

Capítulo 1

La revolución de los microorganismos gram positivos

06

La revolución de los microorganismos gram positivos



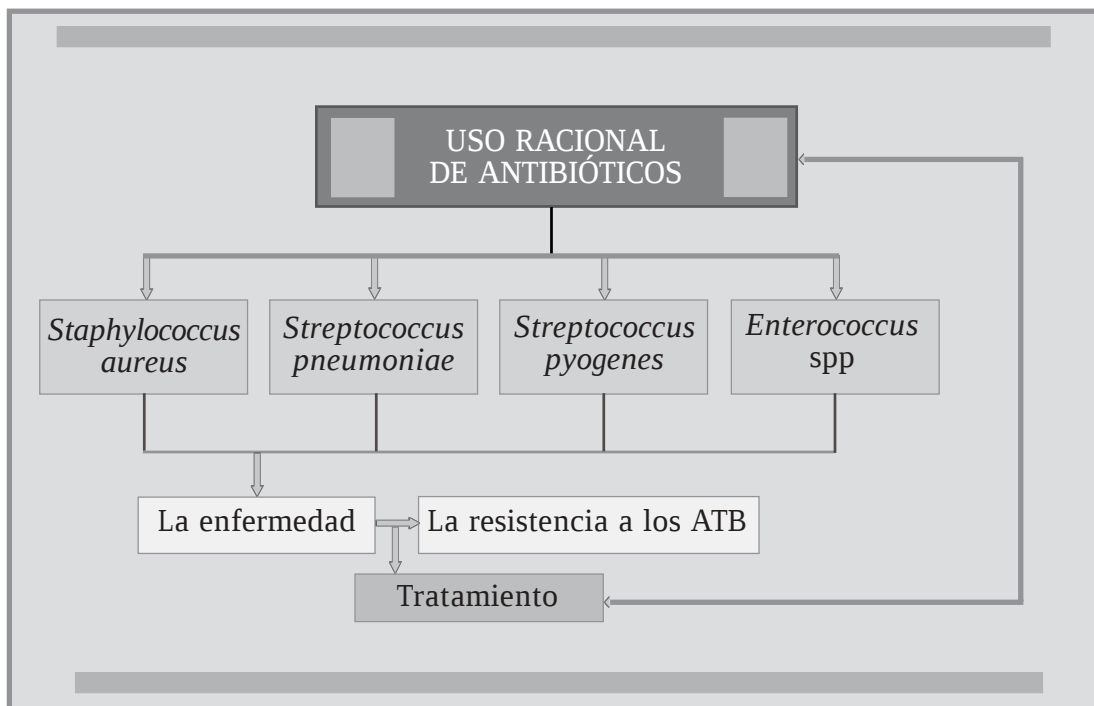
Dr. Hugo R. Paganini

Médico Pediatra Infectólogo. Médico Infectólogo. Médico Principal del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología del Hospital de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan". Médico Infectólogo de FUNCEI, CEMIC, hospitales Alemán y Francés de Buenos Aires. Profesor Asociado del Instituto Universitario CEMIC.

Objetivos

- ☐ Identificar los diferentes factores que intervienen en la indicación de un antimicrobiano a un paciente.
- ☐ Explicar la evolución de la resistencia a los antibióticos de diferentes patógenos a lo largo de la últimas décadas.
- ☐ Indicar los antibióticos de elección para las infecciones producidas por *S. aureus*.
- ☐ Seleccionar el tratamiento adecuado para las patologías causadas por *S. pneumoniae* de acuerdo a la localización de la infección, tipo de huésped, compromiso sistémico asociado y la sensibilidad del neumococo.
- ☐ Indicar los antibióticos de elección para las infecciones producidas por *S. pyogenes*.
- ☐ Elegir los antibióticos de elección para las infecciones producidas por *Enterococcus* spp.
- ☐ Reconocer el aumento del gasto en antibióticos en la Argentina como un problema de gran impacto sanitario.
- ☐ Optimizar la práctica profesional detectando los errores más comunes en la prescripción o en la duración de tratamientos antibióticos.
- ☐ Reflexionar sobre la necesidad de hacer un uso racional de antimicrobianos en base a un proceso de razonamiento infectológico.

Esquema de contenidos





Ejercicio Inicial

El propósito de este ejercicio es brindarle una oportunidad para revisar sus conocimientos y prácticas en relación a la indicación de tratamientos antimicrobianos. Este ejercicio no tiene clave de respuesta, intentamos que lo motive en la lectura del texto.

A Lea la siguiente lista de enunciados e identifique su grado de acuerdo o desacuerdo con ellos según la siguiente escala:

- Muy de acuerdo.
- De acuerdo.
- En desacuerdo.
- Muy en desacuerdo.

La indicación de un antimicrobiano a un paciente tiene relación con:	a	b	c	d
El conocimiento previo del médico, antes de la atención de un paciente en particular	☐	☐	☐	☐
La experiencia clínica del profesional sobre ese tipo de infección en pacientes anteriores	☐	☐	☐	☐
La presión de la industria farmacéutica	☐	☐	☐	☐
La presión que ejercen las madres o la familia de que le “de algún remedio”	☐	☐	☐	☐
El lugar de atención (consultorio particular, hospital, centro de salud)	☐	☐	☐	☐
La necesidad de “cubrirse” ante cualquier eventualidad medico-legal	☐	☐	☐	☐

B Póngase en situación... Después de realizar una cuidadosa anamnesis y un examen físico completo, está frente a la necesidad de elegir un antibiótico para un paciente.

Escriba por lo menos 5 aspectos de este tipo de fármacos que tiene en cuenta para la decisión

.....

.....

.....

C Revise las siguientes frases e identifique si las usa o si las ha escuchado en algún colega:

	Yo mismo lo digo	Las he escuchado frecuentemente
<i>"Hay que ampliar el espectro"</i>		
<i>"Tenés que rotar, no responde"</i>		
<i>"Hay que potenciar, agregale amikacina"</i>		
<i>"Endovenoso es más fuerte"</i>		
<i>"Dos ATB son mejores que uno"</i>		
<i>"Le di ATB, así la madre se queda tranquila"</i>		
<i>"Recibió ampicilina, debe recibir ceftriaxona"</i>		



Revise estas notas al finalizar la lectura

Introducción

La resistencia a los antibióticos es un problema mundial. Este fenómeno se produce tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. En éstos últimos, no se conoce con exactitud la magnitud del problema. La globalización de las comunicaciones y la migración permanente de la personas a través del planeta produce la rápida diseminación de los patógenos resistentes a los antibióticos.

El fenómeno de la resistencia a los antibióticos se produce tanto dentro del ámbito nosocomial como en la comunidad. Basta con mencionar la emergencia actual de cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina que infectan a pacientes provenientes de la comunidad, sin haber tenido éstos factores predisponentes para adquirirlas.

En vista de la emergencia de la resistencia bacteriana y de la disminución en el índice de desarrollo de nuevos antibióticos deberían desarrollarse, en salud pública, estrategias para la prescripción apropiada de los antibióticos. Sí no es así se va a perder el avance farmacológico del siglo XX.

La resistencia a los antimicrobianos se conoce desde hace más de 50 años y ha producido y produce un incremento en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes afectados y un aumento significativo de los costos de salud pública. La mayor parte de los patógenos (bacterias, virus y hongos) pueden tornarse resistentes a la acción de los fármacos. Dentro de las bacterias tanto los cocos gram positivos (por ejemplo, *S. aureus*) como los bacilos gram negativos (por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae*) son capaces de desarrollar resistencia a los antibióticos por distintos mecanismos.

Diversos factores han contribuido en la aparición de este problema. Dentro de los más analizados figuran: las malas políticas de control de infecciones hospitalarias, la admisión de los pacientes a Unidades de Cuidados Intensivos, las enfermedades subyacentes más graves y con mayor sobrevida, las internaciones prolongadas en los hospitales, el uso abusivo de procedimientos invasivos (por ejemplo, catéteres endovasculares) y el mal uso de los tratamientos antimicrobianos en internación y los consultorios. **Este último factor es considerado el más importante en la génesis de la resistencia a los antibióticos.** En un estudio reciente se pudo demostrar que un 60% de las prescripciones de vancomicina en un hospital eran inapropiadas y no seguían los lineamientos de las guías de tratamiento de las infecciones de ese centro. Basta recordar la emergencia de cepas de enterococo resistente a la vancomicina y de *Staphylococcus* spp con sensibilidad reducida a la vancomicina para valorar la magnitud de este problema.

En este capítulo analizaré los principales aspectos relacionados con bacterias gram positivas resistentes. Dentro del mismo me referiré a: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Enterococcus* spp.

El origen del problema

Hace más de 5.300 años los seres humanos descubrieron el *Piptoporus betulinus*, microorganismo que producía efectos sobre los parásitos intestinales. Numerosos descubrimientos de sustancias antimicrobianas han acontecido desde ese momento. Basta nombrar el momento cumbre de la medicina moderna que fue el descubrimiento, en 1928, por parte de A. Fleming, que el *Penicillium notatum* producía la penicilina, hito que abrió la era antibiótica.

Los microorganismos al verse sometidos a presión por todos estos compuestos comenzaron a defenderse de los mismos creando el fenómeno de la resistencia microbiana. En la actualidad basta nombrar la resistencia a la penicilina por parte del *S. pneumoniae*, a la meticilina y la vancomicina por parte del *S. aureus*, a la vancomicina por parte del enterococo y las cepas de bacilos gram negativos productoras de betalactamasas de espectro extendido.

Toda esta problemática se genera debido al uso inadecuado de los antimicrobianos.

Este fenómeno produce en la actualidad numerosos problemas en la práctica diaria y causa un gran impacto en el costo sanitario.

El proceso de la indicación del antimicrobiano y sus problemas

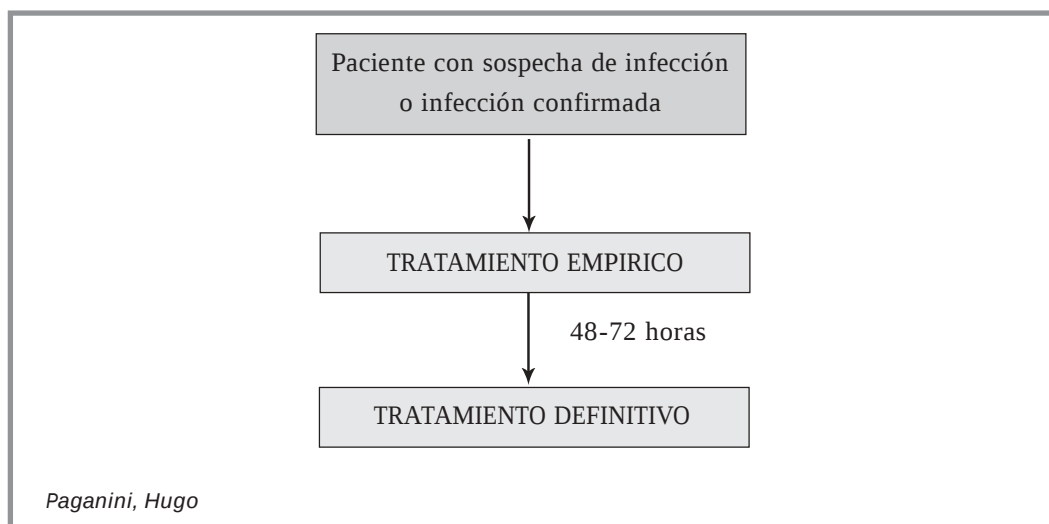
La indicación de un antimicrobiano a un paciente, es un proceso complejo que involucra diversos aspectos:

1. Tiene relación con el conocimiento científico adquirido por el médico en forma previa a la atención del paciente en cuestión.
2. Está influenciado por la experiencia clínica previa del profesional sobre la infección que aqueja al enfermo.
3. Diversos aspectos psicológicos y antropológicos del médico influyen en la indicación o no de un antimicrobiano en especial.
4. La situación en que se atiende al enfermo (hospital, consultorio particular, etc.), influye también en la toma de la decisión de indicar un antimicrobiano.
5. La presión de la industria con propagandas inadecuadas.

Un problema muy importante del proceso de atención de los pacientes con infecciones, es el uso adecuado de los antimicrobianos.

El proceso de razonamiento infectológico es clave en esta situación. Una vez que hemos interrogado y examinado correctamente al paciente, tomaremos la decisión de indicar el antibiótico. Esta droga elegida cubrirá la mayor cantidad de posibilidades etiológicas que ese paciente tenga. Posteriormente, a las 48-72 horas y habiendo valorado clínicamente al enfermo y con los resultados de los exámenes complementarios (si correspondiera) indicaremos el tratamiento definitivo (*Figura 1*).

– Figura 1 –
Proceso de indicación del tratamiento antibiótico



En el momento de elegir el antimicrobiano ideal deberán valorarse algunos aspectos sobre estos fármacos:

1. Forma de administración.
2. Espectro antimicrobiano.
3. Biodisponibilidad.
4. Farmacocinética.
5. Concentración de la droga en el sitio de la infección.
6. Efectos adversos.
7. Interacciones medicamentosas.
8. Costo.

Este paso es muy importante para realizar un tratamiento adecuado y no influenciar en los costos e inducir resistencia antimicrobiana.

El momento del tratamiento definitivo es clave para una praxis médica correcta. Es el instante donde se detectan con mayor frecuencia errores, particularmente en la **prolongación de tratamientos antibióticos en forma innecesaria**.

Es importante tomar la decisión de suspender, cambiar o agregar antibióticos al paciente si fuera necesario.

En la práctica diaria y en la experiencia acumulada en todos estos años de ejercicio de la Pediatría y la Infectología he detectado diversos recursos que los médicos utilizamos para justificar los abusos en el uso de antimicrobianos. Ciertas frases célebres se emplean con frecuencia en la atención diaria de los niños:

1. "Hay que ampliar el espectro".
2. "Tenés que rotar, no responde".
3. "Hay que potenciar, agregale amikacina".
4. "Cubrite con imipenem-vancomicina".
5. "Endovenoso es más fuerte".
6. "Dos antibióticos son mejores que uno".

7. "Recibió ampicilina, debe recibir ceftriaxona".

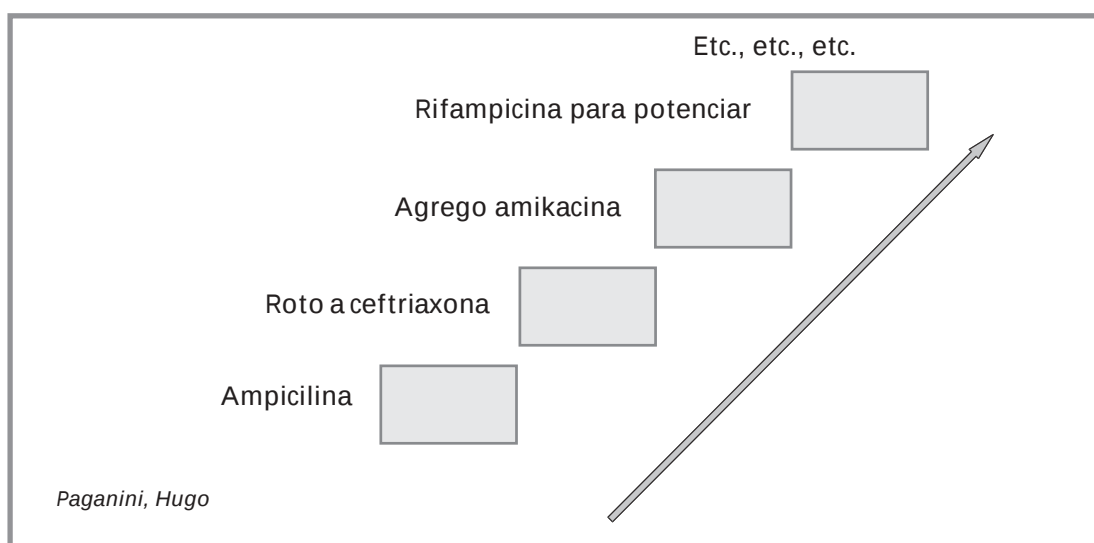
8. "Mejor cubrirse! etc, etc, etc.".

Con reiterada frecuencia observo que un paciente que sólo requiere un antimicrobiano, al finalizar su tratamiento ha recibido 5 antibióticos o más.

Un ejemplo clásico es el empiema pleural, patología causada por *S. pneumoniae* en la mayor parte de los casos. Esta enfermedad requiere de tratamiento antibiótico y el drenaje de la cavidad pleural en forma precoz. La infección cursa con una media de duración de la fiebre de 7 días. Este punto pone muy nervioso al médico tratante y lo incita a cambiar tratamientos en forma inadecuada.

Risueñamente este fenómeno de cambio y agregado de antibióticos en forma innecesaria lo he bautizado "*Fenómeno de la escalerita*". Esto significa que se van rotando y agregando los antibióticos en forma sucesiva y se deja de lado la evolución normal de la patología (Figura 2).

- Figura 2 -
Fenómeno de la escalerita en empiema pleural



Uso juicioso de los antibióticos

La indicación del antibiótico en forma inadecuada (indicación, dosis, intervalo, vía de administración) es un problema mundial que se presenta con alta y variada frecuencia de acuerdo a la región que se considere. En Kentucky, Estados Unidos por ejemplo, el 60% de los pacientes que padecen resfrío común reciben antibióticos. Esta modalidad terapéutica genera un gasto de 37.5 millones de dólares anuales por una indicación inadecuada. Los motivos de este error son múltiples pero el uso inapropiado y la presión por parte de los familiares del paciente y de la industria farmacéutica son las causas más frecuentes de la equivocación. Dentro de las situaciones clínicas más frecuentes que motivan la indicación en forma inapropiada de un antibiótico figura el resfrío común (60%).

La actitud más frecuente es indicar un antibiótico a un paciente que padece una infección viral, siendo el resfrío común el más frecuente. Numerosos estudios sobre el tema avalan esta conclusión.

El pediatra siente muchas veces, que está indicando un antibiótico para satisfacer la ansiedad materna o paterna y no porque el niño lo necesite. Otros médicos indican el antibiótico como medio de calmar su ansiedad y no con el fin de tratar una infección.

Otro factor que juega en el momento de indicar el antimicrobiano es el temor por parte del médico a perder el paciente y que el mismo consulte a otro colega quién sí le indicará el fármaco.

El consumo de medicamentos, donde los antibióticos constituyen la principal parte, ha ido creciendo en todo el mundo en los últimos años. Sólo basta mencionar que en todo el mundo se produce un gasto de un millón de dólares cada 2 minutos y en la Argentina de 10.000 dólares por minuto.

En nuestro país el gasto en antibióticos fue aumentando en forma significativa en los últimos 15 años en base a datos oficiales (*Tabla 1*).

– Tabla 1 –

Gasto en antibióticos en la Argentina

	Año 1994	Año 2000
% gasto total de medicamentos	7,8	10,2
Ranking de uso entre los medicamentos	Segundo	Primero
Gasto total en millones de dólares	258	550
Gasto per cápita en dólares	8	17
% de envases vendidos sin recetas	47	51

Fuente: Pharmaceutical Market Argentina. Índice Nacional de Terapéutica y Enfermedades.

1. Staphylococcus aureus

La enfermedad

Staphylococcus aureus es un patógeno ampliamente distribuido en la naturaleza. Presenta características particulares en las infecciones que produce tales como:

- 1) Persistencia (es de difícil erradicación) y recurrencia (capacidad para producir infecciones reiteradas),
- 2) tendencia a producir focos secundarios (particularmente artritis y osteomielitis),
- 3) patógeno muy importante en el ámbito nosocomial,
- 4) infecta tanto a niños inmunocomprometidos como a normales.

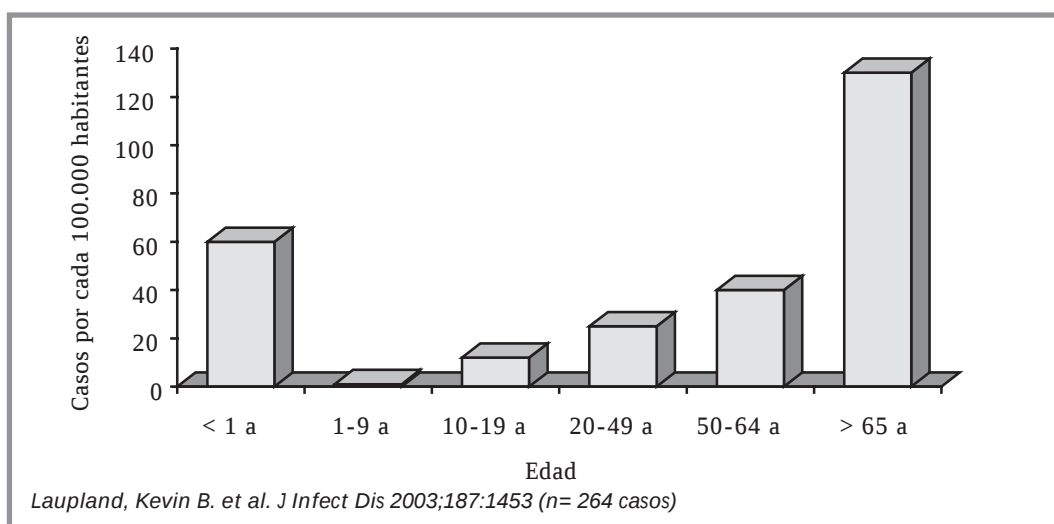
La tasa de infección en pediatría es de 17 casos por cada 100.000 personas (Gráfico 1). Esta tasa puede aumentar a valores superiores a 105 por 100.000 en los menores de un año de edad.

El **cuadro clínico** es muy amplio, pero generalmente causa infección sistémica (sepsis, bacteriemia, bacteriemia asociada a catéteres endovasculares y/o endocarditis). La infección de piel y partes blandas (celulitis, forunculosis, impétigo), artritis, osteomielitis, meningitis, abscesos de órganos (pulmón, cerebro, hígado, bazo o riñón) o supuraciones de cavidades (empiema pleural, empiema subdural) son focos clínicos frecuentes de observar. Es un patógeno muy importante como causa de infecciones intrahospitalarias (infecciones asociadas a catéteres, infección del sitio quirúrgico) y en pacientes con prótesis (óseas, articulares, *shunts* del LCR).

La confirmación de la infección se realiza mediante el aislamiento del patógeno en las muestras obtenidas para estudio directo y/o cultivo. El Gram suele mostrar cocos positivos en acúmulos y el crecimiento en los materiales de cultivos habitualmente es fácil y rápido.

– Gráfico 1 –

Distribución de los casos de bacteriemia por *S. aureus* de acuerdo a la edad (expresado en casos por cada 100.000 personas)



La resistencia a los antibióticos

S. aureus permaneció sensible a la penicilina durante años hasta que en 1944 se reportaron las primeras cepas resistentes a la penicilina mediante el mecanismo de producción de betalactamasas, particularmente las penicilinasas. Los antibióticos betalactámicos actúan produciendo la lisis de la bacteria uniéndose a receptores específicos de la pared celular (proteínas fijadoras de penicilina). Ante el contacto de estos antibióticos el *S. aureus* produce una enzima llamada penicilinasas que hidroliza la penicilina inactivándola y evitando su acción. Hacia 1970 la tasa de resistencia a este antibiótico llegó al 95%, cifra que sigue estando presente en la actualidad. Es en este momento donde, debido a la utilización ampliada de la metilicina para el tratamiento de estas infecciones, comienzan a reportarse las primeras cepas metilicina-resistentes. En este caso la resistencia no es mediada por la producción de betalactamasas. El gen *mecA* es el responsable de la metilicina-resistencia en *S. aureus* y codifica para una proteína ligadora de penicilina (PBP) denominada PBP2a que está ausente en las cepas metilicina-sensibles y confiere resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos. Este mecanismo está codificado genéticamente por un gen llamado *mecA*. Rápidamente este patógeno fue adquiriendo resistencia a este antibiótico llegando en la actualidad a un porcentaje cercano al 60% en la mayoría de los hospitales del mundo. Estas cepas metilicina-resistentes se aíslan preferentemente en los hospitales y particularmente en pacientes con condiciones de base (por ejemplo, Inmunocomprometidos).

En los últimos años se comenzaron a detectar cepas de *S. aureus* con resistencia a la metilicina provenientes de la comunidad en niños sin factores predisponentes. Este fenómeno se encontraba localizado en algunas regiones del planeta (Estados Unidos, Australia y algunas partes de Europa). En el año 2000 se reportan las primeras de estas cepas en Latinoamérica, particularmente en Uruguay. En nuestro medio, en una experiencia reciente (2004-2005) en el Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" de Buenos Aires, pudimos detectar una tasa de 38% de cepas de *S. aureus* metilicina resistentes en pacientes provenientes de la comunidad.

En el año 1995 se aisló la primera cepa de *S. aureus* con sensibilidad disminuida a la vancomicina. Los glucopéptidos actúan sobre las cepas de estafilococos inhibiendo la formación de la pared celular, resultando en una acción bactericida. La resistencia a vancomicina se adquiere mediante mecanismos cromosomales y se afectan los peptidoglicanos de la pared celular. En esta situación la bacteria presenta una gran cantidad de receptores en su superficie (la membrana bacteriana se torna más gruesa) que atrapa al antibiótico e impide que ejerza su acción. Se pueden reconocer dos tipos de resistencias:

- 1) Intermedia: Concentración inhibitoria mínima (CIM) 8 mg/l y,
- 2) Alta: CIM > a 32 mg/l. Hasta el momento el número de cepas aisladas con este tipo de resistencia es bajo, pero plantea un problema de muy difícil solución para el futuro (Tabla 2).

En nuestro medio no se han reportado cepas de este patógeno resistentes a la vancomicina.

- Tabla 2 -

Evolución de la resistencia a los antibióticos del *S. aureus*

Droga	Año de introducción del uso	Años c/reporte de Resistencia	Años hasta un 25% de R en hospitales	Años hasta un 25% R en comunidad
Penicilina	1941	1-2	6	15-20
Meticilina	1956	40	25-30	40-50
Vancomicina	1961	34	?	?

Chambers Henri F. *Emerg Infect Dis* 2001;7:2.

El tratamiento

El tratamiento antibiótico de las infecciones causadas por *S. aureus* **debe hacerse en forma rápida y con el antibiótico adecuado**. Recientemente se pudo demostrar en un grupo de 167 enfermos con infección severa por *S. aureus*, que los pacientes que retrasaron el comienzo del tratamiento antibiótico tuvieron peor evolución que aquellos que recibieron un tratamiento acorde en tiempo y forma (33% vs 19% de mortalidad respectivamente).

También se ha observado mayor tiempo de internación en aquellos pacientes con tratamiento inadecuado.

Los antibióticos de elección para las infecciones causadas por *S. aureus* meticilino-sensible son las cefalosporinas de primera generación (cefalotina, cefazolina o cefalexina). En caso de infecciones causadas por cepas meticilino-resistentes se deberá utilizar vancomicina (40 mg/kg/día EV cada 8 o 12 horas y 60 mg/kg/día EV en las infecciones del sistema nervioso central) o teicoplanina (20 mg/kg/día EV o IM cada 24 horas).

Las infecciones causadas por cepas meticilino-resistentes provenientes de la comunidad en una alta proporción son pasibles de recibir tratamiento con clindamicina (30 mg/kg/día EV o VO cada 8 horas) o trimetoprima-sulfametoxazol (10-12 mg/kg/día VO o EV de trimetoprima).

En los pacientes en quienes se aísla una cepa con sensibilidad disminuida a la vancomicina el tratamiento no está estandarizado. La recomendación actual es hacer tratamiento en base al antibiograma. Habitualmente estos aislamientos son sensibles a trimetoprima-sulfametoxazol. También lo son a nuevos antibióticos que fueron desarrollados para el tratamiento de este tipo de infecciones: Daptomicina, linezolid o quinupristina-dalfopristina.

El linezolid es un nuevo antibiótico que pertenece al grupo de las oxazolidinonas. Son antibióticos bacteriostáticos que tienen acción en forma preferencial contra los gram positivos, incluyendo las cepas de *S. aureus*, *S. coagulasa* negativa y enterococos con alteración en la sensibilidad a la vancomicina. Se administra por vía parenteral y vía oral. Son antibióticos bien tolerados por los niños tratados. El efecto adverso más fre-

cuenta es la plaquetopenia, que se presenta en aquellos niños con tratamientos que superan las 2 semanas de duración.

La quinupristina-dalfopristina es un antibiótico que pertenece a las estreptograminas. Al igual que linezolid fue desarrollada para el tratamiento de las infecciones por cocos gram positivos resistentes y su acción es bacteriostática. Se administra por vía parenteral y la experiencia en pediatría es limitada, quedando relegada su administración para casos particulares.

La daptomicina es un nuevo antibiótico que pertenece al grupo de los polipéptidos. Su acción es bactericida actuando sobre los canales iónicos de la membrana celular de la bacteria. Su espectro se encuentra dirigido contra las bacterias gram positivas resistentes y se administra por vía endovenosa. La experiencia en niños es limitada. El efecto adverso más frecuentemente reportado, que merece monitoreo, es el aumento de la enzima CPK.

El agregado de rifampicina al tratamiento es discutido en la mayor parte de las infecciones. Existe consenso que este fármaco se agregue a los niños con infecciones supurativas (artritis, osteomielitis, meningitis, empiemas). La dosis recomendada es de 20 mg/kg/día VO cada 12 horas. Siempre debe administrársela acompañando al betalactámico o el glucopéptido y nunca indicarse sola.

Los aminoglucósidos, particularmente la gentamicina, demostraron efectividad en disminuir el tiempo de bacteriemia en pacientes adictos endovenosos con infección endocárdica del lado derecho del corazón causadas por *S. aureus*. Si bien los pacientes tratados tenían menor tiempo de bacteriemia, la mortalidad global de los mismos era igual. En los pacientes que recibían gentamicina la incidencia de fallo renal era mayor. En caso de utilizarlos se prefiere la gentamicina (3-5 mg/kg/día, EV cada 12 o 24 horas) en los primeros 3 a 5 días de tratamiento de la bacteriemia.

En la *tabla 3* se puede observar la duración del tratamiento en cada una de las infecciones por *S. aureus*.

- Tabla 3 -
Tratamiento de las infecciones causadas por *S. aureus*

Tipo de infección	Duración del tratamiento en días	Observaciones
Celulitis	7-10	En ocasiones ayuda el drenaje quirúrgico
Forunculosis	7	Idem
Impétigo	7	El tratamiento local puede estar indicado
Neumonía	14-21	
Empiema pleural	14-21	Puede prolongarse cuando persista la supuración
Meningitis	21	Debe indicarse un antibiótico que atraviese la barrera hemato-encefálica
Artritis	30-45	
Osteomielitis	30-45	En los casos crónicos la duración puede llegar a los 6 meses
Bacteriemia primaria	10	
Bacteriemia asociada a catéter	14	Debe confirmarse la negativización del catéter
Absceso hepático, esplénico, renal	45-60	Varía en base a la evolución y la oportunidad del drenaje quirúrgico
Absceso de cerebro o pulmón	60	Idem
Endocarditis	45	Debe prestarse especial atención a los pacientes con evolución tórpida para la indicación precisa de cirugía

Paganini H. *Tratamiento Antimicrobiano de las Infecciones en Pediatría*. Buenos Aires, 2005.

Otros tratamientos

- 1. Cirugía.** La cirugía de drenaje de todas las colecciones supuradas y la extracción de material protésico contaminado son clave para garantizar la cura de la infección. En los pacientes con catéteres endovasculares podrá utilizarse, en casos especiales, tratamiento local en el catéter.
- 2. Tratamiento secuencial parenteral-oral.** Los pacientes que comienzan su tratamiento en forma parenteral y muestran buena evolución clínica, y los focos drenables han sido solucionados en algún momento de la evolución, podrán continuar el tratamiento por vía oral. El ejemplo más claro de esta modalidad son las infecciones osteoarticulares. Los niños con infecciones bacteriémicas hasta el momento no tienen indicación de esta modalidad terapéutica.

3. Tratamiento ambulatorio. Si el paciente cumple con los mismos criterios establecidos en el punto anterior podrá culminar el tratamiento en su domicilio. Esta modalidad terapéutica de amplio uso en la actualidad permite una mejoría psicológica importante en el niño tratado y ahorrar costos en salud. La teicoplanina es un antibiótico que puede utilizarse en este tipo de terapias con muy buenos resultados. Es un antibiótico que pertenece a los glucopéptidos. Tiene mayor vida media, similar espectro antimicrobiano y menor incidencia de efectos adversos que la vancomicina. La elección y categorización en forma correcta del paciente garantiza el éxito de este tipo de terapias.

2. Streptococcus pneumoniae

La enfermedad

El *S. pneumoniae* o neumococo es un patógeno comensal del epitelio respiratorio de niños y de adultos, que puede causar infecciones graves y poner en riesgo la vida del paciente.

El neumococo produce una amplia gama de patologías con diferentes grados de severidad, que abarcan desde la otitis media aguda hasta la meningitis y la sepsis.

Se estima que, cada año, mueren en el mundo 13 millones de niños menores de 5 años. La tercera parte de estos, es decir cada año 4 millones de niños, mueren por neumonía.

Las neumonías neumocócicas, que superan 1.200.000 casos por año, tienen una mortalidad superior al 40%.

En el año 1995, el Ministerio de Salud Pública de la Argentina informó 800 muertes por infección respiratoria baja (IRB) en niños. Expertos de la OMS estiman que la tasa de mortalidad por IRB en menores de 5 años es de 150 cada 100.000 casos, y de 110/100.000 en menores de 1 año. Por lo tanto, el número de niños fallecidos en nuestro país sería 3 a 4 veces mayor que el informado oficialmente, es decir entre 2.400 y 3.200 muertes por año. Otro dato que muestra el impacto

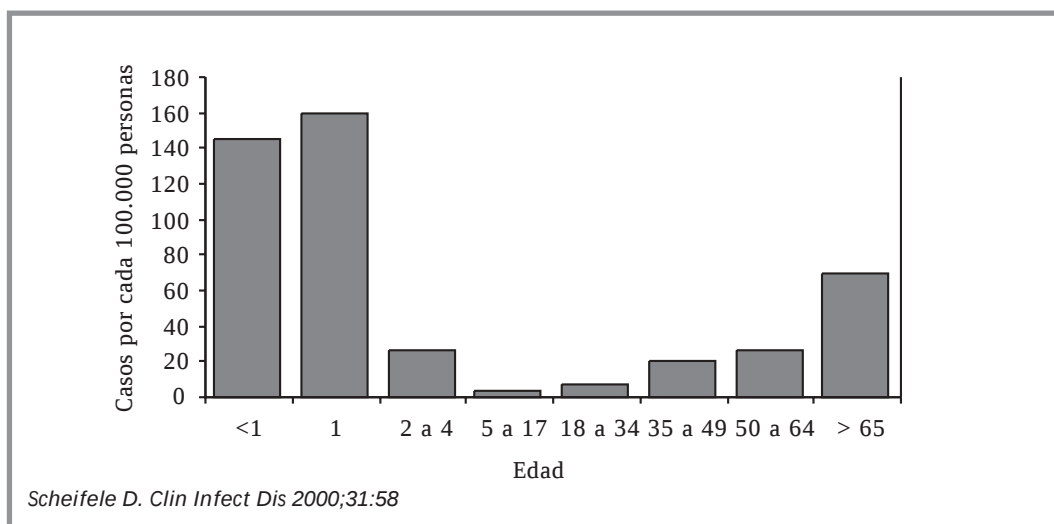
del neumococo es que el 80% de los decesos por IRB corresponden a neumonías, el 50% de las cuales es producida por *S. pneumoniae*.

Finalmente, los informes oficiales señalan que en la Argentina ocurren 180.000 casos de neumonía por año en niños, de todas las edades. El *S. pneumoniae* es, además, el agente causal de 70.000 muertes anuales por meningitis en todo el mundo.

Estas infecciones prevalecen en los niños pequeños (menores de 2 años) y en las personas mayores (Gráfico 2).

- Gráfico 2 -

Incidencia de infecciones neumocócicas en Estados Unidos, año 2000.
Valores expresados en casos por cada 100.000 personas



La resistencia a los antibióticos

Históricamente, el *S. pneumoniae* fue sensible a la acción de la penicilina, pero a partir de la década del sesenta se tornó resistente a la acción de este antibiótico. Este fenómeno tuvo su origen en Sudáfrica y luego fue diseminándose por todo el planeta, incluida Latinoamérica, y por supuesto también nuestro país.

Con el correr de los años la resistencia fue aumentando, hasta alcanzar en la actualidad una cifra estable en la mayoría de los países, **cercana al 35%**. Posteriormente, el neumococo adquirió resistencia a otros antibióticos, como las cefalosporinas de tercera generación, eritromicina, clindamicina y cloranfenicol. En el año 2000 en EE.UU. fue resistente a penicilina el 27,5% de las cepas de neumococo aisladas, de las cuales un 17,6% resultó altamente resistente. Un 13% de las cepas aisladas mostró resistencia a más de 3 antibióticos. La resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol fue del 29%, y del 15% tanto a cefotaxima como a eritromicina.

El mecanismo de resistencia varía para cada uno de los antibióticos pero, en el caso específico de la penicilina, el fenómeno ocurre debido a cambios en la afinidad del antibiótico con las proteínas fijadoras de penicilina de la pared bacteriana (PBP: Protein binding penicillin). La penicilina actúa sobre el neumococo inhibiendo la síntesis de la pared celular. Para poder lograrlo, debe atravesar la pared bacteriana y luego ligarse o fijarse a sus sitios “blanco”, las PBP. Estas son enzimas que catalizan la transpeptidación, el último paso de la síntesis de la pared celular. Cuando el antibiótico se liga a las PBP, se inhibe la transpeptidación (y, por lo tanto, la síntesis de la pared celular), lo que provoca la lisis bacteriana.

La resistencia al cloranfenicol es provocada por la producción de acetil transferasas; a eritromicina, suele ser por mecanismo de eflujo o por metilación del ribosoma 23S; en el caso de trimetoprima-sulfametoxazol, por afinidad reducida de la enzima dihidrofolato reductasa; y cuando se trata de fluoroquinolonas, por afinidad reducida de la enzima ADN girasa.

El neumococo se clasifica en sensible, con sensibilidad intermedia, o resistente a la penicilina, según la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) que presente (*Tabla 4*).

– Tabla 4 –

Definición de susceptibilidad del neumococo basada en NCCLS* 2002

Droga	Sensible (CIM µg/ml)	No sensible (CIM µg/ml)	
		Sensibilidad intermedia	Alta resistencia
Penicilina	0,06	0,12-1,0	2,0
Cefotaxima, ceftriaxona:			
- con meningitis	0,5	1,0	2,0
- sin meningitis	1,0	2,0	4,0

* National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), Estados Unidos.

Los **factores de riesgo** para padecer una infección causada por una cepa de neumococo resistente a penicilina son:

- Edad (más frecuente en menores de 5 años).
- Raza (más frecuente en raza blanca).
- Concurrencia a guardería en los 3 meses previos a la infección.
- Tratamiento antibiótico reciente (en los 30 días previos).
- Utilización inapropiada de antibióticos en la comunidad.

El tratamiento

El tratamiento antibiótico varía de acuerdo con la localización de la infección, el tipo de huésped, el compromiso sistémico asociado y la sensibilidad del neumococo.

A los pacientes con infecciones causadas por cepas sensibles podrá indicarse penicilina, ampicilina o amoxicilina de acuerdo a la gravedad de la infección.

Los niños con infecciones por neumococos resistentes deberán recibir penicilina o ampicilina a altas dosis (400.000 UI/kg/día y 300-400 mg/kg/día respectivamente) en los casos de infecciones fuera del sistema nervioso central. Las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) son una alternativa de tratamiento. En el caso de que la infección por neumococo resistente asiente en el SNC se sugiere una combinación de ceftriaxona (100 mg/kg/día EV cada 24 horas) y vancomicina (60 mg/kg/día EV cada 6 horas). La duración total sugerida del tratamiento es de 10 días para las infecciones por cepas sensibles, y de 14 para las resistentes. Siempre antes del tratamiento antibiótico corresponde administrar dexametasona (0,4 a 0,6 mg/kg/día EV). Se recomienda la punción lumbar de control en niños con infecciones por cepas resistentes, para certificar la negativización bacteriológica del LCR.

La *Tabla 5* resume las recomendaciones terapéuticas para las infecciones causadas por neumococo.

– Tabla 5 –

Tratamiento antibiótico de los niños con infección neumocócica

CIM peni (µg/ml)	CIM CTX (µg/ml)	ATB	Dosis (mg/kg/día)
< 1	< 0,5	Penicilina	300.000-400.000 UI c/6h
> 1	< 0,5	Ceftriaxona o Cefotaxima	100 c/12 horas o 24 horas 200-225 c/6 horas
	1-2	Ceftriaxona o cefotaxima	100 c/12 horas 300 c/6 horas
	> 2 con mala evolución o HIC	Ceftriaxona + vancomicina	100 c/24 horas y 60 c/6 horas

Tomado de: Bradley J et al. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:589.

El drenaje de los focos supurados (por ejemplo: artritis, pericarditis) es un complemento importante del tratamiento de estos pacientes.

3. Streptococcus pyogenes

La enfermedad

Streptococcus pyogenes (*Streptococcus* beta hemolítico del grupo A) puede causar en pediatría infección leve (faringitis) o severa. Durante las últimas dos décadas hemos asistido a un aumento en la frecuencia y en la gravedad de las infecciones severas causadas por este patógeno. La incidencia global de infecciones severas en niños es de 1,9 casos por cada 100.000 (Gráfico 3), de Síndrome de Shock Tóxico (SST) 0,8 casos por cada 100.000 y de fascitis necrotizante 0,13 por cada 100.000.

Ciertas condiciones favorecen la aparición de las infecciones severas tales como la varicela, el inmunocompromiso o las enfermedades de la piel.

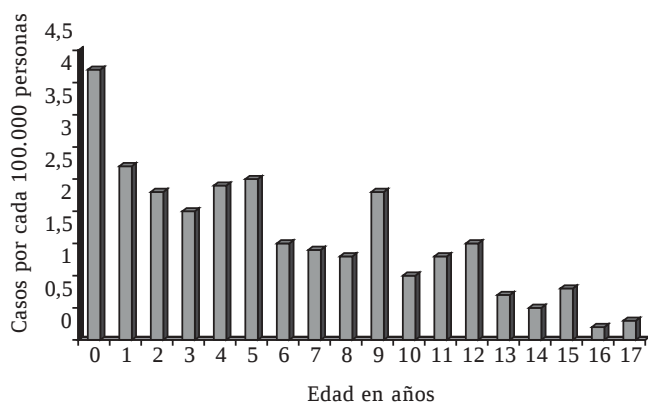
El **cuadro clínico** es variado pero prevalecen las infecciones de piel y partes blandas, la neumonía y las infecciones de herida quirúrgica.

La fascitis necrotizante es poco frecuente en niños, pero cuando se presenta pone en peligro la vida del enfermo. El tratamiento antibiótico y quirúrgico realizados en forma rápida es la recomendación para disminuir la mortalidad de esta patología. De igual manera la frecuencia de SST es baja en niños. Se trata de un cuadro sistémico con compromiso del estado general (sepsis) y afectación orgánica sistémica (coagulopatía, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca).

Las infecciones causadas por *S. pyogenes* se diagnostican mediante el aislamiento del patógeno por técnicas de cultivo. En la tinción de gram se observa como un coco gram positivo que se dispone en forma de cadenas. El crecimiento del patógeno en los cultivos es bueno y se manifiesta por presentar beta-hemólisis sobre el agar sangre. En los pacientes con angina estreptocócica puede identificárselo mediante la técnica de látex.

– Gráfico 3 –

Incidencia de infecciones severas por *S. pyogenes* en niños de acuerdo a la edad en años. Tasa expresada en casos por cada 100.000 personas



Laupland KB, et al. Pediatrics 2000;105 (3) e

La resistencia a los antibióticos

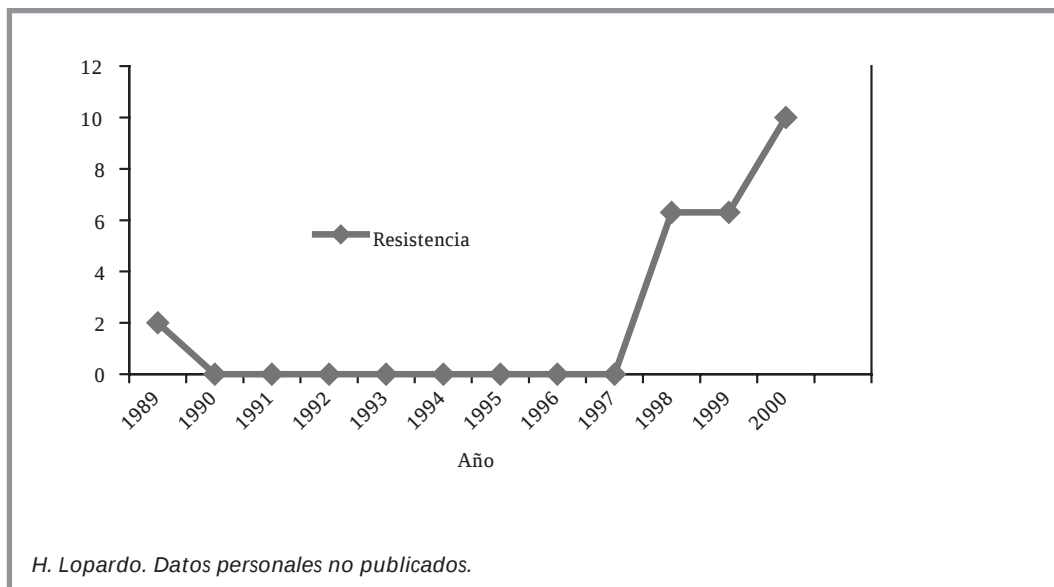
S. pyogenes ha permanecido sensible a la acción de la penicilina durante varias décadas. En la actualidad no hay cepas reportadas de esta bacteria resistentes a penicilina.

En los últimos años y en diferentes regiones del planeta se ha observado un aumento de la resistencia de *S. pyogenes* a los macrólidos, particularmente a la eritromicina. En nuestro medio la tasa de resistencia oscila entre un 5 y un 10% de las cepas obtenidas de exudados de fauces. En las cepas que causan infección invasiva la resistencia a clindamicina es despreciable. En algunos países esta cifra llega al 3%.

La resistencia a macrólidos puede producirse por dos mecanismos: 1) Constitutiva, que se produce por transmisión a través de genes, y 2) por el mecanismo de eflujo. Este mecanismo pone en juego un sistema de eliminación del antibiótico desde el interior de la bacteria. La resistencia a macrólidos por parte de *S. pyogenes* se encuentra especialmente ligada al mal uso de estos antibióticos. En diferentes estudios realizados en distintas partes del planeta, incluyendo nuestro país (Gráfico 4) se pudo demostrar este aumento. También es importante destacar que en las regiones con alta tasa de resistencia (Japón o Finlandia) se pudo revertir el fenómeno con una política rigurosa de uso racional de macrólidos.

– Gráfico 4 –

Resistencia de *S. pyogenes* a macrólidos en cepas obtenidas de exudados de fauces (% de Resistencia)



Las cepas causantes de infecciones graves permanecen susceptibles a la acción de la penicilina. Escasos estudios han tratado de determinar la tasa de resistencia a los antibióticos de estas cepas invasivas, pero se estima que la misma es baja (Tabla 6).

-Tabla 6-

Tasa de resistencia a penicilina, macrólidos y lincosaminas de cepas de *S. pyogenes* causantes de infecciones severas. Valores expresados en porcentajes

Lugar	Número de cepas	R a Eritro	R a Clinda
Finlandia	290	8,6	?
España	21	19	< 1
Israel	52	< 1	< 1
Japón	211	3,8	1,4
Argentina	55	4,4	0

El tratamiento

El tratamiento de las infecciones invasivas deberá hacerse con penicilina G sódica en forma endovenosa a una dosis de 300.000 UI/kg/día cada 4 o 6 horas. Algunos autores recomiendan el agregado de clindamicina a 30 mg/kg/día EV cada 6 horas. El motivo del agregado de clindamicina es debido a que tiene acción bacteriostática y no es afectada por el efecto inóculo como la penicilina. El efecto inóculo se traduce como una menor acción de la penicilina cuando la cantidad de bacterias en el sitio de infección es alta. Además, la clindamicina tiene efecto inmunomodulador y produce la lisis bacteriana en forma más lenta. Esta es una acción que protege al paciente, particularmente aquellos que cursan con SST. Un efecto beneficioso adicional es que la clindamicina posee efecto postantibiótico una vez administrada. El efecto postantibiótico es un mecanismo que presentan algunos microorganismos con determinados antibióticos mediante el cual se produce una inhibición del crecimiento bacteriano en forma constante luego de administrado el antibiótico y baja concentración del antibiótico entre cada administración del mismo (intervalo).

En un estudio retrospectivo de niños con infección invasiva la respuesta terapéutica a los antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas (clindamicina) fue mayor (83% de éxito) que la respuesta a los beta-lactámicos (penicilina) con una tasa de éxito del 14% ($p < 0,005$).

El tratamiento de las cepas de *S. pyogenes* resistentes a los macrólidos deberá hacerse con penicilina o amoxicilina en las infecciones leves o con clindamicina en las infecciones graves. Si el niño es alérgico a la penicilina deberá utilizarse este último antibiótico.

La duración del tratamiento antibiótico varía de acuerdo a la localización de la infección.

En los casos de sepsis primaria 10 días de tratamiento es adecuado. Para neumonía se recomiendan 10 a 14 días, meningitis 14 a 21 días, celulitis 14 días y artritis 3 semanas.

Otros tratamientos

1. **Gammaglobulina:** Los pacientes con SST pueden beneficiarse con la administración de gammaglobulina (GG) estándar a 400 mg/kg/dosis EV. En un estudio de casos y controles con 53 pacientes que padecían SST, la administración de GG mejoró la supervivencia de los pacientes tratados en un 40% ($p < 0,005$). Los estudios no son todavía concluyentes, pero se recomienda su administración en los pacientes que padecen SST.
2. **Cirugía:** El drenaje quirúrgico amplio de la zona de piel y tejido blando comprometido es clave para la cura de la fasciitis necrotizante. La cirugía debe ser amplia, y en algunos casos se debe indicar la amputación del miembro comprometido.

4. Enterococcus spp

La enfermedad

El enterococo es un patógeno gram positivo que coloniza el intestino normal de los seres humanos. El *Enterococcus faecalis* es la especie predominante y responsable del 80-90% de las infecciones. El *Enterococcus faecium* le sigue en frecuencia. Puede producir infecciones de diversa gravedad. La infección urinaria, la sepsis, la endocarditis y la meningitis son los cuadros que produce con mayor frecuencia.

La hospitalización prolongada, la alteración de las defensas del huésped y la disrupción de la piel y las mucosas son los factores predisponentes más frecuentes para padecer infecciones por este microorganismo.

Afecta a niños de todas las edades. Es un agente causal de sepsis neonatal precoz y tardía particularmente en recién nacidos prematuros con múltiples procedimientos invasivos y tratamientos antibióticos repetidos.

La resistencia a los antibióticos

El enterococo es resistente a los antibióticos por dos mecanismos:

- 1) Resistencia intrínseca:** Mediada por cromosomas. Tal es el caso de la resistencia de este patógeno a las cefalosporinas, las penicilinas semisintéticas, clindamicina, trimetoprima-sulfametoxazol, fluoroquinolonas y la resistencia a bajo nivel de los aminoglucósidos.
- 2) Resistencia adquirida:** Secundaria a una mutación del ADN o por adquisición de un ADN portador de la misma. El ejemplo paradigmático de este tipo de resistencia es a la vancomicina. También la resistencia a altos niveles de penicilina y aminoglucósidos, tetraciclinas, fluoroquinolonas, eritromicina, rifampicina, cloranfenicol, ácido fusídico y nitrofurantoína.

Este último tipo de resistencia fue reportada por primera vez en 1980 en Estados Unidos (Gráfico 5). A partir de ese momento la misma ha ido incrementándose en todo el planeta, inclusive en nuestro país. En un estudio reciente llevado a cabo en el Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" se pudo determinar que un 4% de los niños hospitalizados eran portadores de este tipo de microorganismo en la materia fecal.

La resistencia a la vancomicina puede dividirse en tres fenotipos diferentes:

- 1) Van-A:** Es la más frecuentemente encontrada y confiere resistencia a alto nivel a la

- vancomicina (CIM > 64 mg/ml) como así también a otros glucopéptidos (teicoplanina y daptomicina).
- 2) **Van-B:** Esta resistencia resulta en una resistencia moderada (CIM 8-256 mg/ml). Es similar a la anterior, pero las bacterias permanecen susceptibles a teicoplanina. Igualmente la resistencia puede ser inducible cuando se utilice este antibiótico para su tratamiento. *Enterococcus faecium* es la especie asociada con mayor frecuencia de resistencia.
- 3) **Van-C:** Es encontrado en especies como *E. gallinarum* y *E. casseliflavus*. Confiere bajo nivel de resistencia (CIM 2-32 mg/ml) y no se asocia a resistencia a teicoplanina.

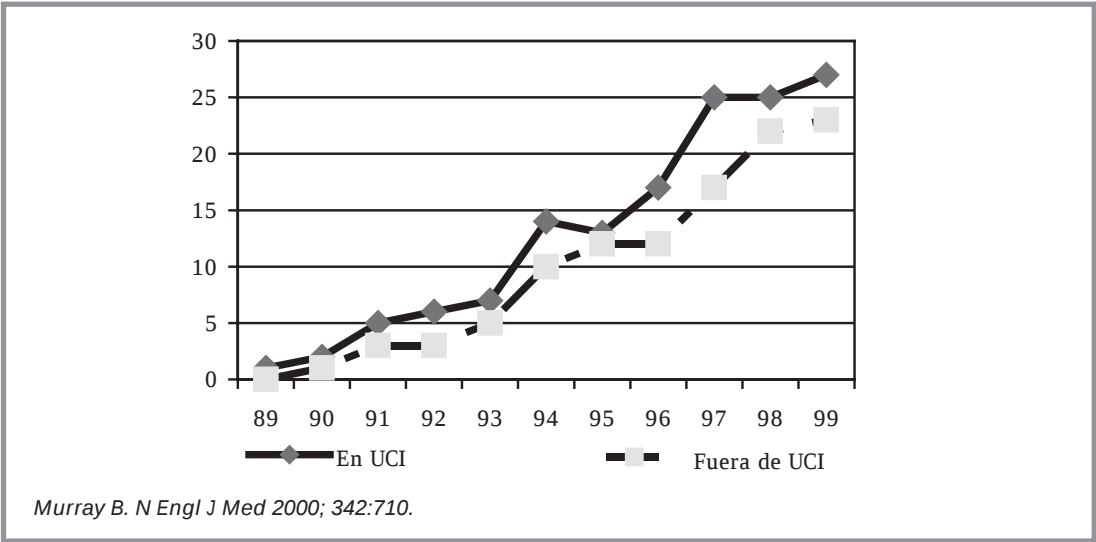
La resistencia mediada por genes Van-D y Van-E es menos conocida (Tabla 7).

– Tabla 7 –
Características de la forma de resistencia a los glucopéptidos encontradas en los enterococos

Característica	Van-A	Van-B	Van-C	Van-D	Van-E
Vancomicina (CIM mg/ml)	64->1.000	4-1.024	2-32	128	16
Teicoplanina (CIM mg/ml)	16-512	< 0,5	< 0,5	4	0,5
Especies	<i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. casseliflavus</i> , <i>E. gallinarum</i> , <i>E. flavescens</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>

Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A, et al. Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci. J Clin Microbiol 1993; 31:1280-5.

– Gráfico 5 –
Incidencia de resistencia a vancomicina en enterococos de Estados Unidos en áreas críticas y no críticas (valores en %)



Uno de los principales mecanismos favorecedores de la colonización por cepas de enterococos resistentes a vancomicina es la administración de antibióticos en forma desmedida, como es el caso del uso de vancomicina por vía oral.

El paciente puede adquirir esta infección a partir de un paciente infectado o colonizado por contacto directo o a través de las manos del personal o de fomites contaminados. Esto ocasiona un serio problema en el control de las infecciones hospitalarias y requiere de un manejo estricto del paciente hospitalizado.

El tratamiento

El tratamiento de las infecciones por *Enterococcus* spp sensibles a la penicilina debe realizarse con este antibiótico. En la infección urinaria podrá utilizarse monoterapia (penicilina o amoxicilina o ampicilina), pero en las infecciones graves se sugiere el agregado de un aminoglucósido al betalactámico debido a que la penicilina tiene acción bacteriostática frente a esta bacteria. Si el niño presenta una infección por un enterococo resistente a la penicilina, el tratamiento deberá realizarse con vancomicina o teicoplanina solas o asociadas a un aminoglucósido.

El acercamiento terapéutico a las infecciones por enterococos resistentes a la vancomicina es complejo y debe hacerse en forma individualizada. Diversos antibióticos han demostrado ser útiles en estas infecciones: Ampicilina a altas dosis, aminoglucósidos, Linezolid (L), quinupristina-dalfopristina (QD), doxiciclina, imipenem y teicoplanina.

Ciertos preceptos deberán tenerse presentes:

1. Algunos enfermos curan su infección con el drenaje o desbridamiento del tejido comprometido, independientemente del antibiótico administrado.
2. El tratamiento del paciente deberá hacerse en consulta con el especialista en enfermedades infecciosas y en base a la susceptibilidad antibiótica que presente el microorganismo.
3. La terapia de elección es: L o QD o ampicilina en altas dosis.
4. La teicoplanina es de utilidad para el *E. faecium* VanB.
5. En caso de meningitis se recomienda el uso de L EV y en ocasiones, intratecal.
6. En la endocarditis se deberá utilizar ampicilina a altas dosis más gentamicina o estreptomina al menos que exista resistencia a alto nivel a estos dos últimos antibióticos. Una alternativa es la teicoplanina o el L.
7. Si existiera alto nivel de resistencia a los aminoglucósidos los tratamientos deberán incluir: Ampicilina a altas dosis + QD, doxiciclina + QD + rifampicina, altas dosis de ampicilina + imipenem, altas dosis de ampicilina + fluoroquinolona. La daptomicina puede agregarse a cualquiera de los regímenes mencionados.

Ejercicio de Integración y Cierre



A Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados

	Proposición	V	F
1	El factor más importante en la génesis de la resistencia a los antibióticos es el mal uso de los tratamientos antimicrobianos en internación y los consultorios.		
2	En la Argentina se gastan 1.000 dólares por minuto en medicamentos.		
3	El <i>S. aureus</i> es un patógeno muy importante como causa de infecciones intrahospitalarias.		
4	El 80% de los decesos por IRAB corresponden a neumonías, el 50% de las cuales es producida por <i>S. pneumoniae</i> .		
5	En la actualidad hay reportadas cepas de <i>S. pyogenes</i> resistentes a la penicilina.		
6	El tratamiento de las cepas de <i>S. pyogenes</i> resistentes a los macrólidos deberá hacerse con penicilina o amoxicilina en las infecciones leves o con clindamicina en las infecciones graves.		
7	Uno de los principales mecanismos favorecedores de la colonización por cepas de enterococos resistentes a vancomicina es la administración de antibióticos en forma desmedida (uso de vancomicina por vía oral).		

B Responda las siguientes consignas

1. Enumere por lo menos 3 factores de riesgo para padecer una infección causada por una cepa de neumococo resistente a penicilina.

.....

2. Explique los mecanismos por los que puede producirse la resistencia a macrólidos.

.....

C Analice y resuelva las siguientes situaciones clínicas

1. José de 2 años de edad consultó por fiebre e irritabilidad. El niño se encontraba cursando el tercer día del período de estado de varicela. Según refirió la madre había comenzado 3 días previos a la consulta con fiebre y rash eritemato-vesículo-costroso. Cursando el cuadro de varicela comenzó con dolor, tumefacción y calor en la zona supraclavicular izquierda (ver Foto 1 en Anexo de fotos). El estado general del niño era satisfactorio y

no presentaba signos de sepsis. Al momento del examen físico tenía 40° C de temperatura y se evidenciaba la lesión descrita previamente.

- 1.1 Ud. hace el diagnóstico de celulitis en el curso de una varicela. ¿Qué agente etiológico cree que es el causal del cuadro del paciente con mayor probabilidad?
 - a) *S. Pneumoniae*.
 - b) *S. aureus*.
 - c) *S. pyogenes*.
 - d) *P. aeruginosa*.
 - e) B y c son correctas.
- 1.2. La madre del niño refiere que el niño tiene alergia grave a la penicilina (edema de glotis) y Ud. decide administrar clindamicina en forma EV. ¿Piensa Ud. que exista algún riesgo de resistencia bacteriana al administrar el antibiótico?
 - a) NO, no está descrita la resistencia en *S. pyogenes* y *S. aureus* a la clindamicina.
 - b) Sí, y no sería un antibiótico a recomendar.
 - c) NO porque los resultados del tratamiento son independientes de la sensibilidad de los patógenos a tratar.
 - d) Sí, pero es un problema que se presenta con baja frecuencia en *S. pyogenes* y *S. aureus*.
 - e) Ninguna de las anteriores.
- 1.3 Informan del laboratorio que el paciente presenta dos hemocultivos positivos para *S. pyogenes*, sensible a la penicilina y a la clindamicina. ¿Cómo continúa con el tratamiento?
 - a) Penicilina V oral.
 - b) Penicilina G sódica endovenosa.
 - c) Eritromicina oral.
 - d) Clindamicina EV.
 - e) Cualquiera de las anteriores.
- 1.4 ¿Cuánto tiempo prolonga el tratamiento?
 - a) 7 días.
 - b) 7-10 días.
 - c) 14-21 días.
 - d) 21 días.
2. **Javier** de 14 años consultó por presentar fiebre, tos y dolor torácico. Según refería el paciente había comenzado 6 días previos a la consulta con fiebre (39° C), tos (en su comienzo mucosa y luego muco-purulenta) y dolor tipo puntada de costado en el hemitorax izquierdo.
Había comenzado tratamiento con amoxicilina 500 mg cada 12 horas. A las 48 horas,

debido a la falta de mejoría se rotó el tratamiento a amoxicilina y ácido clavulánico 500 mg cada 12 horas. En el momento de la consulta se encontraba recibiendo este tratamiento.

El paciente se encontraba febril, en mal estado general, con disminución marcada de la entrada de aire en el hemitórax izquierdo, pálido y sudoroso.

La radiografía de tórax evidenció una imagen de condensación en la base del pulmón izquierdo (*ver Foto 2 en Anexo de fotos*).

Se indicó realizar una punción drenaje de la colección, obteniéndose abundante material purulento, cuyo cultivo mostró desarrollo de *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina.

En base a estos resultados se le indicó tratamiento con penicilina G sódica a una dosis de 400.000 UI/kg/día EV.

Señale si las siguientes afirmaciones son verdaderas o falsas

		V	F
2.1	El paciente, que seguramente presentaba neumonía en un inicio, fue incorrectamente tratado con antimicrobianos.	☐	☐
2.2	La dosis e intervalo de la amoxicilina y ácido clavulánico son correctos.	☐	☐
2.3	La punción de la colección no estaba indicada en este paciente.	☐	☐
2.4	La aparición de un <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad disminuida a la penicilina en este niño es un evento muy poco frecuente.	☐	☐
2.5	La penicilina G en dosis altas es una buena alternativa para tratar a este niño.	☐	☐



Compare sus respuestas con las que figuran en la Clave de Respuestas.

Conclusión

Como conclusión, como de manera magistral lo expresa el Dr. Francisco Maglio en su libro “Reflexiones”: En el momento de recetar un antibiótico convendría tener presente el cuadro que la empresa IBM en su casa matriz tiene colgado en todas las oficinas en el que luce una sola palabra: **“think”** (“piense”).

Lecturas recomendadas

1. Louie JP, Bell LM. Appropriate use of antibiotics for common infections in an era of increasing resistance. *Emerg Med Clin North Am* 2002; 20: 69-91.
2. Wong SS, Ng TK, Yam WC, et al. Bacteremia due to *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;36:261-268.
3. Cosgrove SE, Carroll KC, Perl TM. *Staphylococcus aureus* with reduce susceptibility to vancomycin. *Clin Infect Dis* 2004;39:539-45.
4. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992; 117:390-8.
5. Rybak MJ, Hershberger E, Moldovan T, Grucz RG. In vitro activities of daptomycin, vancomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate and resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1062-6.
6. Tenover FC, Biddle JW, Lancaster MV. Increasing resistance to vancomycin and other glycopeptides in *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:327-32.
7. Paganini H, Rosanova M, Gonzalez F, y col. Bacteriemias por *Staphylococcus aureus*. Análisis de 102 episodios. *Medicina Infantil*;1994;1:317-321.
8. Lieberman JM. Resistencia bacteriana en los ´90. *Contemporary Pediatrics*, Edición Argentina 1995; 3:5-20.
9. Whitney CG, Farley MM, Hadler J et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-1924.
10. Hoffman J, Mason EO, Schutze CE, et al. *Streptococcus pneumoniae* infections in the neonate. *Pediatrics* 2003;112:1095-1102.
11. Obaro S, Adegbola R. The pneumococcus: carriage, disease and conjugate vaccines. *J Med Microbiol* 2002;51:98-104.
12. Klugman KP, Feldman C. *Streptococcus pneumoniae* respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14:173-179.
13. Shafinoori S, Ginocchio CC, Greenberg AG et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 10-16.
14. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. En: Pickering LK, ed 2003. *Red Book: Report of the committee on infectious diseases*. 25 th ed. Elk Grove Village IL. American Academy of Pediatrics 2003; 452-460.
15. Centre for Disease Control and Prevention. Invasive group A streptococcal infections. United Kingdom, 1994. *MMWR* 1994;43:401-402.
16. Barker FG, Leppard BJ, Seal DV. Streptococcal necrotising fasciitis: Comparison between histological and clinical features. *J Clin Pathol* 1987;40:335-341.
17. Paganini H, y col. Infecciones invasivas por *Streptococcus pyogenes*. *Arch Arg Pediatr* 2003;1:9.
18. Boyle JF, Soumakis SA, Rendo A, et al. Epidemiologic analysis and genotypic characterization of a nosocomial outbreak of vancomycin-resistant enterococci. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1280-5.

19. Livornese LL Jr, Dias S, Samel C et al. Hospital-acquired infection with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* transmitted by electronic thermometers. *Ann Intern Med* 1992; 117:112-6.
20. Bradley SJ, Wilson ALT, Allen MC, Sher HA, Goldstone AH, Scott GM. The control of hyperendemic glycopeptide-resistant *Enterococcus* spp. on a haematology unit by changing antibiotic usage. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43:261-6.
21. Tornieporth NG, Roberts RB, John J, Hafner A, Riley LW. Risk factors associated with vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infection or colonization in 145 matched case patients and control patients. *Clin Infect Dis* 1996; 23:767-72.
22. Weinstein JW, Roe M, Towns M, et al. Resistant enterococci: a prospective study of prevalence, incidence, and factors associated with colonization in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:36-41.
23. Dever LL, China C, Eng RHK, O'Donovan C, Johanson WG Jr. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* in a Veterans Affairs Medical Center: association with antibiotic usage. *Am J Infect Control* 1998; 26:40-6.
24. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1126-33.
25. Maglio F. Reflexiones (y algunas confesiones...) 3ra edición. Publicaciones Latinoamericanas SRL. Setiembre de 2004, pag 125.
26. Paganini H. Tratamiento Antimicrobiano de las Infecciones en Pediatría. Editorial Interamericana, Buenos Aires. 2005.
27. Goossens H. et al. Outpatient Antibiotic use in Europe and Association with Resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-87.



Clave de respuestas

Ejercicio de Integración y Cierre



A Identifique Verdadero o Falso en los siguientes enunciados:

1. Verdadero.
2. Falso.
3. Verdadero.
4. Verdadero.
5. Falso.
6. Verdadero.
7. Verdadero.

B Responda las siguientes consignas

1. Los **factores de riesgo** para padecer una infección causada por una cepa de neumococo resistente a penicilina son: edad (más frecuente en menores de 5 años); raza (más frecuente en raza blanca); concurrencia a guardería en los 3 meses previos a la infección; tratamiento antibiótico reciente (en los 30 días previos); utilización inapropiada de antibióticos en la comunidad.
2. La resistencia a macrólidos puede producirse por dos mecanismos: 1) Constitutiva, que se produce por transmisión a través de genes, y 2) por el mecanismo de eflujo. Este mecanismo pone en juego un sistema de eliminación del antibiótico desde el interior de la bacteria. La resistencia a macrólidos por parte de *S. pyogenes* se encuentra especialmente ligada al mal uso de estos antibióticos.

C Analice y resuelva las siguientes situaciones clínicas

1. José
 - 1.1. e)
 - 1.2. d)
 - 1.3. b)
 - 1.4. b)
2. Javier
 - 2.1. Verdadero.
 - 2.2. Falso.
 - 2.3. Falso.
 - 2.4. Falso.
 - 2.5. Verdadero.