracto respiratorio superior (ITRS) son motivos frecuentes de consulta; entre las infecciones bacterianas, la faringitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHGA; *Streptococcus pyogenes*) es la infección con mayor relevancia clínica. La faringitis por EBHGA es responsable del 20% o más de las consultas médicas por odinofagia en los niños de más de 3 años, y del 5% al 15% de los casos en la población adulta.

La odinofagia habitualmente es autolimitada, y en las faringitis en general el papel del tratamiento con antibióticos para la resolución de los síntomas es limitado. Sin embargo, en la faringitis por EBHGA confirmada, el tratamiento con antibióticos tiene un papel más importante. El diagnóstico preciso y el tratamiento adecuado en la faringitis estreptocócica (FE) tienen por finalidad reducir el riesgo de reinfección y de complicaciones a largo plazo, como fiebre reumática, complicaciones supurativas, como mastoiditis y linfadenitis cervical, glomerulonefritis postestreptocócica y psoriasis en gotas. Ocasionalmente, la FE puede asociarse con síndrome de shock tóxico o fascitis necrotizante. En la actualidad, la fiebre reumática aguda es infrecuente; en cambio, en los países con recursos económicos escasos, la FE sigue siendo una causa significativa de enfermedad cardíaca adquirida en los niños.

La claritromicina es un macrólido de segunda generación, con ventajas importantes respecto de la eritromicina: actividad de mayor espectro y mejor tolerabilidad. El tratamiento con claritromicina se considera una opción terapéutica válida para los pacientes con faringitis bacteriana aguda, cuando no puede utilizarse penicilina V o amoxicilina.

Una revisión de 2012 confirmó la eficacia y la seguridad de la claritromicina en niños con ITRS, mientras que en una revisión sistemática Cochrane de 2016 se demostró la equivalencia de los macrólidos, respecto de la penicilina, para el tratamiento de la faringitis por EBHGA en adultos; sin

embargo, sólo se evaluaron 499 pacientes tratados con claritromicina. El objetivo de la presente revisión sistemática con metanálisis fue determinar la eficacia de claritromicina, en pacientes con faringitis por EBHGA.

#### Métodos

A partir de la base de datos de Abbott se identificaron todos los estudios clínicos con claritromicina, realizados en pacientes con FE. La calidad de los trabajos se determinó con la escala de Jadad de 5 puntos. Se incluyeron cinco artículos aleatorizados, multicéntricos y realizados en el ámbito externo.

En los pacientes que consultaron por odinofagia y que presentaron algún signo clínico sugestivo de FE se tomaron dos muestras de fauces. En una de ellas se buscó antígeno de EBHGA por medio de inmunoensayo rápido, asociado con sensibilidad  $\geq 90\%$  y especificidad de 97.4%, mientras que la segunda se utilizó para cultivo. Todas las colonias beta hemolíticas se cuantificaron, aislaron e identificaron con tinción de Gram, prueba de sensibilidad a bacitracina y reacción de catalasa. Los resultados se confirmaron con antiseros específicos.

Se incluyeron estudios realizados en niños de 12 años o más con odinofagia, al menos un signo de FE e infección por EBHGA confirmada por laboratorio (prueba rápida para la detección de antígeno de EBHGA) o considerada como tal por el profesional. El reclutamiento se llevó a cabo en simultáneo con la realización de la prueba rápida para la detección de EBHGA, antes de que los resultados de los cultivos estuvieran disponibles. Los pacientes, que debían estar en buen estado general, fueron aleatoriamente asignados a los grupos de tratamiento; los controles se realizaron entre los 5 y 7 días (visita 2), entre los 4 y 5 días después de finalizado el tratamiento (visita 3) y entre los días 19 y 25 (visita 4) en los pacientes que completaron el protocolo. En cada control se tomaron muestras de fauces y se registraron los efectos adversos y la adhesión a la terapia. La respuesta clínica se determinó en las visitas 3 y 4. En todos los estudios, la duración planificada del tratamiento fue de diez días.

La respuesta clínica se determinó al final del tratamiento: curación clínica-resolución de signos y síntomas; mejoría clínica de los signos y los síntomas, pero sin resolución; fracaso terapéutico, en ausencia de mejoría o con agravamiento de las manifestaciones clínicas, y recurrencia de los signos y síntomas durante el seguimiento, después de su resolución (solo en los estudios de FE). El éxito clínico al final del estudio se definió en los casos con curación o mejoría clínica.

Para la definición de curación bacteriológica al final del estudio se consideraron la erradicación (desaparición del patógeno al final del tratamiento, y durante el período de seguimiento), la recurrencia (desaparición del patógeno al final del tratamiento, pero reaparición en el período de seguimiento), la reinfección (erradicación del patógeno aislado antes del tratamiento farmacológico y aparición de uno nuevo en

cualquier momentos del seguimiento) y persistencia (en otros casos).

## Resultados

En total, cinco estudios fueron aptos para la revisión; todos los trabajos se realizaron entre 1985 y 1988. Tres investigaciones fueron a doble ciego, en una se aplicó un diseño a simple ciego y el último trabajo fue de diseño abierto.

Fueron evaluados 1184 pacientes con signos y síntomas de FE: 600 recibieron tratamiento con claritromicina 250 mg, dos veces por día, 584 recibieron penicilina V potásica, en dosis de 250 mg 3 o 4 veces por día (n = 412) o 500 mg de eritromicina dos veces por día (n = 172).

La mediana de edad fue de 30 años en el grupo de claritromicina y en los grupos control en conjunto (12 a 83 años en pacientes tratados con claritromicina, y 11 a 73 años en los enfermos del grupo control). Sin embargo, la mayoría de los pacientes en ambos grupos tenía 18 años o más (573 de 600 en el grupo de claritromicina; 555 de 584 en los grupos de comparación); las dos terceras partes de los participantes de todos los grupos eran de sexo masculino (394 en el grupo de claritromicina, y 381 en los grupos de comparación).

En los tres grupos de tratamiento, la mediana del total de la dosis y la mediana de la duración del estudio se correspondieron con la dosis total y la duración planificadas, respectivamente. La mediana del índice de adhesión fue cercana al 100% en los tres grupos de terapia.

Los índices de curación y de éxito clínico (curación o mejoría) fueron muy similares en los tres grupos y en los estudios individuales. Sin embargo, los índices de curación bacteriológica fueron más altos en el grupo de claritromicina, en comparación con los grupos control.

Globalmente se registraron 457 eventos adversos emergentes durante el tratamiento en 287 pacientes. Un total de 51 de los 216 eventos (23.6%) registrados en enfermos que recibieron claritromicina se consideraron probablemente relacionados con la medicación, en comparación con 27 de 34 (79.4%) en los pacientes tratados con eritromicina, 9 de 64 (14%) en el grupo de penicilina, 250 mg 4 veces por día, y 7 de 117 (6%) entre los individuos que recibieron penicilina 250 mg tres veces por día.

Un total de 23 efectos adversos se consideraron graves (claritromicina, n = 9, 1.5%; eritromicina, n = 7, 4.1%; penicilina, 250 mg 4 veces por día, n = 5, 2.7%; penicilina, 250 mg tres veces por día, n = 2, 0.9%). No se registró ningún fallecimiento.

## Discusión

Los resultados de la presente revisión de cinco estudios avalan la eficacia y la seguridad de claritromicina para el tratamiento de faringitis por

EBHGA en pacientes de 12 años o más. Si bien en la mayoría de las guías de práctica clínica, la claritromicina no se considera el tratamiento de primera línea para las ITRS, los resultados del presente metanálisis indican que este antibiótico es una alternativa válida, eficaz y bien tolerada para pacientes con faringitis por EBHGA. La muestra del estudio, con más de mil enfermos, representa la más importante hasta ahora para la evaluación de la eficacia de la claritromicina en enfermos con FE. Diversos grupos sugirieron que la administración de claritromicina es una alternativa terapéutica eficaz, en términos clínicos y de erradicación bacteriológica, en pacientes pediátricos con ITRS. Aunque en la presente revisión se obtuvieron resultados similares en este sentido, la consideración de sólo 75 niños no permite establecer conclusiones firmes.

Los hallazgos numéricos para la curación bacteriológica favorecen claramente al tratamiento con claritromicina; por ejemplo, en el estudio a mayor escala incluido en la revisión (M86-030), el tratamiento con claritromicina fue significativamente más eficaz que el uso de penicilina V (95%, respecto de 87%; p = 0.009). La superioridad de la claritromicina respecto de la eritromicina, tendría que ver con las propiedades farmacocinéticas y el metabolismo, incluida la penetración tisular y la formación del metabolito bacteriológicamente activo (14-hidroxi). Además, en un estudio de simulación farmacodinámica, la claritromicina se asoció con menor posibilidad de surgimiento de cepas resistentes.

Si bien la mayoría de los casos de faringitis curan sin tratamiento, los antibióticos son necesarios para lograr la erradicación del patógeno, evitar la diseminación y la reinfección y minimizar la probabilidad de aparición de secuelas. Las complicaciones de la faringitis son infrecuentes en los países con recursos económicos altos, pero la aplicabilidad de los hallazgos a países con pocos recursos económicos no es posible. Incluso así, en estos entornos, es posible que la claritromicina se asocie con ventajas particulares.

La información en conjunto indica que la claritromicina se asocia con efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, probablemente al inhibir la producción de toxinas microbianas y otros factores de virulencia.

La inclusión de una muestra posiblemente no representativa de la totalidad de los pacientes con faringitis por EBHGA fue una limitación importante del trabajo; además, las dosis analizadas de penicilina son más bajas que las que se indican en la actualidad.

## Conclusión

Los hallazgos del presente estudio indican que claritromicina puede ser una opción eficaz de tratamiento para la faringitis por EBHGA en niños y adultos; en estudios futuros se deberán evaluar específicamente los efectos del tratamiento sobre la aparición de cepas resistentes.

#### 4 - Utilización de Antibióticos en la Neumonía en Función de la Valoración Clínica Basada en las Guías o Basada en la Procalcitonina: Estudio Pragmático Aleatorizado

Montassier E, Javaudin F, Talan D y colaboradores

Nantes University Hospital, Nantes, Francia; University of California, San Francisco, EE.UU.

[Guideline-Based Clinical Assessment versus Procalcitonin-Guided Antibiotic Use in Pneumonia: A Pragmatic Randomized Trial]

*Annals of Emergency Medicine* 74(4):580-591, Oct 2019

*El abordaje de pacientes con neumonía extrahospitalaria según la valoración clínica no reduce la exposición a antibióticos, respecto del abordaje basado en el algoritmo que incluye los niveles séricos de procalcitonina. Ambas estrategias se asocian con duración similar del tratamiento con antibióticos y con evolución clínica semejante; sin embargo, este último se vincula con costos adicionales.*

La determinación seriada de los niveles séricos de procalcitonina podría ser una opción para reducir el uso inapropiado e innecesariamente prolongado de antibióticos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC). La procalcitonina es un marcador de infección bacteriana; en los estudios en los cuales se utilizó esta determinación para decidir el tratamiento con antibióticos se comprobaron índices significativamente más bajos de exposición a antibacterianos, con índices similares de evolución clínica, en pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior (ITRI). Sin embargo, en los estudios previos de comparación no se aplicaron las recomendaciones para la interrupción del tratamiento con antibióticos sugeridas por la *Infectious Diseases Society of America (IDSA)/American Thoracic Society (ATS)*. Para los pacientes con NAC, los beneficios de la aplicación del algoritmo con procalcitonina, respecto de la estrategia de terapia basada en las recomendaciones de las guías de práctica clínica, todavía no se conocen. La reducción del uso inapropiado de antibióticos tiene ventajas importantes para los pacientes y los sistemas de salud, y representa, en la actualidad, una prioridad en salud pública. El objetivo del presente estudio fue identificar el abordaje óptimo para disminuir la exposición innecesaria a antibióticos en pacientes asistidos en sala de guardia (SG) por NAC, asignados a tratamiento en función de las características clínicas, de acuerdo con las guías de la IDSA/ATS, o luego de aplicar un algoritmo con la incorporación de los niveles séricos de procalcitonina.

#### Pacientes y métodos

Este estudio pragmático, multicéntrico, abierto, aleatorizado, controlado y de intervención se llevó a cabo entre noviembre de 2012 y abril de 2015 en 12 hospitales de Francia. Se incluyeron 285 pacientes adultos que asistieron a SG, con diagnóstico presuntivo de NAC. Los estudios de laboratorio y por imágenes se realizaron según la decisión de los profesionales. Se incorporaron pacientes con al menos dos criterios para el diagnóstico de infecciones respiratorias: síntomas respiratorios agudos (tos, expectoración, disnea, taquipnea o dolor

pleurítico), ruidos anormales en la auscultación, signos de infección (temperatura corporal  $\geq 38$  °C o  $< 36$  °C, sudoración, escalofríos y recuento de glóbulos blancos  $> 10\,000/\mu\text{l}$  o  $< 4000/\mu\text{l}$ ) y nuevos infiltrados en la radiografía de tórax. Los enfermos fueron controlados a las 6 y a las 24 horas, de modo que aquellos que serían dados de alta de SG en el transcurso de las primeras seis horas fueron excluidos del protocolo.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas, los antecedentes clínicos, las enfermedades concomitantes, los hallazgos en el examen físico y los resultados de los estudios bioquímicos y por imágenes. Se consideraron los niveles séricos de procalcitonina, la utilización de antibióticos, los criterios de estabilidad clínica, según las guías, al quinto día (frecuencia cardíaca  $\leq 100$  latidos por minuto, frecuencia respiratoria  $\leq 24$  por minuto, presión arterial sistólica  $\geq 90$  mmHg,  $\text{SaO}_2 \geq 90\%$ , o  $\text{PO}_2 \geq 60$  mmHg respirando aire), la curación clínica (resolución de todos los signos y síntomas o mejoría de los hallazgos radiológicos) y la evolución clínica desfavorable (deceso, internación en unidades de cuidados intensivos [UCI] por cualquier motivo, complicaciones asociadas con la NAC [abscesos pulmonares, empiema o síndrome de dificultad respiratoria agudo] o recurrencia de la NAC con necesidad de tratamiento con antibióticos y de internación o sin ella). Estas variables se analizaron de manera diaria durante la internación y en el día 30, por medio de una entrevista telefónica estructurada. Los niveles de procalcitonina se determinaron con ensayos de detección rápida.

Los participantes fueron aleatoriamente asignados (1:1) a tratamiento en función de los hallazgos clínicos o a tratamiento según el algoritmo que incluye los niveles de procalcitonina (GC y GP, respectivamente). Según este algoritmo, el uso de antibióticos está fuertemente desalentado en los pacientes con niveles inferiores a  $0.1\ \mu\text{g/l}$  y no se recomienda en los enfermos con concentración igual o inferior a  $0.25\ \mu\text{g/l}$ . En cambio, está fuertemente recomendado en presencia de niveles séricos superiores a  $0.5\ \mu\text{g/l}$  y recomendado en los pacientes con niveles de más de  $0.25\ \mu\text{g/l}$ . La necesidad inmediata de internación en UCI, la inestabilidad respiratoria o hemodinámica y la NAC grave fueron criterios predefinidos para la excepción del algoritmo con procalcitonina. El criterio principal de valoración fue la cantidad total de días con exposición a antibióticos en cada grupo, en el transcurso de los 30 días que siguieron a la internación en SG en la población con intención de tratamiento (PIT). El mismo criterio en la población con intención de tratamiento modificada, es decir con exclusión de los pacientes que recibieron antibióticos por otros diagnósticos y los sujetos con enfermedad del legionario, y los índices de terapia con antibióticos durante cinco días o menos, de éxito clínico y de evolución clínica desfavorable a los 30 días fueron criterios secundarios de valoración.

#### Resultados

Fueron analizados 285 pacientes, asignados a GC (n = 143) o a GP (n = 142); la PIT modificada abarcó

131 enfermos en cada grupo. Las características basales de los pacientes fueron similares en ambos grupos; la mediana de edad fue de 67 años (18 a 93) y el 59% era de sexo masculino. El 65% de los pacientes tenían fiebre de más de 38°C y el 40% tenía clase IV o V para NAC de alto riesgo, según el *Pneumonia Severity Index*. El 57% de los pacientes tenían comorbilidades importantes. La mediana de los niveles iniciales de procalcitonina fue de 0.83 µg/l en el GC y de 0.71 µg/l en el GP.

Los antibióticos indicados en SG fueron amoxicilina (n = 32 y n = 26 pacientes en el GC y el GP, respectivamente), amoxicilina más ácido clavulánico (n = 62 y n = 57, en el mismo orden), fluoroquinolonas (n = 7 y n = 5), ceftriaxona (n = 42 y n = 38), y otros (n = 18 y n = 26 pacientes del GC y del GP, respectivamente).

En la PIT, la duración del tratamiento con antibióticos no difirió significativamente entre los grupos (mediana de 9 días en el GC, y mediana de 9 días en el GP; p = 0.21). Un número significativamente más alto de pacientes recibió antibióticos durante cinco días o menos en el GC, en comparación con el GP (24% y 14%, en ese orden; diferencia de 10%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 6% a 17%). En la PIT modificada, la duración del tratamiento con antibióticos no difirió, de manera significativa, entre los grupos (mediana de 9 días en el GC y mediana de 10 días en el GP; p = 0.59). No se observaron tendencias temporales para la duración del tratamiento con antibióticos en los diferentes períodos del estudio; las curvas de Kaplan-Meier mostraron incidencia acumulada similar de utilización de antibióticos en cada grupo durante 30 días; los índices de curación clínica a los 30 días fueron de 92% en los dos casos.

Globalmente, en el GP, el algoritmo se siguió en el 76% de los enfermos (56% a 100% según los centros). En el GC, los antibióticos se iniciaron en todos los enfermos y se interrumpieron en 16 pacientes (12%), después de la primera valoración clínica, 6 a 24 horas después de la aleatorización. Todos los enfermos en quienes el tratamiento con antibióticos se interrumpió al quinto día, sobre la base de los criterios de estabilidad clínica, tuvieron evolución clínica favorable a los 30 días.


Luego de la primera evaluación en SG, el 85% y 90% de los enfermos del GC y GP, respectivamente, fueron internados. El 80% y el 88% de los pacientes, en el mismo orden, fueron internados en el transcurso de las 24 horas (diferencia de 8%; IC 95%: -1% a 16%). Globalmente, la mediana de la internación fue de cinco días en el GC, y de seis días en el GP (diferencia de 1 día; IC 95%: -3 a 7 días). Luego de la internación, 15 pacientes (11%) del GC recibieron un nuevo antibiótico, con una mediana de duración de 7 días, en comparación con 20 pacientes (15%) en el GP, con una mediana de duración de 10 días. Los índices de evolución clínica desfavorable a los 30 días fueron similares en los dos grupos (15% y 20% en el mismo orden; diferencia de 5%; IC 95%: -4% a 14%). El índice de adhesión al protocolo con procalcitonina fue de 75%.

## Discusión

Si bien los resultados del presente estudio indican que el abordaje clínico en pacientes con NAC no reduce la exposición a antibióticos, respecto del abordaje que consiste en la aplicación del algoritmo con la determinación de los niveles séricos de procalcitonina, se comprobó que con un entrenamiento mínimo, los profesionales pueden indicar el tratamiento apropiado en pacientes con NAC, con índices de eficacia y seguridad similares a los que se obtienen en los pacientes que son abordados con el algoritmo con la incorporación de los niveles séricos de procalcitonina; más aun, la duración del tratamiento con antibióticos fue similar en los dos grupos. Entre los pacientes asignados al GC que permanecieron internados, el 69% presentó estabilidad clínica al quinto día; en 32% de ellos, el tratamiento con antibióticos se había interrumpido. Un porcentaje significativamente mayor de enfermos del GC recibió tratamiento con antibióticos durante cinco días o menos (22% en comparación con 10% en el GP); sin embargo, la duración total de la terapia con antibacterianos fue similar en los dos grupos, esencialmente como consecuencia de la prescripción, luego del alta, de este tipo de fármacos durante otros 7 a 10 días en ambos grupos.

## Conclusión

El abordaje de los pacientes con NAC según las guías clínicas no es superior en eficacia al abordaje basado en los niveles séricos de procalcitonina, pero se asocia con evolución clínica similar. Debido a que la determinación de los niveles de procalcitonina implica un costo adicional, se requieren estrategias para mejorar la implementación y los resultados que se logran con el abordaje clínico exclusivo, en pacientes con NAC.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164505](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164505)

## 5 - Profilaxis Antimicrobiana para las Infecciones del Tracto Urinario: Importancia de la Valoración de la Adhesión

Gaither T, Coop H

University of California, San Francisco, EE.UU.

[Antimicrobial Prophylaxis for Urinary Tract Infections: Implications for Adherence Assessment]

*Journal of Pediatric Urology* 15(4):1-8, Ago 2019

*La adhesión a la profilaxis continua con antibióticos, en niños con reflujo vesicoureteral, se asocia fuertemente con la evolución clínica. La falta de adhesión es un fenómeno frecuente y parece reflejar un fenotipo clínico particular. La adhesión a las indicaciones debe, por lo tanto, considerarse meticulosamente en los algoritmos de profilaxis.*

En los niños con reflujo vesicoureteral (RVU) e infecciones del tracto urinario (ITU) recurrentes se suele indicar profilaxis antimicrobiana continua. En el *Randomized Intervention for Children with*

*Vesicoureteral Reflux* (RIVUR), este tipo de intervención se asoció con el doble de reducción del riesgo de ITU recurrentes; sin embargo, no disminuyó el riesgo de aparición de nuevas cicatrices renales (11.9%, respecto de 10.2%), una secuela tardía de las ITU en la niñez, motivo por el cual la eficacia de este abordaje es tema de discusión. Por otra parte, la exposición diaria a antibióticos se asocia con la presencia de gérmenes resistentes y con aumento del peso corporal.

La adhesión a las terapias sostenidas es escasa y este fenómeno es aún más pronunciado en las poblaciones pediátricas; en el caso de la profilaxis antibacteriana en niños con RVU, los índices de adhesión han sido muy variables, de 40% a 90%, en relación con el método utilizado para valorarla y la población analizada. La adhesión al tratamiento con antibióticos es un factor crucial, en términos de su eficacia.

Los objetivos del presente análisis secundario con los datos del RIVUR fueron conocer los índices de falta de adhesión a la profilaxis, identificar los factores relacionados con la falta de adhesión, y determinar las consecuencias de la falta de adhesión en la incidencia de ITU recurrentes y de cicatrización renal.

### Pacientes y métodos

Se utilizaron los datos del estudio RIVUR, registrados en el *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease*. El RIVUR fue un ensayo a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el cual se analizó la eficacia de la profilaxis antibacteriana continua para la prevención de ITU recurrentes, en pacientes con RVU de grados 1 a 4. Se incluyeron niños que presentaron un episodio de ITU sintomática o febril, entre los 2 y los 72 meses; los pacientes reclutados fueron seguidos durante dos años. Los participantes fueron asignados a placebo o a profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol.

La adhesión al tratamiento se determinó con cuestionarios especiales en los controles efectuados cada dos meses durante los dos años. Debido a que no se dispone de una definición estándar para la falta de adhesión, se consideraron cuartiles de cumplimiento del tratamiento para el cálculo del puntaje promedio de adhesión. Los criterios secundarios de valoración fueron las ITU recurrentes y la aparición de nuevas cicatrices renales, definidas según el protocolo del RIVUR.

Se tuvieron en cuenta las características demográficas de los pacientes y de los adultos que los cuidaban: edad en el momento del reclutamiento, sexo, raza y etnia, la asignación al grupo de intervención y el nivel educativo. También se tuvo en cuenta la gravedad de la enfermedad, sobre la base del número de ITU previas (1, respecto de 2), el antecedente de ITU febriles y sintomáticas y los síntomas basales sugestivos de disfunción vesical e intestinal, valorados con el *Dysfunctional Voiding Questionnaire* (DVQ). La presencia de disfunción vesical e intestinal se consideró en niñas con  $\geq 6$  puntos y en niños con  $\geq 9$  puntos. El puntaje del DVQ sólo se valoró en niños con entrenamiento vesical.

Mediante modelos de regresión logística se identificaron los factores de riesgo para la falta de adhesión en la totalidad de la muestra y en el subgrupo de 123 pacientes sometidos a entrenamiento vesical. En los análisis secundarios se aplicaron modelos de regresión de variables múltiples para determinar el riesgo de ITU recurrentes y de cicatrices renales, por cuartiles de adhesión al tratamiento. Se consideraron diversos factores de ajuste, entre ellos la edad, el sexo, el RVU con dilatación, la presencia de disfunción vesical e intestinal y el antecedente de dos ITU (respecto de sólo 1); los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

### Resultados

Para el 98.8% de los participantes (600 de 607) se dispuso de datos para los análisis. Los cuartiles de adhesión fueron de 0 a 70% ( $n = 150$ ) el primer cuartil; de 71% a 91% ( $n = 150$ ) el segundo cuartil; de 92% a 96% ( $n = 159$ ), el tercer cuartil, y más del 96% ( $n = 141$ ), el cuarto cuartil. No se observaron diferencias significativas en los cuartiles de adhesión entre los grupos activo y control; tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en las características demográficas o clínicas basales. La mediana del puntaje del DVQ fue más alta entre los pacientes con falta de adhesión (9, respecto de 4;  $p = 0.19$ ); sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística en los modelos de variables únicas.

En el análisis de la totalidad de la muestra, las estimaciones ajustadas no fueron significativas; los factores demográficos y la gravedad de la enfermedad no se asociaron con la falta de adhesión. En el subgrupo de pacientes con entrenamiento vesical, el puntaje del DVQ se asoció con la falta de adhesión (OR ajustado = 1.1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.0 a 1.2). Por cada incremento de 10 puntos en el DVQ, la probabilidad de no adhesión aumentó en 2 veces (IC 95%: 1.1 a 3.9).

En el modelo de variables múltiples, el reflujo con dilatación (ORa = 1.9; IC 95%: 1.2 a 3.0) y el número previo de ITU (ORa = 2.0; IC 95%: 1.0 a 3.9) fueron factores de riesgo de ITU recurrentes. En el modelo, la profilaxis no se asoció con disminución del riesgo de recurrencia de ITU (ORa = 0.5; IC 95%: 0.2 a 1.5). Los pacientes con adhesión más baja a la terapia tuvieron 2.5 veces más probabilidades de tener una recurrencia de ITU, en comparación con los pacientes con adhesión más alta (IC 95%: 1.1 a 5.6). Se observó una interacción no significativa entre los cuartiles de adhesión y el estado de profilaxis ( $p = 0.07$ ).

En los modelos con ajuste según la edad, el grupo de tratamiento, el sexo, la intensidad del reflujo, la disfunción vesical e intestinal y el número de ITU, los pacientes con adhesión más baja (ingesta de la medicación menor del 70% del tiempo) tuvieron el riesgo más alto de cicatrización renal (ORa = 24.2; IC 95%: 3.0 a 197). Asimismo, los pacientes con reflujo y dilatación al inicio (ORa = 2.5; IC 95%: 1.3 a 5) y los enfermos con dos ITU previas (ORa = 2.8; IC 95%: 1.1

a 7.0) tuvieron riesgo de presentar cicatrización renal. La profilaxis también se asoció con riesgo aumentado de cicatrización renal (ORa = 12.9; IC 95%: 1.5 a 109).

Entre los pacientes de los grupos placebo y de profilaxis se comprobó una interacción significativa entre los cuartiles de adhesión y la cicatrización renal ( $p = 0.001$ ). En el grupo placebo se observó una relación entre la dosis y la respuesta, para los cuartiles de adhesión y la cicatrización renal, desde una probabilidad anticipada de 1.7% en el primer cuartil (los pacientes con mayor adhesión del grupo placebo) a 26.3% (los pacientes con menor adhesión en el grupo placebo). En el grupo asignado a profilaxis se observó una distribución en forma de "U", con la probabilidad anticipada más alta en el primer cuartil (sujetos con mayor adhesión), de 16.8%, y una segunda probabilidad anticipada más alta de cicatrización renal en el cuarto cuartil (grupo de menor adhesión), de 16.2%.

## Discusión

Los pacientes con RVU e ITU recurrentes a menudo son tratados con antibióticos. En niños con ITU recurrentes y RVU, el tratamiento antibacteriano continuo se asocia con reducción del riesgo de infecciones recurrentes; sin embargo, esta estrategia suele cumplirse mal. Los resultados del presente estudio indican que la adhesión a la profilaxis se asocia con la evolución clínica, en pacientes con RVU; la falta de cumplimiento con la terapia representa una entidad clínica particular, asociada con cicatrización renal, de modo que este parámetro debe ser específicamente considerado en los algoritmos de profilaxis.

Si bien en el estudio RIVUR se refirió una reducción significativa del riesgo de recurrencia, en relación con la profilaxis antibacteriana continua, los hallazgos del presente trabajo muestran que la eficacia de este abordaje depende fuertemente de la adhesión al esquema de profilaxis. Al considerar la falta de adhesión como factor de ajuste, el efecto protector de la profilaxis se redujo; además, la falta máxima de adhesión, es decir el uso de la medicación menos del 70% del tiempo, fue un factor de riesgo para la cicatrización renal, de modo que este aspecto debe ser muy bien analizado con los pacientes o sus padres y los profesionales. En los estudios con pacientes con ITU recurrentes se debe incorporar la adhesión a la profilaxis, ya que el no cumplimiento extremo de las indicaciones médicas representa un fenotipo clínico importante. Estos pacientes deberían ser controlados con mayor periodicidad.

Alrededor del 25% de los enfermos del estudio RIVUR ingirieron la medicación menos del 70% del tiempo (cuartil 1); en un trabajo previo, se estimó que entre 20% y 50% de los enfermos no utilizan la medicación crónica, en la forma indicada. En un trabajo con pacientes con RVU, los índices de no cumplimiento fueron de alrededor de 60%; debe recordarse que los índices de adhesión suelen ser más altos en el contexto de los trabajos clínicos, en comparación con la práctica rutinaria. La adhesión al tratamiento es un aspecto

difícil de evaluar; los métodos consisten en la propia referencia de los pacientes, los registros farmacéuticos y el uso de dispositivos electrónicos de recuento.


En el presente estudio, los factores demográficos y la gravedad de la enfermedad no se asociaron con la falta de adhesión; las prescripciones realizadas por pediatras suelen ser las que más se cumplen, aproximadamente en 87% en un estudio anterior. La menor edad, las internaciones frecuentes y las consultas al especialista han sido factores asociados con la adhesión.

En el presente estudio y, de manera llamativa, los pacientes con puntajes más altos del DVQ tuvieron mayor riesgo de falta de adhesión, una asociación no descrita hasta ahora.

## Conclusión

Los pacientes con síntomas más importantes de disfunción vesical e intestinal parecen cumplir menos la profilaxis, y el cumplimiento determina fuertemente el riesgo de recurrencias de ITU y de cicatrización renal. La falta extrema de adhesión se asocia con las cicatrices renales. Sin embargo, las relaciones entre la falta de adhesión, las cicatrices renales y la disfunción vesical e intestinal deberán ser confirmadas en estudios futuros.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164504](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164504)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Los resúmenes de la sección Originales destacados corresponden a estudios publicados en prestigiosas revistas internacionales, clínicas o especializadas. La extensión promedio de cada trabajo de esta sección es de una página.

## 6 - Regulación de Antibióticos y Resistencia a los Antimicrobianos

Hammond A, Stuijzand B, Avison M, Hay A

PLoS One 15(5):1-12, May 2020

El aumento de la resistencia a los antibióticos está considerado uno de los grandes problemas de la salud pública en todo el mundo. Los servicios de atención primaria de la salud (APS) son responsables de más del 75% de los antibióticos recetados y, por lo tanto, son actores principales en este problema. Los antibióticos orales afectan profundamente la microflora bacteriana del intestino grueso, donde se considera que se origina la mayoría de los agentes responsables de las infecciones urinarias (IU) por autoinfección. Las IU por gérmenes resistentes son más rebeldes al tratamiento, más onerosas y tienen mayor riesgo de complicaciones graves, como la septicemia. Las IU son las infecciones bacterianas más frecuentemente tratadas en la APS.

Se han propuesto numerosas estrategias para mejorar la regulación de los antibióticos en APS y en niveles más complejos de atención médica. Muchos expertos creen que la disminución en la exposición a los antibióticos reducirá la resistencia bacteriana a los antimicrobianos. El principal organismo sanitario del Gran Bretaña (*National Health Service* [NHS]) impulsa desde 2014 una iniciativa para reducir la indicación de antibióticos (amoxicilina/clavulanato, cefalosporinas, quinolonas) en la APS. El *English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilisation and Resistance* (ESPAUR) ha sugerido que entre 2015 y 2017 este programa ha sido efectivo y no se ha asociado con resultados adversos no deseados.

El objetivo de este estudio fue investigar la relación entre el uso de antibióticos en la APS y las variaciones en la resistencia a los antibióticos en muestras de *Escherichia coli* recuperadas de IU de la comunidad en un período de cuatro años, durante el cual se aplicó un programa sistemático de regulación de antibióticos.

Los datos del estudio se originaron en la región sudoeste de Inglaterra, entre 2013 y 2016, a partir de una población de pacientes asistidos en consultorios de medicina general, correspondientes a la atención primaria de un sistema sanitario que cubre aproximadamente 1 500 000 personas, en zonas urbanas y rurales. Se consideraron las muestras de orina enviadas para cultivo y los antibióticos recetados. Se agruparon los datos por trimestre para los 20 antibióticos más frecuentemente indicados para IU. Se registró la resistencia de todas las muestras de *E. coli* urinarias para amoxicilina, cefalexina, ciprofloxacina, amoxicilina/clavulanato, nitrofurantoína y trimetoprima. Se registraron los datos demográficos de los pacientes, la ruralidad y el estado socioeconómico.

Se consideró para el estudio que las muestras de orina no eran observaciones independientes (diferentes lugares de diagnóstico y diferentes trimestres del año), por lo que se generaron modelos de regresión logística multinivel para estimar las dependencias jerárquicas. La variable principal de predicción fue el número de unidades de antibiótico dispensadas por cada 1000 pacientes por trimestre, a partir de recetas originadas en el consultorio de APS.

Las variables continuas se expresan con medias combinadas y las variables categóricas como porcentajes. Las asociaciones se expresan como *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El desempeño del modelo se evaluó con una validación cruzada decuplicada.

Se incluyeron 163 consultorios de APS. Estos consultorios tienen una población promedio registrada de 1 500 000 pacientes por año de estudio, y abarcan zonas rurales y urbanas del sudeste de Inglaterra.

Entre 2013 y 2016 se observaron reducciones en la entrega de la mayoría de las formulaciones antibióticas. El promedio general de reducción de antibióticos por cada 1000 pacientes fue de 11 por ciento. Para los antibióticos individuales la reducción fue: amoxicilina/clavulanato 49%; amoxicilina 14%; cefalexina 20%; ciprofloxacina 24%; y trimetoprima 8 por ciento. La entrega de nitrofurantoína se incrementó en un 7 por ciento.

Se registraron en total 152 704 muestras de orina positivas para *E. coli*. El 65% de las IU se produjeron en mayores de 50 años, y el 87% se registraron en mujeres. La mayoría de los pacientes vivían en áreas urbanas (81%). Las tasas más altas registradas de resistencia bacteriana fueron de 52% para la amoxicilina y de 36% para la trimetoprima.

Se observó una asociación entre menor tasa de consumo de antibióticos y menor prevalencia de resistencia a los antibióticos (OR < 1 para amoxicilina, ciprofloxacina y trimetoprima). Las menores tasas de reducción del consumo de amoxicilina/clavulanato y de cefalexina se asociaron con mayor resistencia bacteriana a estos antibióticos. La elevación del consumo de nitrofurantoína se asoció con menor prevalencia de resistencia a la trimetoprima, pero no se observó incremento en la resistencia bacteriana a la nitrofurantoína. Los OR de resistencia aumentaron con la edad del paciente y con el bajo nivel socioeconómico. Un alto porcentaje de niños menores de 5 años incrementaron sus tasas de resistencia a amoxicilina y a amoxicilina/clavulanato.

Los autores manifiestan que este es el primer estudio poblacional para evaluar el impacto del programa de regulación de antibióticos sobre la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en el contexto de la APS en Gran Bretaña. El estudio encontró reducción en la provisión



global e individual de antibióticos, en 163 centros de consulta que cubren una población de alrededor de 1 500 000 personas. La disminución en el consumo de antibióticos se asoció con reducción de las tasas de resistencia, que persistió al menos un trimestre para la amoxicilina y la trimetoprima. En algunos antibióticos (cefalexina, amoxicilina/clavulanato) se registró aumento de la resistencia después de un trimestre. El incremento de indicaciones de nitrofurantoína (el antibiótico más frecuentemente indicado para IU no complicada) no se asoció con aumento de la resistencia al antibiótico.

Los autores expresan que los resultados del estudio son significativos, tanto a nivel estadístico como a nivel clínico. Las tendencias son similares a las reportadas en 2018 por el programa ESPAUR. Ese informe indicó entre 2013 y 2017 en Gran Bretaña un incremento en el consumo de nitrofurantoína de 28.8%, y una disminución del de cefalexina (21.4%) y amoxicilina (7.4%). En 2014 se emitió la recomendación para que la nitrofurantoína fuera indicada como tratamiento de primera línea para las IU, en reemplazo de la trimetoprima, lo que coincide con la observación de la reducción del consumo de trimetoprima entre 2014 y 2016. A diferencia de publicaciones previas, el presente estudio abordó la investigación en un contexto de reducción general del uso de antibióticos, por lo que se pudo obtener datos sobre otros antimicrobianos. El estudio controló, además, un número grande de variables de confusión.

No existe aún una explicación definitiva del incremento en la tasa de resistencia para algunos antibióticos, en simultáneo con la disminución en su prescripción. Se especula que puede deberse a la colonización prolongada con cepas resistentes de *E. coli* adquiridas en otras regiones o en otros países, o al uso de ciertos antibióticos (amoxicilina/clavulanato, cefalexina) en otros contextos fuera de la APS. En un estudio de 2018, el 69.6% de las cepas de *E. coli* resistentes a la cefalexina eran también resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, y de estas, el 91.2% producían una betalactamasa de espectro extendido. En el caso de la trimetoprima, los investigadores piensan que su resistencia, en parte, puede provenir del uso del antibiótico para tratar otras enterobacterias.

Las asociaciones observadas persistieron hasta seis meses. Esto coincide con los resultados de otros estudios, que observaron una rápida reducción de la resistencia al mes de limitar el consumo del antibiótico, con persistencia de la menor resistencia en el tiempo. Las repercusiones para las recomendaciones clínicas y de investigación son positivas, y tanto los médicos de APS como los responsables de las políticas de salud pueden ser reasegurados de los beneficios de los programas de regulación del uso de antibióticos. Los estudios de investigación deben diseñarse de acuerdo con los patrones de prescripción y de resistencia locales.

Los autores detallan las fortalezas y las limitaciones del estudio. Entre las fortalezas se menciona la amplitud de la población incluida, la representatividad de los centros de consulta incorporados, el modelo de

análisis multinivel utilizado, el método independiente de recolección de los datos y el registro de consumo de antibiótico por las unidades dispensadas y no por las recetadas. Entre las limitaciones se mencionan la sobrerrepresentación del sexo femenino en la cohorte y la subrepresentación de sectores de menor nivel socioeconómico, en comparación con la población general, y también la falta de registro del patrón de consumo de antibióticos y de la resistencia bacteriana en el nivel secundario y terciario de atención de la salud, en la misma área y en el mismo período.

En conclusión, este estudio describe el impacto de una política de regulación del uso de antibióticos, acerca de su consumo y sobre el patrón de resistencia bacteriana de *E. coli* en IU. Las reducciones en el consumo de antibióticos se asociaron significativamente con disminución en las tasas de resistencia a los antimicrobianos.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/dato/resic.php/164498](http://www.sicsalud.com/dato/resic.php/164498)

## 7 - Neumonía Temprana Asociada con el Ventilador después de un Paro Cardíaco

*François B, Cariou A, Le Gouge A y colaboradores*

**New England Journal of Medicine** 381:1831-1842, Nov 2019

Los índices de supervivencia luego del alta, en pacientes que presentaron paro cardíaco extrahospitalario, son bajos, de alrededor del 20%; además, la evolución neurológica suele ser poco favorable. El abordaje destinado a mantener la temperatura corporal entre 32 °C y 36 °C sigue siendo el recomendado en pacientes que presentaron paro cardíaco extrahospitalario con ritmo inicial desfibrilable. De hecho, esta estrategia se asocia con efectos beneficiosos sobre la morbilidad y la mortalidad. Esta temperatura corporal, sin embargo, aumenta el riesgo de infecciones secundarias y representa un factor de riesgo independiente de neumonía temprana asociada con el ventilador. Hace más de 20 años se publicó el primer estudio que refería el beneficio asociado con el uso preventivo de cefuroxima en pacientes en coma. Varios ensayos de diseño retrospectivo confirmaron la incidencia reducida de complicaciones infecciosas en el contexto de la administración temprana de antibióticos, en pacientes con paro cardíaco y terapia destinada a mantener la hipotermia. El objetivo del presente estudio [*Therapeutic Hypothermia to Prevent Infectious Complications* (ANTHARTIC)] fue conocer los efectos de la terapia sistémica empírica durante dos días con antibióticos para prevenir la neumonía temprana asociada con el ventilador y las complicaciones asociadas, en pacientes que sufren paro cardíaco extrahospitalario. También se analizan los efectos de esta estrategia sobre la necesidad de internación en unidades de cuidados intensivos (UCI) y los costos vinculados con la neumonía asociada

con el ventilador (NAV). El tratamiento seleccionado consistió en amoxicilina/clavulánico durante dos días, en relación con las bacterias más comúnmente aisladas en estos pacientes, y para reducir el riesgo de aparición de resistencia a los agentes antimicrobianos por el tratamiento antibacteriano prolongado.

La investigación, aleatorizada, a doble ciego y controlada con placebo, se llevó a cabo en 16 UCI de hospitales universitarios y no universitarios de Francia. Se incluyeron pacientes de más de 18 años, internados en UCI por haber presentado paro cardíaco con ritmo desfibrilable, antes de la internación, con tratamiento destinado a mantener la temperatura corporal entre 32 °C y 34 °C. Los pacientes asignados al grupo de antibióticos recibieron amoxicilina/clavulánico en dosis de 1 g y 200 mg, respectivamente, en tres inyecciones por día durante dos días; los pacientes del grupo control recibieron placebo con la misma frecuencia. La hipotermia se mantuvo durante 24 a 36 horas, con monitorización una vez por hora. Si bien el protocolo de sedación, el uso de bloqueantes neuromusculares y el método seleccionado para la hipotermia (por ejemplo, infusión de solución salina fría) fueron elegidos por el equipo de profesionales de cada institución, la hipotermia se debió indicar rápidamente. Los pacientes que presentaron infecciones secundarias recibieron tratamiento con antibióticos, según las pautas locales.

Durante la internación en UCI se registraron las infecciones intrahospitalarias, en particular la NAV. Durante el año que siguió a la internación se efectuaron controles periódicos (en los meses 3, 6 y 12) con la *Cerebral Performance Category Scale*. El criterio principal de valoración fue la aparición de NAV temprana, es decir en el transcurso de los primeros siete días de la internación. Los principales criterios secundarios de valoración fueron la NAV de aparición tardía (después del día 7 de internación, hasta el alta de UCI o el deceso), la incidencia de otras infecciones intrahospitalarias (septicemia e infecciones del tracto urinario), la mortalidad a los 28 días, y el aislamiento de bacterias intestinales con resistencia a múltiples antibióticos: enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación, enterobacterias productoras de carbapenemasas, *Staphylococcus aureus* resistente a metilina y enterococo resistente a vancomicina. También se analizó el porcentaje de días con tratamiento con otros antibióticos durante la internación en UCI, la duración de la internación en UCI, el número de días sin necesidad de asistencia ventilatoria mecánica hasta el día 28 y los costos de la intervención.

Los pacientes fueron tratados con una serie de medidas generales destinadas a prevenir la NAV; en los pacientes con diagnóstico presuntivo de NAV se calculó el *Clinical Pulmonary Infection Score* y el *Sequential Organ Failure Assessment Score*. Se tomaron radiografías de tórax, se realizó análisis de gases en sangre, se tomaron muestras para hemocultivo y se tomaron muestras del tracto respiratorio inferior (lavado broncoalveolar o aspirado endotraqueal), antes de la indicación de antibióticos. Todos los eventos infecciosos

respiratorios fueron analizados y adjudicados por un comité independiente de profesionales, sobre la base de los criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos propuestos por la *Food and Drug Administration* en 2010. La incidencia acumulada de NAV se estimó y comparó con modelos de Fine-Gray.

Entre agosto de 2014 y septiembre de 2017 se evaluaron 1116 pacientes, 198 de los cuales fueron asignados al protocolo de estudio (mediana de edad de 61 años [50 a 73]; 80% de sexo masculino). La muestra para los análisis abarcó 194 pacientes (99 enfermos tratados con amoxicilina/clavulánico, y 95 en el grupo control). La hipotermia se indicó a una mediana de 5.4 horas (4.3 a 6.1 horas) después del paro cardíaco. En el 87% de los enfermos de cada grupo se utilizó enfriamiento externo para mantener la hipotermia.

Se registraron 80 episodios de NAV (31, 31% de los pacientes en el grupo de amoxicilina/clavulánico, y 49, 52% de los enfermos del grupo control); 60 de ellos fueron considerados como tal por el comité independiente (23 [23%] en el grupo de antibióticos, y 37 [39%] en el grupo control): 51 casos de NAV temprana, y 9 casos de NAV tardía.

Las muestras del tracto respiratorio inferior se obtuvieron por lavado broncoalveolar en 31 pacientes, y por aspiración endotraqueal, en 29 enfermos. El índice inicial de concordancia entre los profesionales del comité de investigación fue de 78%; en los casos restantes se solicitó la participación de un árbitro.

La incidencia de NAV temprana estuvo significativamente reducida en los pacientes asignados a amoxicilina/clavulánico, respecto de los enfermos que recibieron placebo (incidencia acumulada al día 7, 19% en comparación con 34%; *hazard ratio* [HR], 0.53; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.31 a 0.92;  $p = 0.03$ ). En cambio, la incidencia de NAV tardía fue similar en los dos grupos (4 de 99 y 5 de 95 en los grupos de amoxicilina/clavulánico y placebo, respectivamente). Cuando se consideró la NAV temprana como aquella que apareció en el transcurso de los primeros cinco días, en lugar de siete días, los resultados fueron similares (17% en el grupo de amoxicilina/clavulánico, respecto de 31% en el grupo control; HR: 0.53; IC 95%: 0.30 a 0.95;  $p = 0.03$ ). No se registraron diferencias en la incidencia de NAV cuando se consideraron el tipo de hipotermia y el centro de investigación. Globalmente, el riesgo de NAV fue más bajo entre los pacientes tratados con antibióticos, respecto de los enfermos asignados a placebo (HR: 0.55; IC 95%: 0.33 a 0.91).

La incidencia de infecciones secundarias no pulmonares fue similar en los dos grupos; la mediana del porcentaje de días con tratamiento con otros antibióticos, durante la permanencia en UCI, tendió a ser más baja en el grupo de antibióticos en comparación con el grupo control (23% [0 a 64], respecto de 50% [0 a 70]; mediana de la diferencia de 0 días; IC 95%: -15 a 0). La mediana del número de días sin ventilador no difirió entre los grupos (21 [0 a 26] y 19 [0 a 25], respectivamente; mediana de la diferencia de 0 días; IC 95%: 0 a 0).

La mediana de la duración de la internación en UCI fue similar en los dos grupos, de manera independiente de que se produjera el alta (5 días [3.5 a 8.5] en el grupo de antibióticos, y 8 días [3 a 11] en el grupo control) o el deceso (7 días [4 a 12], y 7 días [5 a 9], respectivamente).

El índice de mortalidad a los 28 días fue de 39% y no difirió de manera significativa entre los dos grupos (41% en el grupo de antibióticos, en comparación con 37% en el grupo control; diferencia de 4%; IC 95%: -10 a 18). Ningún fallecimiento se atribuyó a NAV o a sepsis. Más de la mitad de los enfermos reclutados tuvieron evolución neurológica favorable.

En la mayoría de los casos de NAV se aislaron múltiples gérmenes (60%), en su mayoría bacilos gramnegativos. Los principales agentes aislados en el grupo control fueron *Haemophilus influenzae* (16 casos [24% de los patógenos en este grupo]) y *Escherichia coli* (8 casos [12%]), en relación con los bacilos gramnegativos, y *S. aureus* (8 casos [12%]) y *Streptococcus pneumoniae* (6 casos [9%]), en términos de los cocos grampositivos.

En los pacientes asignados a profilaxis con amoxicilina/clavulánico, el germen aislado con mayor frecuencia fue *S. aureus* (4 casos [10%]). La diferencia más relevante en términos del patrón microbiológico se observó para los bacilos gramnegativos, con más casos de enterobacterias, como *Serratia marcescens* (4 casos [10%]), *Hafnia alvei* (3 casos [7%]), y especies de *Klebsiella* (4 casos [10%]), en el grupo de antibióticos, respecto del grupo control. Se aislaron dos cepas resistentes a cefalosporinas de tercera generación: un caso de *Enterobacter cloacae* en el grupo control, y un caso de *Klebsiella pneumoniae* en el grupo activo, en pacientes con NAV temprana. Se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en 6 (6%) de las muestras, la mitad de ellas de pacientes con NAV tardía.

El patrón microbiológico de la NAV tardía consistió predominantemente en bacilos gramnegativos (13 casos [81%]), y sobre todo enterobacterias. Los hisopados rectales obtenidos antes y después de la intervención no mostraron surgimiento de bacterias resistentes a múltiples drogas: 7 pacientes (5 en el grupo control y 2 en el grupo activo) en el día 0, y 8 enfermos (7 en el grupo control y 1 en el grupo activo) al día 7.

Se registraron 309 efectos adversos, 107 de ellos (35%) de gravedad, sin diferencias significativas entre los grupos (55 efectos adversos graves en 48 pacientes y 52 efectos adversos graves en 42 enfermos, respectivamente; diferencia en la incidencia de 4%; IC 95%: -10 a 18). La mayoría de estos eventos (n = 59) fueron neurológicos, especialmente encefalopatía anóxica (n = 37). Se registraron diez nuevos paros cardíacos y siete enfermos presentaron insuficiencia de múltiples órganos; ningún efecto adverso grave se consideró relacionado con el tratamiento.

Los resultados del presente estudio indican que en pacientes que sufren paro cardíaco extrahospitalario con ritmo inicial desfibrilable y que son sometidos a

hipotermia, la administración profiláctica de amoxicilina más ácido clavulánico durante dos días se asocia con menor incidencia de NAV temprana, en comparación con la asignación a placebo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164507](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164507)

## 8 - Duración del Tratamiento Sistémico con Antibióticos en Pacientes con Infección Ortopédica

Dudareva M, Kūmin M, Scarborough M y colaboradores

**Trials** 20(693):1-9, 2019

El uso innecesario de antibióticos se asocia con consecuencias muy desfavorables, individuales (efectos adversos) y para los sistemas de salud; por ejemplo, aumenta considerablemente los costos y se asocia con aparición de resistencia. Se estimó que uno de cada seis pacientes con osteomielitis crónica tratados con antibióticos presenta efectos adversos; la resistencia a los antibacterianos de amplio espectro ha aumentado sustancialmente en el Reino Unido en la última década, como consecuencia, sobre todo, de la presión por selección. La exposición sistémica a antibióticos incrementa el riesgo de infecciones posteriores por gérmenes resistentes. En este escenario, los tratamientos con antibióticos por vía sistémica tienden a ser cada vez de menor duración.

El tratamiento de las infecciones ortopédicas, como osteomielitis, infección de la prótesis articular, infecciones relacionadas con fracturas e infección de pie diabético, habitualmente consiste en cirugía (desbridamiento) y antibióticos; el tratamiento exclusivo con antibióticos por vía sistémica por lo general es ineficaz, como consecuencia de la persistencia de bacterias en las biopelículas (*biofilm*) en las superficies óseas y de los implantes. Los antibióticos penetran poco en las biopelículas, en las cuales los gérmenes persisten en estado metabólico inactivo, asociado con tolerancia. Por lo tanto, en los pacientes con infecciones ortopédicas se recomienda el tratamiento con antibióticos por vía oral o intravenosa durante cuatro a seis semanas, un período mucho más prolongado, en comparación con el que se utiliza en las infecciones bacterianas comunes de tejidos blandos.

Varios estudios evaluaron la eficacia del abordaje consistente en la administración sistémica de antibióticos, en combinación con antibióticos locales, administrados en la localización de la infección, en el momento de la cirugía. El tratamiento antibacteriano local se asocia con distribución rápida de los antibióticos en hueso y estructuras adyacentes, con exposición sistémica limitada y riesgo reducido de efectos adversos. Diversos trabajos de farmacocinética mostraron que los soportes de cerámica bioabsorbibles liberan concentraciones terapéuticas de antibióticos durante más de siete días, de modo que la

duración de la terapia sistémica podría reducirse considerablemente. Sin embargo, este abordaje aún no se incluye de manera rutinaria en la práctica porque no se dispone de estudios clínicos controlados que avalen su eficacia.

El principal objetivo del estudio *Short or Long Antibiotic Regimes in Orthopaedics* (SOLARIO) será determinar si el tratamiento de las infecciones ortopédicas con antibióticos locales en combinación con antibióticos por vía sistémica durante siete días o menos (por vía oral o intravenosa) no es inferior en eficacia al tratamiento local en combinación con la terapia sistémica durante cuatro semanas o más, a juzgar por el índice de fracaso al año. Los principales criterios secundarios de valoración consisten en el fracaso terapéutico probable y posible, los eventos adversos graves, los efectos adversos de los antibióticos, la utilización de recursos para la salud (duración de la internación, frecuencia de consultas ambulatorias, costos), y la calidad de vida (evaluada con el cuestionario EQ-5D-5L).

El estudio SOLARIO es una investigación de grupos paralelos, abierta y aleatorizada, con pacientes asignados a esquemas de antibióticos sistémicos de duración corta o prolongada, ambos en combinación con terapia local con antibióticos. El criterio principal de valoración es el fracaso del tratamiento (nuevas cirugías o nuevas internaciones con signos y síntomas de infección en el sitio anatómico) a los 12 meses. Todos los eventos definitorios de valoración serán adjudicados por un comité independiente. En el protocolo no se incluyen pautas para la selección de antibióticos para uso local o sistémico; estos se seleccionarán sobre la base de los datos clínicos y microbiológicos, las características epidemiológicas locales y las guías de práctica clínica. Para el estudio se reclutarán adultos sometidos a cirugía para el tratamiento de infecciones traumatológicas; se utilizarán sistemas aprobados para la liberación local de antibióticos. El reclutamiento de los enfermos tendrá lugar en diversos centros de ortopedia y traumatología del Reino Unido y Europa.

En el estudio se analizarán pacientes de 18 años o más, con infección traumatológica, definida en presencia de uno o más de los siguientes criterios: dolor localizado, o eritema localizado, o temperatura (38 °C o más alta) o secreción por la herida; enfermos sometidos a cirugía para el tratamiento de la infección con administración de antibióticos locales con sistemas aprobados y muestras disponibles para estudio microbiológico, tomadas en el momento de la cirugía índice.

Se determinará la eficacia de la reducción de la duración del tratamiento sistémico con antibióticos de cuatro semanas o más a siete días o menos; todos los enfermos recibirán terapia local con antibióticos, en el contexto de la cirugía índice. Los criterios de

valoración se identificarán a partir de la vigilancia prospectiva hasta el año posterior a la asignación a los grupos. Aunque el estudio tiene un diseño abierto, los criterios de valoración serán adjudicados por un comité independiente. Se aplicarán las definiciones estándar de recurrencia de la infección, con modificaciones menores.

El criterio principal de valoración será el índice de fracaso terapéutico en el transcurso de los primeros 12 meses posteriores a la intervención; se establecerá fracaso definitivo, posible y probable.

Se tendrán en cuenta los efectos adversos, posiblemente relacionados con el uso de antibióticos (ausentes, leves y graves). La calidad de vida se determinará con el EQ-5D-5L, el cual será completado por los enfermos en el momento del reclutamiento y a los 12 meses; los pacientes deberán describir su estado de salud inmediatamente antes de la cirugía índice.

El comité independiente para la adjudicación de los criterios de valoración estará integrado por tres especialistas en ortopedia y traumatología o infectología. Además de los criterios específicos de valoración, el comité considerará las nuevas internaciones para diagnóstico o tratamiento de enfermedades asociadas con infección ortopédica, nuevas cirugías no planificadas por infección del sitio anatómico, dehiscencia de la herida, secreción nueva o cambios en la herida, nueva prescripción de antibióticos por vía sistémica luego de completado el esquema preestablecido y mortalidad durante el período de seguimiento. Los enfermos serán controlados en momentos particulares, en función del cuadro clínico. Se reclutarán 250 enfermos por grupo, con lo cual se logra un poder de 90% para demostrar la no inferioridad del tratamiento breve con antibióticos por vía sistémica con un margen de 10%. Los análisis se efectuarán en la población con intención de tratamiento y en población por protocolo. Se estimarán las diferencias de riesgo entre los grupos, con intervalos de confianza del 95%.

La duración óptima del tratamiento sistémico con antibióticos, en pacientes con infecciones óseas o articulares, no ha sido definida. En el presente estudio se compararán las estrategias que consisten en administración breve o prolongada de antibióticos en pacientes tratados con antibióticos por vía local en el momento de la cirugía índice. Existe heterogeneidad importante en la forma de presentación de las infecciones ortopédicas, los antibióticos utilizados por vía local, la elección y la duración de la terapia antibacteriana sistémica y la magnitud del desbridamiento quirúrgico, pero se intentará que estas variables tengan una distribución homogénea entre los grupos. Los hallazgos serán de mucha utilidad para establecer la validez de una estrategia alternativa de terapia sistémica con antibióticos, en el contexto de la implementación creciente de terapia local con antibióticos, para el tratamiento de las infecciones óseas y articulares.

## 9 - Aplicaciones en Teléfonos Móviles para la Prevención de la Resistencia Bacteriana

Ritchie S, Yoon C, Humphrey G y colaboradores

PLoS One 1-12, Ene 2019

Debido al aumento en la resistencia de los antibióticos, se han establecido programas de asistencia en los niveles primario y secundario con herramientas para apoyar la toma de decisiones clínicas. Estos programas tienen el objetivo de disminuir las tasas de prescripciones erróneas de antibióticos para mejorar la seguridad del paciente, los resultados de tratamiento y reducir la resistencia bacteriana.

Sin embargo, la adhesión a estas guías clínicas es baja debido a problemas de acceso, desconfianza en los procesos de desarrollo de las guías por parte de los médicos prescriptores y la cultura organizacional que apoya este comportamiento.

El empleo de sistemas de apoyo computarizado para la toma de decisiones (ACTD) en plataformas no móviles aumenta la adhesión a las guías clínicas, baja las tasas de mortalidad y disminuye la prevalencia de la resistencia a los antibióticos, aunque su uso en los sistemas sanitarios suele ser bajo.

Por otro lado, las plataformas de salud en dispositivos móviles tienen una aceptación cada vez mayor, y se ha demostrado que su empleo mejora la toma de decisiones clínicas. Se han desarrollado aplicaciones para el tratamiento de la depresión y el paro cardíaco, aunque hasta este momento solo una publicación ha evaluado el impacto de este *software* en la adhesión a las guías clínicas de antibioticoterapia, y comunicó un incremento de la adhesión a las guías por parte de los médicos prescriptores.

Este trabajo buscó evaluar el impacto de una aplicación para teléfonos móviles, llamada SCRIPT, en la adhesión a las guías clínicas del Hospital de la ciudad de Auckland (HCA), Estados Unidos, en la prescripción de antibióticos para infecciones de tracto urinario (ITU) y neumonía adquirida en la comunidad (NAC).

Se calcularon que 200 casos de NAC y 200 casos de ITU serían necesarios para lograr un poder estadístico del 90% que fuera capaz de detectar una mejora del 15%. Se evaluó la adhesión en 200 casos de cada enfermedad seleccionados de forma aleatoria entre el período inicial y el período de intervención en el HCA y el Hospital de Middlemore (HMM), y se evaluaron los cambios en la adhesión entre sitios con el fin de determinar la adhesión de los prescriptores entre hospitales.

Los datos se recolectaron de forma manual y a nivel del sistema mediante una planilla de reporte de casos.

Se recolectó el diagnóstico del médico clínico y toda la información relevante dentro de las primeras 24 horas de la admisión del paciente. Se consideró que la adhesión estaba cumplida si el tratamiento indicado estaba dentro de las guías clínicas del hospital. Se definió el sobretratamiento como la prescripción de un antibiótico de amplio espectro no apropiado, y se

definió el tratamiento subóptimo como la prescripción de un agente antibiótico poco eficaz.

Las variables categóricas fueron presentadas como números o porcentajes, y las variables continuas como medianas con sus rangos intercuartílicos. Las tasas de adhesión y el tratamiento apropiado fueron comparados con la prueba de Chi al cuadrado de Pearson.

Cincuenta y tres médicos prescriptores bajaron la aplicación al principio del estudio, y para el final de la investigación este número había llegado a 145 prescriptores. Las guías clínicas sobre infecciones respiratorias fueron las más accedidas.

El promedio de accesos por prescriptor fue de 21 en junio, 12 en julio y 11 en agosto. El tiempo promedio empleado en la guía de NAC fue de 11 segundos, y en la guía de ITU fue de 18 segundos.

El diagnóstico clínico de "infección viral del tracto respiratorio" fue significativamente más frecuente en el grupo intervenido que en el grupo control. Las diferencias más importantes fueron respecto de la etnia, la proporción de pacientes con diagnóstico clínico de neumonía, los puntajes CURB-65, la duración de la internación y la tasa de mortalidad ( $p < 0.05$ ).

El 19% de los pacientes con NAC en el HCA recibieron prescripciones en adhesión a la guía clínica durante el período inicial, y esta proporción aumentó a 27% en el período intervenido ( $p = 0.04$ ). Hubo un aumento considerable en la adhesión de 59 pacientes con neumonía grave, que fue del 7% en el período inicial al 29% en el período de intervención ( $p = 0.03$ ).

Hubo, además, un aumento significativo en la prescripción de tratamientos adecuados en el HCA, que fue del 22% en el período inicial al 32% durante el período de intervención ( $p = 0.02$ ). En el HMM no hubo cambio en las tasas de adhesión a las guías clínicas ( $p = 0.98$ ) o en la prescripción de tratamientos adecuados ( $p = 0.84$ ) entre el período inicial y el de intervención.

Respecto de las ITU, no hubo diferencias significativas en las características demográficas y clínicas entre cohortes de los hospitales estudiados, excepto en etnia, edad, sexo, presencia de un catéter urinario y trastorno de la función renal ( $p < 0.05$ ). Respecto del diagnóstico, el 64% de los registros no identificaron si la infección era pielonefritis o cistitis.

La tasa de adhesión a las guías clínicas no tuvo cambios significativos entre el período inicial y el de intervención (47% contra 50%;  $p = 0.49$ ). Tampoco hubo cambios significativos en las prescripciones de tratamientos apropiados entre el período inicial y el período de intervención en ninguno de los hospitales.

La introducción de la aplicación SCRIPT tuvo un impacto positivo y estadísticamente significativo en la adhesión a las guías clínicas del hospital respecto de la antibioticoterapia en pacientes con NAC. La tasa de adhesión a dichas directivas tuvo un aumento del 8% a pesar de la captación de la aplicación que fue relativamente baja. Además, la introducción de la aplicación se asoció con una reducción en el sobretratamiento y el subtratamiento.

El sobretratamiento con antibióticos de espectro amplio incrementa la resistencia microbiana, y el

subtratamiento tiene un efecto perjudicial inmediato sobre la salud de los pacientes.

Si bien este estudio no fue diseñado para detectar cambios en los pacientes, no hubo cambios en la mortalidad a 30 días de los pacientes con NAC. Son necesarios estudios de mayor tamaño para determinar cambios en este aspecto.

Los resultados de este trabajo concuerdan con las conclusiones de algunos metanálisis previamente publicados, que mencionan que la información en el punto de cuidado del paciente beneficia la asistencia. Además, los resultados obtenidos son comparables a lo informado por otros autores respecto de la mejora en la antibioticoterapia mediante una aplicación para dispositivos móviles. Las intervenciones de apoyo a la toma de decisiones clínicas aumentan hasta en un 61% la adhesión a las directivas clínicas pero es necesario que se realicen períodos de intervención superiores a seis meses para lograr estos efectos.

Este estudio es además consistente con las conclusiones de numerosos trabajos que señalan la dificultad de cambiar el comportamiento de los prescriptores. La falta de adhesión no se debería a la falta de información por parte de los médicos sino al desinterés para emplearlas. Si todos los médicos del HCA que trataron pacientes con NAC hubieran empleado y tenido en cuenta las guías, el puntaje CURB-65 hubiera sido superior al 16% durante el período inicial y superior también al 21% reportado durante el período de intervención. Se puede extraer una conclusión similar para los médicos prescriptores que trataron pacientes con ITU: en este caso los profesionales no discriminan si la infección a tratar era una pielonefritis o cistitis, a pesar de la indicación de la guía de distinguir las para llegar a un tratamiento adecuado.

La diferencia observada entre las tasas de adhesión a las guías clínicas entre NAC y ITU no son claras. La documentación de los puntajes en ITU se correlaciona con una baja tasa de documentación de diagnósticos específicos de ITU. La aplicación tiene un algoritmo con seis puntos de ramificación para la toma de decisiones en la prescripción de antibióticos para ITU, mientras que para NCA tiene sólo tres. Este podría haber sido uno de los factores, aunque también debe tenerse en cuenta la complejidad del diagnóstico, la presencia de insuficiencia renal y la colonización por parte de bacterias productoras de betalactamasas.

La frecuencia de acceso a la aplicación fue alta en comparación con otros trabajos que informaron un acceso de dos veces por mes; en este trabajo la frecuencia fue cinco veces mayor.

En conclusión, esta investigación ha encontrado que el empleo de una aplicación para teléfonos móviles hizo que aumentara la adhesión a las guías clínicas de forma estadísticamente significativa. Si bien es probable que el impacto real de la aplicación SCRIPT se observe

varios meses después de la implementación, este trabajo demuestra que la liberación para su uso tiene un impacto inmediato en la práctica clínica. Sin embargo, también se encontró que los médicos continúan en sus errores de evaluación diagnóstica a pesar de emplear la aplicación, especialmente al momento de medir la gravedad de la enfermedad y el tratamiento óptimo en pacientes con NAC o en el momento de conocer el sitio de infección en pacientes con ITU.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164503](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164503)

## 10 - Reeducación e Índices de Erradicación de *Helicobacter pylori* en Pacientes Jóvenes

Wang T, Yang X, Zuo X y colaboradores

*Helicobacter* 24(3):1-6, Jun 2019

La infección por *Helicobacter pylori* se asocia con gastritis crónica activa, úlcera péptica, y linfoma de tejido linfóide asociado con las mucosas, y es una de las principales causas de cáncer gástrico, de modo que la erradicación de *H. pylori* es fundamental en términos de la reducción del riesgo de enfermedad maligna gástrica. En los últimos años, la resistencia creciente a los antibacterianos tradicionalmente usados para la erradicación de esta bacteria ha comprometido su eficacia; los índices de erradicación disminuyeron a menos del 80%, incluso a menos del 60%, en muchos países. La adhesión al tratamiento con antibióticos es otro factor indispensable, en términos de la eficacia del esquema de erradicación. En este sentido, se han intentado diversas estrategias para que los enfermos cumplan correctamente el tratamiento y de esta forma garantizar el éxito y disminuir el índice de aparición de cepas resistentes por el uso de dosis insuficientes de medicación.

Debido al amplio uso de celulares en todo el mundo, los alertas por medio de estos dispositivos podrían ser particularmente útiles. Los mensajes telefónicos breves consumen menos tiempo y menos recursos y pueden integrarse sin dificultades a la vida cotidiana, sin que se interrumpa la rutina diaria; esta estrategia podría ser de gran ayuda para aumentar los índices de cumplimiento de la terapia de erradicación de *H. pylori*.

El objetivo del presente estudio prospectivo, aleatorizado y controlado fue evaluar los efectos de un sistema de reeducación sobre la base de mensajes breves (SRMB) en los índices de éxito de la terapia de erradicación; también se analizaron los efectos sobre la adhesión y la satisfacción de los enfermos.

Entre julio de 2016 y diciembre de 2017 fueron reclutados pacientes que no habían recibido con anterioridad terapia de erradicación de *H. pylori*. La infección se confirmó por prueba de la <sup>13</sup>C-urea en aire espirado; el estudio se repitió seis semanas después de completado el tratamiento.

Los pacientes, de 18 a 70 años, fueron aleatoriamente asignados a SRMB o al grupo

control; todos recibieron un esquema de terapia con cuatro drogas durante 14 días: lansoprazol (30 mg), bismuto coloidal con pectina (200 mg), amoxicilina (1 g) y claritromicina (500 mg) dos veces por día. El lansoprazol y el bismuto debían ingerirse 30 minutos antes de las comidas, y los antibióticos 30 minutos después. Los pacientes recibieron instrucciones orales y por escrito acerca del tratamiento; los enfermos asignados a SRMB recibieron instrucciones adicionales por medio de mensajes telefónicos breves dos veces por día durante la totalidad del período de tratamiento. La mala adhesión se consideró en los pacientes que ingirieron menos del 90% de la medicación. Al final del estudio, los enfermos refirieron el nivel de satisfacción (en escalas de Likert de 5 puntos) y aceptabilidad. El criterio principal de valoración fue la erradicación de *H. pylori*. La adhesión a la terapia, los efectos adversos y la satisfacción de los enfermos fueron criterios secundarios de valoración. Los análisis estadísticos se realizaron en la población con intención de tratamiento y en la población por protocolo; para la valoración de la adhesión se incluyeron todos los pacientes que completaron la consulta telefónica, al final de las dos semanas de terapia de erradicación. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de chi al cuadrado, de la *t* o de Fisher, según el caso. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Se analizaron 310 pacientes asignados al grupo control o al grupo de SRMB; todos ellos se incluyeron en la población con intención de tratamiento. En total, 140 pacientes del grupo de SRMB y 143 del grupo control completaron el esquema de erradicación. El tratamiento se indicó por gastritis crónica o duodenitis, atrofia, metaplasia intestinal, úlcera péptica, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa, trombocitopenia inmune y urticaria. Las características basales de los enfermos de ambos grupos fueron similares.

En la población con intención de tratamiento, los índices de erradicación de *H. pylori* fueron de 74.2% (115 de 155; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 67.23% a 81.16%) en el grupo de SRMB, y de 67.7% (105 de 155; IC 95%: 60.30% a 75.18%;  $p = 0.211$ ) en el grupo control. En el análisis de la población por protocolo, los índices fueron de 82.1% (115 de 140; IC 95%: 75.72% a 88.57%) en el grupo de SRMB, y de 73.4% (105 de 143; IC 95%: 66.10% a 80.75%;  $p = 0.078$ ), en el grupo control. En los análisis por subgrupos, los índices de erradicación en el grupo de SRMB fueron significativamente más altos que los del grupo control en los pacientes de 40 años o menos (88.6%, respecto de 71.2%;  $p = 0.036$ ).

Entre los enfermos con buena adhesión a la terapia, los índices de erradicación en la población con intención de tratamiento fueron de 84.2%; el cumplimiento de la terapia fue sustancialmente mejor en el grupo de SRMB, en comparación con el grupo control (84.8% y 72.8%;  $p = 0.011$ ). Asimismo, los enfermos asignados a SRMB refirieron índices más altos de satisfacción con el tratamiento ( $p = 0.015$ ); el 89.6% de estos enfermos consideró aceptable el SRMB.

El índice total de efectos adversos fue de 30.7% (43 de 140) en el grupo de SRMB, y de 42% (60 de 143) en el grupo control ( $p = 0.049$ ); los trastornos del gusto (26.8%) y la constipación (7.1%) fueron los efectos adversos referidos con mayor frecuencia. Ocho pacientes interrumpieron la terapia por efectos adversos intolerables, sin diferencias significativas entre los grupos (3.2%, en comparación con 1.9%;  $p = 0.474$ ).

En el presente estudio se evaluó por primera vez la eficacia de un sistema con recordatorios breves por vía telefónica dos veces por día, para el cumplimiento de la terapia de erradicación de *H. pylori*. Los resultados indican que esta intervención mejora los índices de adhesión y tiende a mejorar los índices de erradicación. Cabe destacar que entre los enfermos de 40 años o menos, el índice de erradicación mejoró significativamente entre los asignados a SRMB, respecto de los pacientes del grupo control. Asimismo, la intervención redujo el riesgo de efectos adversos.

En los últimos años, los SRMB han sido incorporados con éxito en numerosas situaciones clínicas. Por ejemplo, se refirieron resultados satisfactorios en la calidad de la preparación intestinal y en la detección de los pólipos por medio de este sistema. Aunque en el presente estudio los índices de erradicación fueron similares en ambos grupos, estos fueron significativamente más importantes en pacientes de 40 años o menos; es posible que en estudios con poblaciones más numerosas se observen beneficios significativos en todos los grupos etarios. En un estudio previo, los recordatorios electrónicos fueron particularmente útiles en los pacientes jóvenes. El número más bajo de comorbilidades, en los pacientes de menos edad, sería uno de los factores responsables de este fenómeno. En el contexto de la terapia de erradicación de *H. pylori*, la frecuencia de dosificación y el número de drogas sin duda complican el cumplimiento del tratamiento. En el presente estudio, el SRMB aumentó el número de enfermos que ingirió más del 90% de la medicación (84.8% en comparación con 72.8%;  $p = 0.011$ ), mientras que el número de enfermos que consumió menos del 60% fue similar en los dos grupos (3.4% y 2.1%;  $p = 0.780$ ). Los resultados sugieren que el sistema sería particularmente beneficioso para que los enfermos recuerden ingerir la medicación, en la dosis correcta y en el momento indicado.

El diseño prospectivo y aleatorizado y el enmascaramiento de los profesionales fueron ventajas de la presente investigación; en cambio, la realización del estudio en un único centro representa una limitación para tener en cuenta, ya que la aplicabilidad de los resultados a otras poblaciones deberá ser confirmada en estudios futuros. Cabe destacar, también, que los índices de erradicación fueron más bajos en comparación con los referidos con anterioridad en otros ensayos, posiblemente en relación con los índices elevados de resistencia a claritromicina en la provincia de Shandong, cercanos al 30%.

Los resultados del presente estudio prospectivo y aleatorizado indican que el SRMB dos veces por día

mejora los índices de erradicación de *H. pylori* en pacientes de 40 años o menos, mejora la adhesión a la terapia en la totalidad de la población y atenúa los efectos adversos.

 Información adicional en [www.siicSalud.com/dato/resiic.php/164506](http://www.siicSalud.com/dato/resiic.php/164506)

## 11 - Antibióticos Profilácticos en la Artroplastia Total de Rodilla y de Cadera

Wyles C, Hevesi M, Sierra R y colaboradores

**The Bone & Joint Journal** 101-B(6-Supl-B):9-15, Jun 2019

Las cefalosporinas de primera generación continúan siendo los antibióticos perioperatorios de elección en la artroplastia total de rodilla (ATR) y en la artroplastia total de cadera (ATC). La *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) y expertos infectólogos han recomendado que la profilaxis antibiótica estándar en la ATR y en la ATC debe consistir en 1 g a 3 g de cefazolina intravenosa administrada dentro de los 60 minutos de la incisión quirúrgica. Si bien la recomendación de la AAOS habla de cefazolina, otras cefalosporinas son también utilizadas en varias regiones.

Las razones de la preferencia por las cefalosporinas se fundamentan en su perfil con baja prevalencia de efectos adversos y en su amplio espectro antibacteriano para las infecciones osteoarticulares protésicas. Las cefalosporinas tienen acción antibacteriana directa y promueven la eliminación bacteriana por el sistema inmunitario innato.

Existen dos situaciones que constituyen un desafío para la utilización de cefazolina profiláctica. La primera es el paciente con antecedentes de alergia a los antibióticos, habitualmente a la penicilina; la segunda es el paciente colonizado preoperatoriamente con *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR), para el cual se elige con frecuencia la profilaxis con vancomicina o con clindamicina. La sustitución de la cefazolina por otro antibiótico puede no ser beneficiosa. Un estudio reciente sobre pacientes con distintos tipos de cirugía (incluidas la ATR y la ATC), mostró que los que recibieron un antibiótico profiláctico diferente de la cefazolina tuvieron una frecuencia de un 50% mayor de infecciones del sitio quirúrgico. Otro estudio mostró que los pacientes quirúrgicos que recibieron un antibiótico no betalactámico debido a alergia a la penicilina tuvieron riesgo aumentado de infección por SAMR y *Clostridium difficile*.

Debido a estos datos, las sociedades científicas han recomendado que los pacientes con antecedentes dudosos o no confirmados de alergia a la penicilina se sometan a una prueba específica para confirmar la presencia de la alergia y su gravedad. La reactividad cruzada entre penicilinas y cefalosporinas parece ser pequeña. Una prueba negativa de alergia a la penicilina descarta prácticamente la aparición de una reacción adversa a la cefalosporina.

No existe consenso acerca de si las pruebas de alergia a los antibióticos mejoran el cuidado integral del paciente quirúrgico. Los objetivos de este estudio fueron: caracterizar la elección del antibiótico profiláctico en pacientes con ATR y ATC primarias; evaluar la efectividad del programa de pruebas preoperatorias de alergia a los antibióticos, y determinar las tasas de infección de la prótesis quirúrgica (IPQ) sobre la base del antibiótico profiláctico preoperatorio.

El estudio fue aprobado por el comité institucional de revisión de investigaciones. Se utilizaron dos bases de datos institucionales para conformar la cohorte de estudio. Se trató del registro de artroplastias (ATR y ATC) y del registro de alergias antibióticas, entre 2004 y 2017. Las dos bases de datos fueron combinadas con validación cruzada para determinar cuáles pacientes realizaron pruebas prequirúrgicas de alergia a los antibióticos, los resultados de las pruebas, la estrategia de antibióticos profilácticos utilizada, la tasa de infecciones y el seguimiento. Se definió IPQ sobre la base de los datos clínicos y de laboratorio. Los pacientes de la cohorte fueron contactados a intervalos de rutina (2 años, 5 años, y a partir de ahí, cada 5 años) para detectar complicaciones.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para presentar los datos demográficos: medias, desviación estándar (DE) y porcentajes. Se aplicó la prueba exacta de Fisher para las proporciones y la prueba de la *U* de Mann-Whitney para valores nominales. La supervivencia se investigó con el método de Kaplan-Meier. Se construyeron modelos para análisis univariado y multivariado utilizando la regresión de riesgos instantáneos proporcionales de Cox para evaluar los factores predictivos de IPQ y la presencia de factores de confusión. Los resultados se expresan como *hazard ratio* (HR) con sus intervalos de confianza de 95% (IC 95%). Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

Se identificaron 22 705 pacientes, con 29 695 artroplastias (ATR: 17 026; ATC: 12 669). La edad de los pacientes en todo el grupo fue de  $67.1 \pm 11.4$  años; la edad de los que recibieron ATR fue  $68.6 \pm 9.9$  años, y la de aquellos con ATC,  $65.2 \pm 13.0$  años. El 44.9% de las artroplastias ( $n = 13\ 343$ ) fueron realizadas en hombres, y el 55.1% ( $n = 16\ 352$ ), en mujeres.

Un total de 5866 pacientes fueron sometidos a artroplastia bilateral (ATR: 3904; ATC: 1962), 833 en forma simultánea.

Asimismo, a 2576 participantes se les realizaron pruebas preoperatorias de alergia antibiótica antes de 3411 artroplastias (11.5%), sobre la base del antecedente de probable alergia a la penicilina o a las cefalosporinas. En un total de 2493 individuos (96.8%) y de 3310 artroplastias (97.0%), las pruebas de alergia fueron negativas y se indicó administrar una cefalosporina perioperatoria (87.1% recibió cefazolina intraoperatoria). En total, los pacientes de 28 174 artroplastias (94.9%) recibieron un esquema antibiótico que incluía cefazolina, y 1521 (5.1%) recibieron un antibiótico diferente de la cefazolina (generalmente vancomicina o clindamicina).



No hubo diferencias en el uso de cemento antibiótico entre los pacientes que recibieron cefazolina y aquellos que recibieron otro antibiótico. La colonización por SAMR fue más frecuente en las artroplastias que no recibieron cefazolina que en las que sí lo hicieron (17.0% frente a 4.8%, respectivamente;  $p < 0.001$ ). La supervivencia libre de IPQ fue significativamente más alta en las artroplastias que recibieron cefazolina que en las que recibieron otro antibiótico (99.40% frente a 99.34% al mes; 99.11% frente a 98.55% a los dos meses; 98.83% frente a 98.22% al año, y 98.15% frente a 96.96% a los diez años;  $p < 0.001$ ).

El análisis de riesgo instantáneo proporcional de Cox mostró que la cefazolina perioperatoria era protectora de la IPQ (HR = 0.62; IC 95%: 0.45 a 0.68;  $p = 0.005$ ). Entre los factores de riesgo se señala la obesidad, el sobrepeso y la clasificación anestesiológica ASA alta. La mayor tasa de IPQ en el grupo sin cefazolina no pudo atribuirse a la alta prevalencia de colonización preoperatoria con SAMR. La supervivencia global fue también significativamente más alta al año, 5 años y 10 años en el grupo cefazolina.

La IPQ es una de las complicaciones más temidas en la ATR y en la ATC. Los antibióticos perioperatorios se indican rutinariamente con el objetivo de reducir el riesgo de IPQ. La cefazolina es el antibiótico estándar en la mayoría de los protocolos. Sin embargo, para los pacientes con alergia a la penicilina se indican otros antibióticos por temor a una reacción cruzada con las cefalosporinas. La tasa real de alergia a la penicilina, medida por una prueba estandarizada, es mucho menor que la presunta alergia registrada en la historia clínica. Por otro lado, se ha informado menor efectividad profiláctica con otros antibióticos (vancomicina, clindamicina).

Este estudio tuvo el objetivo de evaluar el impacto de la detección preoperatoria de alergia a la penicilina mediante pruebas formales, y de comparar las tasas de IPQ en pacientes que recibieron cefazolina y en quienes recibieron otro antibiótico. Los resultados del estudio indican que la cefazolina perioperatoria en individuos sometidos a ATR y a ATC es efectiva para reducir el riesgo de IPQ.

Las pruebas preoperatorias para detección de alergia a los antibióticos son recomendadas como una parte importante de la estrategia de regulación del uso de antibióticos, para todos los pacientes quirúrgicos con alergia a la penicilina, dudosa o basada en autorreportes. Muchos expertos consideran que la alergia a la penicilina está sobrediagnosticada, lo que lleva a un estrés económico innecesario de los sistemas de salud y a un cuidado subóptimo de los pacientes. Aun más, se considera que la sensibilidad a la penicilina puede no ser permanente y desaparecer con el tiempo. Adicionalmente, se ha reportado mayor tasa de infecciones del sitio quirúrgico en pacientes que reciben antibióticos perioperatorios distintos de la cefazolina, debido a una presunta alergia a la penicilina.

Se ha observado que los programas de pruebas preoperatorias para la alergia a la penicilina disminuyen el uso de vancomicina. En la institución donde se realizó

el presente estudio, los autores señalan una disminución en el uso de antibióticos diferentes de la cefazolina de 30% a 5%, y un aumento de 27% de los pacientes que recibieron cefazolina. Otros estudios han mostrado una incidencia muy baja de reacciones a la cefazolina en pacientes con pruebas negativas de alergia a la penicilina.

A pesar de la disminución del uso de otros antibióticos, aproximadamente 10% de los pacientes de la cohorte no recibieron cefazolina, especialmente por la presencia de colonización por SAMR. Los autores indican que la vancomicina (el agente más utilizado en estas situaciones) no es un antibiótico óptimo para cubrir todos los gérmenes responsables de IPQ. Por otro lado, la cefazolina actúa sinérgicamente con la vancomicina contra el SAMR. Los autores sugieren la conveniencia de utilizar la combinación vancomicina-cefazolina en presencia de colonización por SAMR.

El presente estudio demuestra un riesgo significativamente menor de IPQ con el uso preoperatorio de cefazolina, frente a otros antibióticos como vancomicina y clindamicina, en pacientes sometidos a ATR y a ATC. Los efectos beneficiosos sobre la tasa de IPQ aparecieron dentro de los dos meses posoperatorios.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio: su diseño retrospectivo, sin criterios rígidos para la selección del antibiótico; la imposibilidad de controlar algunos factores de riesgo; que no se registraron en todos los casos los microorganismos causantes de IPQ y su sensibilidad antibiótica, y la falta de identificación del momento preoperatorio exacto de administración del antibiótico. Entre las fortalezas del estudio, los autores mencionan el gran tamaño muestral y la presencia de registros con validación interna.

En conclusión, el estudio demuestra una tasa significativamente menor de IPQ en pacientes sometidos a ATR y a ATC cuando se utiliza cefazolina preoperatoria. El trabajo revela también el impacto positivo del programa de pruebas preoperatorias para detección de alergia a la penicilina, que permite que muchos pacientes con una historia previa de alergia a la penicilina puedan recibir cefazolina.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164500](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164500)

## 12 - Comparación de Esquemas de Antibióticos para el Tratamiento de la Amigdalitis en Niños

Li P, Jiang G, Shen X

Canadian Journal of Physiology and Pharmacology  
97(10):939-944, Oct 2019

Las amígdalas cumplen un papel inmunológico decisivo en la eliminación de bacterias patógenas que llegan a la boca o la nariz. La amigdalitis se produce cuando el número o la virulencia de los patógenos inhalados son relativamente altos. La

amigdalitis es la infección más común del tracto respiratorio superior en los niños; la infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHGA) merece especial atención en pediatría. El tratamiento de primera línea para la amigdalitis estreptocócica (AE) por EBHGA consiste en la administración de penicilina por vía oral durante diez días; en general se utilizan amoxicilina o penicilina V. Sin embargo, se han referido índices de fracaso microbiológico, en relación con el uso de penicilina, de más de 30%. Por otra parte, el tratamiento durante diez días se asocia con poca adhesión, como consecuencia de los efectos adversos, un fenómeno que compromete la eficacia terapéutica.

Diversos trabajos sugirieron que las cefalosporinas, indicadas durante 5 a 7 días, se asocian con eficacia terapéutica comparable o superior, en comparación con el esquema tradicional de penicilina durante 10 días. Asimismo, un metanálisis de nueve trabajos clínicos con 2113 pacientes mostró índices de fracaso clínico y bacteriológico para las cefalosporinas por vía oral sustancialmente más bajos respecto de penicilina oral. Las cefalosporinas son antibióticos de amplio espectro y baja toxicidad.

El cefaclor es una cefalosporina de segunda generación ampliamente utilizada para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas. La azitromicina es un antibiótico macrólido, utilizado en distintas infecciones bacterianas, por ejemplo faringitis y amigdalitis. Se ha visto que el tratamiento durante tres días con azitromicina en dosis de 10 o 20 mg/kg una vez por día se asocia con eficacia comparable a la de la penicilina, de modo que la azitromicina sería una alternativa válida para el tratamiento de la amigdalitis. En un estudio clínico, el tratamiento con azitromicina en dosis de 12 mg/kg una vez por día durante cinco días tuvo una eficacia bacteriológica similar a la de la penicilina, en niños con AE y amigdalitis. En cambio, el tratamiento con azitromicina en dosis de 10 mg/kg durante tres días se asoció con índices más bajos de erradicación bacteriológica en pacientes con amigdalitis, respecto del tratamiento estándar con penicilina.

El objetivo del presente estudio fue evaluar y comparar la eficacia clínica de azitromicina en dosis de 10 mg/kg una vez por día durante tres días, o cefaclor, en dosis de 20 mg/kg por día en tres dosis durante cinco días, en comparación con amoxicilina, en dosis de 30 mg/kg en tres dosis durante diez días.

Entre noviembre de 2016 y mayo de 2018 se incluyeron 256 niños de ambos sexos, de 2 a 12 años con signos y síntomas de amigdalitis. Los pacientes referían odinofagia, o presentaban signos de edema, congestión o supuración amigdalina, o exudados y eritema, además de fiebre. Se realizó hisopado faríngeo en todos los enfermos para confirmar la presencia de EBHGA, por medio de prueba rápida en agar sangre. El estudio tuvo un diseño enmascarado para el investigador. Los participantes que reunieron los criterios de inclusión fueron aleatoriamente asignados a recibir azitromicina, cefaclor o amoxicilina. Los

pacientes fueron controlados a los 14 y a los 30 días de comenzado el tratamiento; se analizaron los signos y los síntomas y se tomaron muestras para estudio microbiológico; también se efectuaron estudios en sangre y orina. Se registraron los efectos adversos y la adhesión al tratamiento. La eficacia clínica y bacteriológica se analizó en la población por protocolo, es decir en los pacientes que cumplieron todo el estudio.

La eficacia terapéutica (éxito o fracaso) se valoró a los 14 días; el éxito clínico se definió en presencia de mejoría de los signos y los síntomas, y resolución de la fiebre, sin necesidad de otros tratamientos. El fracaso terapéutico se estableció en pacientes que no presentaron mejoría de los síntomas y que debieron recibir otras terapias. El éxito bacteriológico, en el cultivo de fauces, se analizó en los días 14 y 30 (erradicación o reaparición).

Las comparaciones entre los grupos se realizaron con pruebas de la  $t$ , de chi al cuadrado o de Fisher, según el caso; los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

En total, 256 pacientes fueron asignados a uno de tres grupos de tratamiento: azitromicina ( $n = 85$ ), cefaclor ( $n = 88$ ) o amoxicilina ( $n = 83$ ). Los pacientes tenían entre 2 y 12 años; no se registraron diferencias significativas entre los grupos en el sexo, la edad, o la duración de la infección antes del tratamiento. Un paciente asignado a cefaclor y otro en el grupo de amoxicilina, fueron eliminados de los análisis finales por efectos adversos o falta de cumplimiento de la terapia. Para la evaluación de la eficacia y la evolución microbiológica del día 14 se excluyeron otros 14 pacientes (dos tratados con azitromicina, ocho enfermos tratados con cefaclor y cuatro en el grupo de amoxicilina); por lo tanto, la PP para el análisis del día 14 estuvo integrada por 240 pacientes (83 tratados con azitromicina, 79 que recibieron cefaclor, y 78 asignados a amoxicilina). Otros 10 enfermos (4, 3 y 3, respectivamente) fueron eliminados del análisis microbiológico en el día 30.

Los índices de curación clínica en el día 14 fueron de 96.4% (80 de 83) en el grupo de azitromicina, 92.4% (73 de 79) en el grupo de cefaclor, y 91% (71 de 78) en el grupo de amoxicilina. Si bien las diferencias entre los grupos no fueron significativas, las cifras favorecieron al tratamiento con azitromicina, en comparación con cefaclor y amoxicilina. Los índices de erradicación del patógeno en el día 14 fueron de 94% (78 de 83) en el grupo de azitromicina, en comparación con 89.9% (71 de 79 enfermos) en el grupo de cefaclor, y 88.5% (69 de 78) en el grupo de amoxicilina. Las diferencias entre los grupos, sin embargo, no fueron significativas.

En el día 30, los índices de recurrencia bacteriológica fueron de 2.6% ( $n = 2$ ), 7% ( $n = 5$ ) y 5.9% ( $n = 4$ ) en los grupos de azitromicina, cefaclor y amoxicilina, respectivamente. Los índices de erradicación bacteriológica tendieron a ser más altos entre los enfermos tratados con azitromicina, en comparación con los pacientes que recibieron cefaclor o amoxicilina.


No obstante, ninguna diferencia fue significativa. Los pacientes con recurrencia bacteriológica no presentaron sintomatología, de modo que podrían considerarse portadores sanos de EBHGA.

Para 242 pacientes se dispuso de información relacionada con los efectos adversos; no se registraron diferencias significativas entre los grupos. La incidencia de diarrea fue de 1.2% (1 de 83) en el grupo de azitromicina, 2.5% (2 de 80) en el grupo de cefaclor, y de 5.1% (4 de 79) en el grupo de amoxicilina. La frecuencia de exantemas fue considerablemente mayor en el grupo de cefaclor, en comparación con el grupo de azitromicina ( $p = 0.027$ ); no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de azitromicina y amoxicilina, o de cefaclor y amoxicilina. Se registraron náuseas en el 1.2% ( $n = 1$ ) de los enfermos tratados con azitromicina, 2.5% ( $n = 2$ ) de los individuos que recibieron cefaclor, y 3.8% ( $n = 3$ ) en el grupo de amoxicilina, sin diferencias significativas entre los grupos. Globalmente se registraron efectos adversos en el 2.4% ( $n = 2$ ), 11.3% ( $n = 9$ ) y 11.4% ( $n = 9$ ) de los enfermos asignados a tratamiento con azitromicina, cefaclor y amoxicilina, en ese orden. Un paciente tratado con cefaclor debió interrumpir el tratamiento por exantema grave. La frecuencia de efectos adversos fue más baja en el grupo de azitromicina, en comparación con los otros dos grupos ( $p = 0.030$  y  $p = 0.029$ ), sin diferencias importantes entre los grupos de cefaclor y amoxicilina ( $p = 0.977$ ). No se registraron diferencias entre los grupos en los parámetros del análisis de sangre y orina; la frecuencia de efectos adversos fue más baja con azitromicina, en comparación con los otros dos grupos.

La amigdalitis es la infección más común del tracto respiratorio superior en los niños; habitualmente es causada por EBHGA; las toxinas liberadas por el estreptococo se asocian con fiebre, trastornos digestivos, y pérdida de apetito y pueden afectar el crecimiento. El tratamiento durante 10 días con penicilina por vía oral representa la terapia de primera línea en pacientes con amigdalitis; sin embargo, la duración de este esquema se asocia con mala adhesión y, por ende, con reducción de la eficacia. Los trabajos clínicos sugirieron eficacia terapéutica comparable o, incluso, superior con cefalosporinas, administradas durante períodos más cortos. Sin embargo, las reacciones alérgicas son relativamente frecuentes con estos agentes. En cambio, la azitromicina durante tres días se asocia con eficacia comparable a la de la penicilina, administrada durante diez días, y con menos efectos adversos. Cabe destacar, sin embargo, que se han referido índices más bajos de erradicación bacteriológica en relación con el uso de azitromicina, respecto de la penicilina. En el presente estudio, el tratamiento con azitromicina tendió a ser más eficaz que cefaclor y penicilina, en términos de la eficacia clínica y bacteriológica, con índices más bajos de recurrencia y de efectos adversos, de modo que la azitromicina sería la mejor alternativa terapéutica, en niños con amigdalitis por EBHGA. Se requieren más estudios para determinar, con precisión,

los efectos del tratamiento con azitromicina en la aparición de bacterias resistentes y en la incidencia de efectos adversos. En trabajos futuros también se deberá determinar la dosis óptima de azitromicina para el tratamiento de niños con amigdalitis por EBHGA.

 + Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164501](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164501)

 + Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.



# Autoevaluaciones de lectura

Por cada artículo de la sección Reseñas destacadas se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del trabajo, se indica en el sector Respuestas correctas, acompañada del fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TM N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	En relación con la infección hematogena por <i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la meticilina, ¿cuál de las siguientes aseveraciones es correcta?	A) La producción de betalactamasa A es alta en el paciente crítico. B) La betalactamasa A no tiene acción sobre la molécula de cefazolina. C) Las infecciones estafilocócicas graves no responden a la cefazolina. D) Todas son correctas. E) Ninguna es correcta.
2	¿Cuál es el tratamiento antibacteriano empírico recomendado, en niños de 3 meses a 3 años con diagnóstico presuntivo de infecciones urinarias?	A) Cefixima. B) Amoxicilina más ácido clavulánico. C) Trimetoprima/sulfametoxazol. D) Cualquiera de ellos. E) Gentamicina.
3	Señale en enunciado correcto en relación con el uso de claritromicina en la faringitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A.	A) La claritromicina es una alternativa eficaz y segura en niños con faringitis. B) La claritromicina es una alternativa eficaz y segura en adultos con faringitis. C) A y B son correctos. D) La claritromicina no debe indicarse en estas situaciones. E) La claritromicina es eficaz, pero se asocia con índices muy altos de efectos adversos.
4	¿Cuáles son los factores que predicen la falta de adhesión a la profilaxis continua con antibióticos, en pacientes con reflujo vesicoureteral, con la finalidad de reducir el riesgo de infecciones recurrentes del tracto urinario?	A) La edad. B) El sexo. C) La gravedad de la enfermedad. D) La disfunción vesical e intestinal. E) Todos ellos.
5	¿Cuáles son los efectos del tratamiento clínico de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, respecto del abordaje que considera los niveles séricos de procalcitonina?	A) Reducción de la exposición a antibióticos. B) Mejor evolución clínica. C) Ambos beneficios. D) Ningún beneficio. E) Depende de la edad de los enfermos.

## Respuestas correctas

TM N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	Ninguna es correcta.	La principal preocupación que suscita el tratamiento con cefazolina en la práctica clínica es el riesgo de fracaso terapéutico, especialmente por sobreproducción de betalactamasa tipo A, que tiene la capacidad de hidrolizar la molécula de cefazolina; sin embargo, la producción de esta betalactamasa es altamente variable entre los pacientes. La carga infecciosa del paciente no parece tampoco ser un factor limitante con la cefazolina.	E
2	Cualquiera de ellos.	Estos son los antibióticos recomendados para la terapia antibacteriana empírica en pacientes con estas características.	D
3	A y B son correctos.	Una revisión de cinco estudios avala la eficacia y la seguridad de la claritromicina para el tratamiento de faringitis por estreptococo beta hemolítico del grupo A en niños y adultos.	C
4	La disfunción vesical e intestinal.	En un subestudio del ensayo <i>Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR)</i> , solo este factor se asoció con la falta de adhesión, un fenómeno que aumentó considerablemente el riesgo de recurrencias y de cicatrización renal.	D
5	Ningún beneficio.	En pacientes con neumonía extrahospitalaria, el abordaje según la valoración clínica no reduce la exposición a antibióticos, respecto del abordaje basado en el algoritmo que incluye los niveles séricos de procalcitonina. Ambas estrategias se asocian con duración similar del tratamiento con antibióticos y con evolución clínica semejante.	D