

2016

*Hospital San Borja
Arriarán*

*Unidad de Infectología
Adultos
Comité de infecciones
asociadas a la atención
de salud*

Versión 1.3 (03/11/2016)

**USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS Y GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS FRECUENTES EN EL
ADULTO HOSPITALIZADO**

La racionalización del uso de antibióticos tiene los propósitos de proporcionar terapias efectivas a los pacientes con mínimo riesgo y al menor costo individual y colectivo aumentando la eficiencia al usar antimicrobianos efectivos con menos efectos adversos y menos valor, sólo por el tiempo necesario para curar o prevenir infecciones, contribuir a la contención de la emergencia de resistencia y reducir los costos hospitalarios.

Uso racional de antibióticos y guía para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas frecuentes en el adulto hospitalizado

Estas pautas constituyen un apoyo y orientación diagnóstico-terapéutica de las enfermedades infecciosas más frecuentes observadas en los servicios de adultos del Hospital San Borja Arriarán. Contiene además elementos para la racionalización del uso de antimicrobianos que tiene un carácter obligatorio en su componente de medicamentos de uso restringido.

Este manual, con carácter normativo y también de guía clínica ha sido diseñado por la Unidad de Infectología de adultos del Complejo Hospitalario San Borja Arriarán.

Introducción

Los antimicrobianos constituyen una importante parte del gasto en farmacia de los hospitales. En estudios de prevalencia de uso de antimicrobianos se ha encontrado que hasta un 40 a 50% del total de los pacientes hospitalizados se encuentran usando algún antimicrobiano, 28% de ellos por profilaxis quirúrgica y 51% por tratamiento empírico de infecciones.

En estudio de prevalencia realizado en el establecimiento por el Comité de IIH en el año 2007, se detectó que un 51.3 % de los pacientes con más de 24 horas de hospitalizados estaba o había estado en el mes previo, utilizando algún antimicrobiano. Un 71,2% de las indicaciones eran para tratamiento y el resto profilaxis. De los antibióticos (ATB) indicados para profilaxis, el 70% estaban indicados y administrados en forma apropiada y de los ATB para tratamiento se encontró, por ejemplo, que sólo un 53% se adecuó a resultado de cultivo. También se pudo detectar que un grupo no despreciable de pacientes (10%) estaban recibiendo 3 o más ATB y que el % que estaba recibiendo algún ATB de uso restringido del total que recibía ATB era considerable: cefalosporinas de 3° generación 32,8%, glicopéptidos 12,6% y carbapenémicos 10,1%. Posteriormente la situación se ha mantenido similar

La relación entre el uso de antimicrobianos y la emergencia de resistencia se ha sugerido a través de evidencias indirectas, sin embargo, es bien conocido que los servicios de los hospitales con mayor tasa de infecciones son los mismos en que se utilizan más antimicrobianos.

*Se entiende por “**racionalización del uso de antimicrobianos**” a los procesos para asegurar que el antimicrobiano, dosis, vía de administración y duración del uso sea el más beneficioso y seguro para los pacientes y la comunidad (OMS). La garantía de un tratamiento correcto necesita de técnicas de evaluación de los resultados, sólo así se podrán determinar acciones que puedan beneficiar a otros pacientes.*

Se han recomendado distintas formas de racionalizar el uso de antimicrobianos:

1. Optimización del uso con guías clínicas y protocolos y/o consulta a los especialistas.
2. Control, restricción o remoción selectiva de algunos antimicrobianos o grupos de ellos.
3. Uso rotativo o cíclico de ciertos antimicrobianos en que por períodos de tiempo no se pueden utilizar.

El programa de uso racional de antimicrobianos del Hospital clínico San Borja Arriarán, está cargo a nivel operativo de la unidad de infectología de adultos teniendo la tutela

técnica de la indicación, mantención y/o suspensión de ATB en los siguientes servicios clínicos y/o centros de responsabilidad:

1. CR Medicina Indiferenciada
2. CR Cirugía adultos Indiferenciado
3. CR de la Mujer y el Recién Nacido (excluye los RN).
4. CR UPC adultos (UCI e Intermedio)
5. CR Cardiovascular (U Coronaria)
6. Otros que atiendan adultos: pabellón, UCA, psiquiatría adultos, etc.

El programa consiste en una guía terapéutica de apoyo al médico clínico (presente documento), la restricción en la indicación de algunos ATB mediante el uso de receta restringida. No se ha implementado ni la remoción, ni la rotación de ATB en el arsenal terapéutico.

En documento adicional, se mencionará el procedimiento de evaluación de la Norma tanto a nivel del cumplimiento como de la eficacia por parte de la Unidad de Infectología.

En el Programa de Uso Racional de ATB, el Comité de Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS) tiene la responsabilidad de:

1. Coordinar las estrategias para la existencia de una Norma de Uso Racional de Antimicrobianos para la población adulta, pediátrica y neonatal y su difusión.
2. Supervisar la adherencia de los médicos clínicos a la misma la cual realiza mediante estudios de prevalencia anuales con apoyo de algunos miembros del staff de infectólogos.
3. Vigilar el consumo de ATB en conjunto con el Servicio de Farmacia.
4. Vigilancia de la emergencia de resistencia y difusión de los resultados en conjunto con el Servicio de Laboratorio.
5. el apoyo a las Unidades de Infectología de adultos y pediátrica para los estudios que consideren pertinentes para la evaluación clínica del uso de ATB (estudios que pueden diferir de la evaluación de adherencia a normativa).

En una segunda instancia se diseñará en conjunto con el Comité de Vigilancia de IIIH el programa para evaluar el cumplimiento y la eficacia de los distintos componentes del programa operativo.

El presente documento operativo se compone de 3 aspectos:

1. Uso de antimicrobianos terapéuticos no restringidos.
Listado de antimicrobianos que pueden ser recetados sin restricción por cualquier médico con registro válido en farmacia, estableciendo un marco de referencia general, que implica intervención del equipo de infectología /IIIH si no se cumple de manera óptima.
2. Uso de antimicrobianos terapéuticos de receta restringida.
Para el uso de estos medicamentos se requiere la autorización formal por medio de una receta firmada por parte de miembros de la unidad de

infectología de adultos. Hay un listado de situaciones de excepción frente a esta regla.

Se incluye aquí, la racionalización de antimicrobianos específicos como la vancomicina, los carbapenémicos, piperacilina/tazobactam, cefepime y tigeciclina entre otros.

3. Recomendaciones terapéuticas para las patologías infecciosas extra e intra hospitalarias más relevantes.

Corresponde a la mayor parte del presente documento conteniendo elementos útiles para el diagnóstico, orientación epidemiológica y tratamiento.

4. Recomendaciones de uso profiláctico de antimicrobianos en el perioperatorio o en relación a procedimientos invasivos.

La normativa de uso profiláctico de ATB en el contexto quirúrgico se encuentra en la norma ad-hoc en documento aparte.

Para profilaxis en el contexto médico, la presente norma contiene algunas patologías que pueden utilizar ATB de uso libre o bien restringido que ya fueron consensuados con las diferentes subespecialidades, si lo ameritaban. Los restantes, se irán agregando como adendum.

Uso de Antimicrobianos de receta libre

A continuación se indican aquellos ATB de prescripción libre por parte de los médicos clínicos del CSSBA. No obstante lo anterior, existen algunos considerandos a tener en cuenta para un uso prudente y adecuado que de no respetarse pueden llevar a la suspensión por parte del Servicio de Farmacia y que se mencionan más abajo.

Tabla 1: Listado de Antimicrobianos de Uso Libre

Penicilina sódica
Penicilina Benzatina
Cloxacilina oral y parenteral
Ampicilina parenteral
Amoxicilina oral
Cefradina oral y parenteral (sólo alto riesgo Obstétrico)
Metronidazol oral y parenteral
Tetraciclina oral
Eritromicina oral
Gentamicina parenteral
Nitrofurantoina oral
Cotrimoxazol oral y endovenoso
Ceftriaxona parenteral (en época de IRA para NAC con plazo máximo de 7 días)

IRA: infección respiratoria aguda

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

Tabla 2: Dosis Recomendada para los ATB de prescripción libre

ATB	Dosis habitual En adultos	Intervalo cada	Vía	Dosis máxima diaria
Penicilina sódica	1-5 millones	4-6 hrs	ev	24 millones
Cloxacilina	500 mg – 1 g 2 a 3 g	6 hrs 6 hrs	vo ev	4 g 12 g
Ampicilina	2-3 g	4-6 hrs	ev	12 g
Amoxicilina	500 mg – 1 g	8 hrs	vo	3 g
Metronidazol	500 mg	8 hrs	vo	2 g
Tetraciclina	500 mg	6 hrs	vo	2 g
Gentamicina <i>* Uso en sinergia de PNC o ampicilina (optativo)</i>	3 mg/kg/día 1mg/kg/día*	Una dosis día 8 hrs *	ev	5 mg/kg/día
Nitrofurantoina	100 mg	8 hrs	vo	300 mg
Cotrimoxazol*	1 forte	12 hrs	vo	3 forte día*
Cotrimoxazol <i>Profilaxis neumonía por Pneumocystis (PCP)</i>	1 forte	3 veces por semana o 1 por día	vo	1 diario
Cotrimoxazol Para tratamiento PCP	1 forte/11kg peso 1 ampolla x 5,5 k	6-8 hrs 6-8 hrs	vo ev	8 al día 16 ampollas diarias

*Toxoplasmosis en VIH 10 mg/k/d de trimetoprim

Prescripción inadecuada de ATB uso libre

El servicio de farmacia tiene la responsabilidad y autoridad de rechazar el despacho y/o solicitar médico tratante que explique por escrito en receta frente a las siguientes trasgresiones. Farmacia (el profesional QF) podrá aceptar la explicación, rechazarla o bien solicitar directamente a la unidad de infectología la evaluación del paciente que motivó la receta cuestionada. Esta podrá ser realizada desde el Servicio de Farmacia vía citófono, e mail o bien por visita clínica del QF.

Usos considerados inadecuados:

1.-Por dosis:

- a. Dosificación de penicilina inyectable a intervalos mayores de 6 hrs.
- b. Dosis mayores de las máximas permitidas para cualquier antibiótico (ver tabla).

2.-Por duración: administración más prolongada que el máximo establecido como habitual:

- a. Para gentamicina: 7 días (excepto en endocarditis o infecciones graves por enterococo)
- b. Para todos los demás antibióticos: 14 días.

3.-Combinaciones consideradas inadecuadas:

- a. Cualquier combinación entre tetraciclina, eritromicina, clindamicina,
- c. Uso simultáneo de 2 aminoglucósidos.
- d. Uso simultáneo de penicilina y ampicilina o penicilina y cloxacilina
- e. Cualquier combinación entre antimicrobianos de acción anti anaeróbica: metronidazol y clindamicina u otro anti anaeróbico de receta restringida (betalactámico/inhibidor de betalactamasa, carbapenémicos). Se excluye el uso específico de metronidazol contra *C difficile*.
- f. Todo paciente que reciba 3 o más antibióticos en servicios no quirúrgicos, es decir: Medicina, UCI, intermedio, unidad coronaria.

4.-Por vías de administración inadecuadas:

- a. Administración intramuscular de antibióticos excepto gentamicina y amikacina
- b. Administración simultánea del mismo antimicrobiano por 2 vías distintas, excepto ocasionalmente con vancomicina.
- c. Se desaconseja la indicación de antimicrobianos en administración parenteral en pacientes ambulatorios, excepto penicilina benzatina o administración supervisada bajo el programa hospitalario de atención domiciliaria.

Uso de antimicrobianos de receta restringida

La siguiente es la lista de antimicrobianos de uso restringido a la visación del equipo de Infectología adultos del CSSBA vigente en el período 2016-2019.

Los antimicrobianos deben ser propuestos por el tratante, por ello se adjunta una tabla (4) con las dosis habitualmente indicadas.

Tabla 3: Listado de Antimicrobianos de Uso Restringido

Antibióticos:

Aminoglucósidos: amikacina
Clindamicina (oral y parenteral)
Cefadroxilo oral (excepto en ARO que es libre)
Cefazolina parenteral (libre para profilaxis bajo cumplimiento de la norma de antibioprofilaxis quirúrgica)
Cefalosporinas de tercera generación: ceftriaxona (excepto para neumonía comunitaria), cefotaxima, ceftazidima y cefixime/cefepodoximo (oral)
Cefalosporina de 4^o generación: cefepime
Betalactámico + inhibidores de betalactamasas: Unasyn® y Unasyna® (ampicilina+sulbactam oral y parenteral), amoxicilina-clavulanico (oral e inyectable), Sulperazona® (cefoperazona-sulbactam), Tazonam® (piperacilina + tazobactam).
Carbapenémicos: ertapenem, imipenem, meropenem.
Gliciliciclina: tigeciclina
Quinolonas orales y parenterales: ciprofloxacino, moxifloxacino y levofloxacino.
Glicopéptidos: vancomicina,
Oxazolidinonas: linezolid
Rifampicina: para uso diferente a tuberculosis

Antifúngicos:

Amfotericina deoxicolato y liposomal
Fluconazol (oral y parenteral)
Itraconazol (oral)
Caspofungina
Voriconazol oral e inyectable
Anidulafungina
Micafungina

Antivirales:

Aciclovir parenteral
Ganciclovir
Amantadina
Oseltamivir.

Antiretrovirales:

Indicación en el paciente VIH por infectólogos.

Tabla 4: Dosis de ATB de Uso Restringido

ATB	Dosis habitual	Intervalo cada	Vía	Dosis máxima diaria
Ampicilina/sulbactam	1 comp 1,5 – 3 gr	12 hrs 6 hrs	vo ev	2 comp 12 gr
Amoxicilina/clavulánico	500 mg - 1 gr 1,2g	8-12 hrs 6-8 hrs	vo ev	2 gr 4.8g
Clindamicina	300 mg 600 mg	6 hrs 8 hrs	vo ev	1.2 gr 2.7 gr
Cefadroxilo oral	500 mg – 1g	8-12 hrs	vo	3 gr
Cefazolina	1-2 gr	8 hrs	ev	9 gr
Cefalosporinas 3° - 4° y Betalactam / inhib beta lactamasas				
Ceftriaxona	1-2 gr	12 -24 hrs	ev	4 gr
Cefotaxima	1-3 gr	6-8 hrs	ev	9 gr
Sulperazona	1.5 - 3 gr	8-12 hrs	ev	6 gr
Ceftazidima	2 gr	8 hrs	ev	6 gr
Piperacilina/tazobactam <i>*uso frente a Pseudomonas</i>	4,5 gr	6*-8 hrs	ev	18 gr
Cefixime	400 mg	24 hrs	vo	0.8 gr
Cefpodoximo	200 mg	12 hrs	vo	0.4 gr
Cefepime	1-2 gr	8-12 hrs	ev	6 gr
Carbapenémicos				
Ertapenem	1 gr	24 horas	ev	1 gr
Imipenem	500 mg	6 horas	ev	3 gr
Meropenem	1-2 gr	8 horas	ev	6 gr
Quinolonas orales y parenterales				
Ciprofloxacino	500 mg 400 mg	12 horas	vo ev	1.5 gr 0.8 gr
Levofloxacino	500-750 mg	24 horas	vo o ev	1 gr
Moxifloxacino	400 mg	24 horas	vo o ev	0.4 gr
Gliciliclinas				
Tigeciclina	100 mg dosis de carga	12 hrs	ev	100 mg

	50 mg			
Glicopéptidos				
Vancomicina* Ajustar con niveles	25-30 mg/k dosis de carga Luego 15mg/k por dosis	12 (8) horas	ev	4 gr
Oxazolidinonas				
Linezolid	600 mg	12 horas	vo ev	1.2 gr
Aminoglucósidos				
Amikacina	15 mg/Kg	24 horas	ev	1,5 gr
Otros ATB				
Rifampicina	600 mg	24 horas	vo	0.9 gr
Antifúngicos				
Amfotericina B	0.5 -1mg/kg	24 hrs	ev	75 mg
Fluconazol	200-400 mg	24 hrs	ev vo	0.8 gr 0.4 gr
Itraconazol	100-200 mg	24 hrs	vo	0.4 gr
Voriconazol ev	Carga: 6 mg/kg ev c/12h, luego 4 mg/kg evq12 h	12 hrs	ev	1 gr
Voriconazol vo	200mg	12	vo	400 mg
Caspofungina	Carga: 70 mg ev luego 50mg ev	24 hrs	ev	50 mg
Anidulafungina	Carga: 200 mg Mant.: 100 mg	24 hrs	ev	100 mg
Micafungina	150 mg	24 hrs	ev	150 mg
Antivirales				
Aciclovir	5-10 mg/Kg 400 mg 800 mg	8 hrs 4 hrs x 5 v día	ev vo vo	1.5 gr 1.2 g (VHS1-2 mucocutáneo) Herpes zoster
Ganciclovir	5 mg k 5 mg/kg	12 hrs 24 hrs 3-5 veces x semana	ev ev	1g (inducción) 0.5g (mantención)
Oseltamivir	75 mg	12 horas	vo	150 mg

Procedimiento

Los medicamentos de receta restringida serán autorizados sólo por miembros del staff de la unidad de infectología de adultos con firma registrada en farmacia.

Los médicos en formación actuarán en forma supervisada por especialistas; podrán indicar recetas de medicamentos restringidos desde un comienzo, con la adecuada supervisión de un especialista infectólogo, después de un período de capacitación y aprobación por la jefatura de la unidad. Se exceptúan de esto los medicamentos de este listado con uso libre en anestesia/pabellón que corresponden a profilaxis (ver Norma de Profilaxis) y Alto Riesgo Obstétrico. La jefatura de Farmacia será notificada de manera oportuna por el jefe de la Unidad del cambio de estado de los becados, del ingreso de nuevos o el egreso de los mismos en octubre de cada año y, adicionalmente, cada vez que sea necesario.

En caso de requerimiento de estos medicamentos se informará mediante interconsulta a la unidad de infectología uno de cuyos miembros evaluará la solicitud durante ese día hábil o a más tardar 24 hrs hábiles después. En caso de surgir la necesidad fuera de horario hábil la farmacia está autorizada para cursar la receta sólo por la cantidad mínima hasta la próxima fecha hábil en que será evaluado por infectología. Este procedimiento se aplicará a todos los servicios de hospitalización de adultos. Este procedimiento cambiará prontamente con el ajuste de que en el servicio de Medicina la indicación de antibiótico restringido fuera de horario hábil de lunes a viernes y hasta las 11.30 pm será discutido telefónicamente con el becado de infectología de turno en el servicio, quien podrá a su vez asesorarse con el infectólogo interconsultor en el servicio en ese momento

Farmacia tiene la autoridad para ajustar la dosis si la indicación de sala formulada en la receta no cumple con la dosificación estándar tradicional indicada en esta norma. Del mismo modo, si se produce una solicitud de un ATB de uso restringido sin visación por infectólogo y al siguiente día hábil no se adjunta la autorización mediante la receta ad-hoc y se insiste en la indicación, el Servicio de Farmacia podrá y deberá contactar de manera directa vía e-mail o citófono a la Unidad de Infectología (jefatura) para notificar dicha irregularidad y estará autorizado a no cursar la receta hasta la evaluación por el especialista.

Para aquellos antimicrobianos que requieran receta de especialista para su despacho, el infectólogo deberá proceder de la siguiente manera:

- La receta debe explicitar el motivo por el cual se indica ese ATB en lugar de otro de menor espectro o costo. Ej: “*A.baumannii* (S) a Tigeciclina pero (R) a SAM, SUL, IMI y MEM”.
- Dejar con la receta correspondiente con nombre y firma del profesional. Idealmente ocupar un timbre si se dispone de él.
- Junto con ello, dejará registro en la hoja de indicaciones del paciente del número de días que se ha autorizado, con el objetivo de evitar duplicar la solicitud (evitar pérdida de ATB de alto costo).
- Registrar en libro de visita de la Unidad la entrega del ADE al Servicio (mismo objetivo anterior).

El uso de los antimicrobianos de receta restringida se hará según el mejor juicio del infectólogo que evalúe el caso (o del médico no especialistas en horas no hábiles). Sin embargo, se intentará cumplir con ciertos criterios generales:

Frente a Bacilos Gram negativos

1. Uso de **Amikacina o Ciprofloxacino** (como segunda opción) si es sensible, no hay riesgo ni contraindicaciones, alcanza concentraciones adecuadas en el foco a tratar y hay evidencia científica de su eficacia y seguridad. Si se dan esas condiciones privilegiar su uso por sobre las cefalosporinas de 3ª generación. Efectivos aún frente a Enterobacterias productoras de BLEE si el antibiograma así lo indica.
2. En pacientes sin antibioterapia previa o frente a gérmenes sensibles a otros agentes no usar inicialmente imipenem, meropenem, ertapenem, piperacilina/tazobactam, sulperazona cefepime ni ceftazidima.
3. Frente a terapias empíricas anti Gram negativos, en pacientes con antibioterapia de amplio espectro previo, priorizar las siguientes opciones por sobre cefepime, ceftazidima, imipenem o meropenem:

Considerar **Ertapenem**: si la sospecha de *Pseudomonas* o *Acinetobacter* es baja (dado que no es efectivo contra ellos) y/o hay sospecha de Enterobacterias multi R y/o productoras de BLEE (betalactamasas de espectro expandido). No es recomendable en bacteremia

4. En infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* considerar el uso de piperacilina/tazobactam, cefepime o ceftazidima y amikacina (foco urinario) como 1ª elección en vez de carbapenémicos. En bacteremia no usar amikacina sola. La resistencia a Carbapenémicos en *Pseudomonas* es superior a la de cefalosporinas.

Frente a casos documentados o sospechosos de cocáceas gram positivas

1. Limitar al máximo el uso empírico de vancomicina (ver apartado con recomendaciones)
2. No usar vancomicina frente a *S. aureus* sensible a betalactámicos ni como primera elección en colitis causada por *C difficile*, a menos que ésta sea severa de inicio. No privilegiar vancomicina por la facilidad de administración en pacientes en diálisis si el agente es un SAMS. En ese caso usar cloxacilina desde la determinación de su susceptibilidad aún cuando se haya administrado 1 gr de vancomicina, o, de preferencia, cefazolina en dosis ajustada a su función renal y no se sospecha compromiso de SNC.
3. En caso de heterogenicidad de antibiograma en infecciones genuinas por *Staphylococcus coagulasa negativa* considerar la peor sensibilidad para la elección del antibiótico.
8. En infecciones por *S.aureus* meticilino resistentes tratables con terapia oral considerar cotrimoxazol + rifampicina si es sensible como opción a la vancomicina ev.

Recomendaciones generales

- Si luego de inicio de terapia empírica con antibióticos restringidos se documenta infección por agentes sensibles a antibióticos de uso libre o de menor costo se deberá hacer de-escalación a menos que el especialista estime riesgo terapéutico en tal intervención.

- Si luego del inicio de una terapia empírica a las 48-72 hrs no se ha documentado infección considerar la suspensión de estos antibióticos, a menos que se estime indispensable desde un punto de vista clínico. En particular, la suspensión de vancomicina se debe considerar si los cultivos no muestran cocáceas gram positivas o bien se aísla un bacilo gram negativo. Esto será decidido por el infectólogo y analizado en conjunto con el equipo tratante.

Recomendaciones para uso de vancomicina

En principio la vancomicina es de primera elección **sólo** frente a *S.aureus* resistente a betalactámicos (SAMR), *S. coagulasa* negativo con heterogenicidad de antibiotipo, *Enterococcus* resistente a penicilinas y *C difficile* con cuadro grave o severo, en este último caso, oral. También lo será frente a alergia severa genuina a betalactámicos.

El paciente que recibe vancomicina debe **cumplir al menos uno** de los criterios siguientes:

1. *Infección grave con cultivo y antibiograma por un microorganismo sensible sólo a vancomicina.*
2. *Infección grave por un microorganismo desconocido en que la evidencia epidemiológica local haga sospechar que se trata de un agente sensible sólo a vancomicina (Ej. Infección por una cocácea gram (+) de tipo Staphylococcus en UCI).*
3. *Tratamiento de infección por microorganismo gram (+) en paciente con alergia y/o alguna contraindicación a betalactámicos y lincosamidas*
4. *Profilaxis antibiótica preoperatoria en pacientes que serán sometidos a cirugía cardíaca y cumplen criterios estipulados en normativa ad-hoc y que los excluyen de recibir cefazolina (indicación de Infectología en visita diaria).*

Frente a infecciones severas por *S aureus* se contemplará la obtención de niveles valle de entre 15- 20 mcg/ml, lo que implicará muchas vecesa dosis más altas que 30 mg /k/d No se considerará el uso de vancomicina frente a cepas de *S aureus* meticilino resistentes con CIM ≥ 2 mcg/ml o $\geq 1,5$ mcg/ml si la respuesta es pobre a pesar de niveles adecuados En infecciones severas usar dosis de carga inicial entre 25-30mg/k, incluso en presencia de insuficiencia renal.

Se considerará **inadecuado** el uso de vancomicina:

1. *Como profilaxis quirúrgica en situaciones distintas a la estipulada en la norma de profilaxis.*
2. *Como profilaxis en uso o instalación de catéteres vasculares de cualquier tipo.*
3. *En casos de infecciones superficiales.*

4. En casos de infecciones graves con agente etiológico conocido en que existan alternativas eficaces de tratamiento.

5. En casos de infecciones estafilocócicas sensibles a betalactámicos en pacientes en diálisis.

6. Como terapia empírica si a las 48-72 hrs no se ha documentado una cocócea gram positiva sólo sensible a ella.

Evaluación de pacientes con agentes multirresistentes o resistentes a los ATB de uso libre en los servicios

Las unidades de infectología e infecciones intrahospitalarias podrán evaluar cualquier terapia antimicrobiana.

La unidad de infectología podrá, en los servicios de Medicina Indiferenciado, Cardiovascular, Unidad de Paciente Crítico Adulto (UCI y UTI), Cirugía Adultos Indiferenciada y CR de la mujer y recién nacido (con excepción de los pacientes pediátricos), realizar los ajustes que estime beneficiosos para el paciente y el hospital con información al residente a cargo y eventualmente al jefe de servicio.

En otras unidades podrá dejar por escrito las sugerencias en la ficha respecto a ATB de uso libre pero tendrá independencia para decidir sobre el uso de antimicrobianos de uso restringido.

En caso de no cumplimiento de recomendaciones terapéuticas, y siempre y cuando el infectólogo a cargo considere que puede haber consecuencias serias para el paciente, y, con aprobación del jefe de la unidad de infectología, podrá representar al jefe de servicio correspondiente e incluso a la Sub-Dirección Médica esta opinión y solicitar su cumplimiento si persiste la impresión inicial.

El Laboratorio de Microbiología tiene la obligación de notificar a los infectólogos de los hemocultivos positivos genuinos o sospechosos en pacientes de los servicios de adultos del establecimiento como también de agentes multirresistentes para que sean evaluados por la unidad y/o por el CIIH, independiente de la emisión de una interconsulta de todos los Servicios que atiendan adultos hospitalizados en el Establecimiento. Esto con el objetivo de agilizar la evaluación, contener la transmisión secundaria y los costos. En caso de cultivos positivos, en similar situación, provenientes de cavidades estériles, se procederá de igual manera.

En caso de observaciones surgidas desde el comité de infecciones intrahospitalarias y/o desde el servicio de farmacia, éstas serán canalizadas de inmediato a los infectólogos a cargo de la supervisión en ese servicio vía telefónica y/o email.

En caso de horario no hábil o no disponibilidad de estos especialistas en ese momento se deberá hacer la solicitud a Farmacia quien podrá contactar a infectólogos vía telefónica

según sistema de llamada que la jefatura implementará a la brevedad. También podrá ser consultado alguno de los profesionales médicos del comité de IIIH.

Recomendaciones para la utilización de ertapenem, cefepime y piperacilina/tazobactam

Ertapenem	Piperacilina/tazobactam
Dosis habitual: 1 gr por 1 vez al día ev/im	Dosis habitual: 4,5 gr cada 8 hrs ev En <i>Pseudomonas</i> usar 4,5 gr cada 6 hrs ev
Ajuste con IRC: Si <30ml/min indicar 500 mg/d <10 ml/min y en diálisis 500 mg/d Suplemento de 150 mg post diálisis.	Ajuste con IRC: Si 10-50 ml/min 2,25 gr c/8-6 hrs <10ml/min y en diálisis 2,25 gr c/8 hrs + suplemento postdiálisis de 0,75 gr ev.
Indicaciones:	Indicaciones:
<p>Infecciones documentadas por</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>E.coli/Kleb</i> BLEE (+) y resistente a quinolonas y aminoglucósidos (o contraindicación) 2. <i>E.coli/Kleb</i> BLEE (+) y R a quinolonas y >60 años 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Infección respiratoria nosocomial que recibió ATB la semana previa con cefalosporinas de 3ª generación (Cef 3ªG) 2. Infección intraabdominal complicada que ya ha recibido metronidazol o clindamicina y Cef 3ªG 3. Tratamiento de infecciones a germen conocido y (S) a este ATB, R a Cef 3ªG (o no se pueden usar) y R a Ciprofloxacino, insuficiencia renal o adulto mayor independiente de antibiograma a aminoglucósidos.
Cefepime	
Dosis habitual: 1-2 gr c/12 horas ev	
Indicaciones:	

<ol style="list-style-type: none">1. Tratamiento con orientación de laboratorio de infección por <i>P. aeruginosa</i>2. Agente con sensibilidad conocida a Cefepime, resistencia a otros de menor espectro o costo y no es BLEE+3. No emplear en bacterias BLEE (+) aún cuando en el reporte de susceptibilidad se indique como sensible.	<p>Ajuste Cefepime en IRC: Si.</p> <p>10-50 ml/min: 2 gr c/12 hrs <10 ml/min: 1 gr c/24 hrs</p> <p>Carga 1 gr post hemodiálisis</p>
---	--

Indice

1. Agentes específicos
 - a. Acinetobacter
 - b. Agentes productores de AMPC
 - c. Agentes productores de betalactamasas de espectro expandido
 - d. Enterococo
 - e. *Pseudomonas aeruginosa*
 - f. *Staphylococcus aureus*
 - g. *Staphylococcus coagulasa negativo*
2. Artritis séptica
3. Infección por *Clostridium difficile*
4. Endocarditis infecciosa
5. Infecciones de sitio quirúrgico
6. Infecciones asociadas uso de catéteres endovasculares
7. Infección del tracto urinario
8. Mediastinitis post operatoria
9. Meningitis
10. Neumonía adquirida en la comunidad
11. Neumonía nosocomial
12. Neutropenia Febril
13. Peritonitis bacteriana espontánea
14. Infecciones en pie diabético
15. Infecciones de piel y tejidos blandos
16. Prostatitis
17. Sepsis

1.a- Infecciones por *Acinetobacter*

Definición

Acinetobacter spp es un cocobacilo gram negativo, aerobio, catalasa positivo, oxidasa positivo. Es ubicuo en la naturaleza, predominando en agua, suelo y sistemas de alcantarillado. *A. baumannii* es parte del complejo *Acinetobacter calcoaceticus*, *A. baumannii*, que incluye a *A. calcoaceticus*, *baumannii*, *pittii* y *nosocomialis*. Todos estos se encuentran en seres humanos y pueden producir infección clínica.

Está asociado con infecciones asociadas a atención de salud (IAAS) y en las últimas décadas ha emergido como un patógeno con resistencia antimicrobiana en ascenso, dado por una habilidad adquirida de incorporar determinantes de resistencia. *A. lwoffii* y *A. radioresistans* colonizan la piel humana y causan infecciones en pacientes inmunosuprimidos. *A. baumannii* multirresistente se aisló en soldados con lesiones traumáticas sostenidas en el conflicto de Medio Oriente que recibían atención médica. Se cree que ésta fue la fuente de diseminación inicial.

Constituye un importante problema de salud pública dado su diseminación a nivel mundial y a la ausencia de nuevos antibióticos capaces de erradicarlo, considerando además que es un agente frecuente en IAAS.

El perfil de resistencia de *Acinetobacter* está dado por mecanismos intrínsecos asociados a determinantes adquiridos, como integrones y transposones, lo que explica su capacidad para desarrollar resistencia en los últimos años a antibióticos como carbapenémicos y colistín.

Manifestaciones clínicas

El principal cuadro clínico causado por *Acinetobacter* es neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM), que determina mayor mortalidad y prolongación de estadía hospitalaria. La diferenciación entre colonización e infección en pacientes en ventilación mecánica invasiva (VMI) es difícil y requiere un análisis clínico cuidadoso.

También puede causar bacteremia típicamente asociada a dispositivos intravasculares (catéter venoso central: CVC), pero en menor porcentaje que la NAVVM.

Cerca del 1% de las infecciones urinarias asociadas a catéter urinario permanente (ITU-CUP) son producidas por *Acinetobacter*, con la capacidad de formar biofilms en el catéter urinario.

Meningitis post neurocirugía e infecciones de piel y partes blandas post trauma y quemaduras se han descrito también en el contexto intrahospitalario.

Epidemiología

Agente importante en IAAS, principalmente NAVVM y traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica invasiva (TAVM), aislándose en hasta el 26% de los casos.

En 1-2% de las bacteremias asociadas a dispositivos intravasculares, infección de sitio quirúrgico e infección del tracto urinario se aísla *Acinetobacter*. Es menos frecuente en meningitis post neurocirugía. Factores de riesgo para la colonización con *A. baumannii* son estada prolongada en UCI, exposición a cefalosporinas de 3° generación, fluoroquinolonas y carbapenémicos y pacientes institucionalizados.

Transmisión dentro del ambiente hospitalario y la aparición de brotes se relaciona con fallas en la desinfección de la unidad de pacientes y equipo médico y con quiebres en el adecuado lavado de manos.

En Hospital San Borja Arriarán de 64 muestras de aspirado traqueal provenientes de UCI, 5 fueron positivos a *A baumannii* durante el 2015.

El año 2015 se aisló *A. baumannii complex* en 5 hemocultivos de 110 provenientes de UCI. No se aisló en hemocultivos de otros servicios.

De 1.031 urocultivos positivos analizados de distintos servicios del hospital en 2015 sólo 3 fueron positivos para *A. baumannii*.

No se consideró la susceptibilidad en el informe de IAAS puesto que son un número insuficiente de cepas para el análisis acumulado.

Métodos diagnósticos

El cultivo estándar es suficiente para aislar *Acinetobacter* en distintas muestras clínicas. La diferenciación de especies basado en características fenotípicas es difícil, llegando en el caso de nuestro laboratorio a *A baumannii complex*; se necesita mayor tecnología para la identificación genotípica por métodos moleculares (reacción de polimeras en cadena-PCR-, técnica deMALDI-TOF, etc).

Diagnóstico diferencial

No aplica.

Tratamiento

Cada vez que se aisle de una muestra clínica *Acinetobacter* se debe determinar si ese cultivo representa una infección o se trata de una colonización, dado la habilidad de formar biofilms y colonizar superficies.

Infecciones que muestren sensibilidad en antibiograma, eventualmente podrían tratarse con monoterapia, particularmente en el caso de betalactámicos, independiente de foco de infección. Frente al aislamiento de *Acinetobacter*, con antibiograma pendiente y uso previo de carbapenémicos, se sugiere iniciar empíricamente colistín más amikacina.

La duración de la terapia no está definida y por lo tanto depende del cuadro clínico, de la evolución del paciente y del juicio clínico del tratante.

Antibióticos útiles en tratamiento de *Acinetobacter*:

- a. Betalactámicos: son de elección dado su acción bactericida. Son de elección carbapenémicos como imipenem 500 mg cada 6 hrs ev o meropenem 1-2 gr cada 8 hrs en infusión prolongada (3 horas).
- b. Inhibidores de betalactamasas: sulbactam es el que tiene la mayor actividad contra *Acinetobacter*, pero ha ido en franca disminución. En combinación con ampicilina es efectivo en neumonía, bacteremia y meningitis. La dosis de ampicilina/sulbactam (1gr/500mg) 3 gr cada 6 horas ev.
- c. Aminoglucósidos: uso limitado por baja penetración en pulmón y SNC. Monoterapia sólo en aislados de tracto urinario con amikacina 15 mg/kg/día ev.

- d. Tigeciclina: siempre en uso combinado con dosis de carga 100 mg ev y luego 50 mg cada 12 hrs ev.
- e. Colistín: para infecciones graves por *Acinetobacter* resistente a carbapenémicos. Dosis de carga de 9 millones ev, seguido de 3 millones cada 8 hrs ev. Requiere ajuste por función renal, incluso desde disfunciones moderadas. Colistín se puede usar intratecal en meningitis por *Acinetobacter* resistente.

Monitorización

Probablemente lo más complejo en *Acinetobacter* es la NAVM donde su erradicación es difícil. De ahí que el control clínico se utilice para evaluar la respuesta al tratamiento. No se recomienda controlar con cultivo de aspirado endotraqueal dado que es muy frecuente que el paciente persista colonizado por un tiempo, sobre todo en los que se mantienen en VMI. En caso de bacteremia, se debe controlar con hemocultivos junto con el retiro del dispositivo asociado como CVC. En ITU-CUP se recomienda cambio de sonda.

Medidas de control

En aislados de *Acinetobacter* multiresistente se debe agregar precauciones de contacto, además de las precauciones estándar como la higiene de manos y el uso de elementos de protección personal. La limpieza y desinfección del ambiente son cruciales en la prevención de transmisión, puesto que *Acinetobacter* es capaz de sobrevivir semanas en superficies secas. Además se sugiere aislamiento de cohorte tanto para pacientes colonizados como infectados con cepas multiresistentes, dado la alta transmisibilidad de este microorganismo. En caso de brotes, el cierre de unidades clínicas se ha demostrado interrumpir la transmisión.

Siempre se debe considerar el correcto uso de antibióticos para evitar la presión selectiva de agentes resistentes.

Bibliografía

1. Phillips M. Chap 224: *Acinetobacter* species. Mandell, Douglas and Benett. Principles and Practice of Infections Diseases, eighth edition.
 2. Maragakis L and Perl TM. *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, antimicrobial resistance and treatment options. CID 2008: 46; 15 april.
 3. Pogue J et al. Polimyxin-resitant *Acinetobacter baumannii*: urgent action needed. CID 2015: 60; 1 may.
 4. Fishbain J et al. Treatment of *Acinetobacter* infections. CID 2010: 51; 1 jul.
- Chan D et al. Antimicrobial treatment and clinical outcomes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. J Intensive Care Med 2010 nov-dec; 25 (6) 343

1.b.-Manejo clínico de infecciones causadas por microorganismos potencialmente productores de betalactamasa AmpC

Introducción

La producción de β -lactamasas es el principal mecanismo de resistencia de bacterias gram negativas a antibióticos β -lactámicos, en este escenario aparecen las β -lactamasas AmpC. Son principalmente enzimas cromosomales que confieren resistencia intrínseca a penicilinas, cefalosporinas de primera a tercera generación, y monobactámicos. Además no son susceptibles a inhibidores de las β -lactamasas.

La producción basal de AmpC en bacilos gramnegativos es normalmente de baja expresión y no confiere resistencia relevante. Sin embargo, un aumento transitorio en su producción (de 10 a 100 veces) puede ocurrir en exposición a β -lactámicos en las siguientes especies que poseen enzimas AmpC inducibles, informalmente llamados organismos SPICE o ESCPM:

1. *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter aerogenes*
2. *Citrobacter freundii*
3. *Serratia marcescens*
4. *Morganella morganii* (indol +)
5. *Providencia spp*

Proteus vulgaris and *Proteus penneri*, son considerados por algunos como parte de este grupo. También está descrita presencia de AmpC inducible en no fermentadores como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

El regreso a niveles habituales de producción de enzima, se recupera post exposición a antibióticos, a menos que ocurran mutaciones espontáneas, dando lugar a una hiperproducción permanente de la enzima. El uso de cefalosporinas de 3ra generación, puede seleccionar el crecimiento excesivo de estos mutantes de forma estable, este riesgo depende del sitio de infección, del inóculo bacteriano y del antimicrobiano utilizado. Estos organismos presentan resistencia a todas las penicilinas, combinaciones con inhibidores de β -lactamasas, cefalosporinas de 1ra, 2da y 3ra generación, cefamicinas (cefexitina) y monobactámicos. Únicamente no se ven afectadas las cefalosporinas de 4ta generación y carbapenémicos, a menos que los microorganismos posean, de forma concomitante, otros mecanismos de resistencia como: pérdida de porinas, BLEE, carbapenemasas entre otros .

Por otra parte, más de 20 enzimas AmpC mediadas por plasmidios, derivados de genes codificados cromosómicamente en *Enterobacteriaceae* o *Aeromonas spp* se han identificado en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Salmonella* y *Proteus mirabilis*. La resistencia a betalactámicos atribuible a este sistema, parece ir en aumento y confiere un fenotipo de resistencia similar a la de *Enterobacter spp* y habitualmente se asocia a resistencia a otras familias como quinolonas y sulfas.

Epidemiología

El 30 al 40% de *E. cloacae* aislados de pacientes hospitalizados en el Reino Unido y 15 a 25% de los aislamientos estadounidenses, actualmente tienen este mecanismo de resistencia a betalactámicos.

Debido a la falta de técnicas consensuadas para la detección de estas β -lactamasas tipo AmpC plasmídicas no se conoce con exactitud la epidemiología de su diseminación, aunque por los datos existentes es $<2\%$ en enterobacterias.

En Chile, no existen estudios sobre la prevalencia de AmpC, sin embargo, en Argentina, Jure y colaboradores determinaron una prevalencia de 0.55% del gen CIT, en un estudio realizado el año 2011. Un año después, Nastro y colaboradores publica una prevalencia de 7% de pAmpC en dicho país. Se ha asociado a aumento de estadía hospitalaria, costos hospitalarios, e indirectamente a mayor morbi-mortalidad.

¿Cómo identificar microorganismos productores de AmpC?

Debido a la baja prevalencia de AmpC, y a la inexistencia de métodos estandarizados para su detección, muchos laboratorios no realizan técnicas de confirmación cuando se sospecha de la presencia de estas enzimas.

Existen marcadores iniciales que sirven como tamizaje y deben considerarse al realizar un estudio de susceptibilidad de primera línea. Estos son: observar resistencia a cefoxitina y/o a una o más cefalosporinas de tercera generación y/o una sensibilidad disminuida a amoxicilina/ácido clavulánico, siendo el mejor marcador de pAmpC la cefoxitina, por lo cual deben realizarse pruebas confirmatorias. Las pruebas confirmatorias se clasifican en métodos fenotípicos y métodos genotípicos.

Las primeras, a su vez, se subdividen en métodos enzimáticos que detectan la actividad AmpC y métodos que evalúan los efectos producidos por los inhibidores de AmpC (cloxacilina, ácido borónico y derivados). Los métodos fenotípicos, si bien son sencillos y asequibles, tienen baja sensibilidad y especificidad, son inconvenientes y subjetivos y los reactivos no están siempre disponibles, además no diferencian AmpC plasmidiales de AmpC cromosomales. Los métodos genotípicos, son considerados el “gold estándar”, se ha diseñado una PCR múltiple, que busca detectar la presencia de una o más de las 6 familias de genes plasmídicos, y además es capaz de detectar el gen *ampC* cromosomal expresado a bajo nivel.

Frente a un antibiograma, sospechar presencia de AmpC:

- Con microorganismos específicos (SPICE)
- Resistencia a cefalosporinas de 3^a generación, pero no a cefepime.
- Resistencia a cefamicinas (cefoxitina)
- Resistencia a inhibidores de β -lactamasas

Consideraciones terapéuticas

Por las características antes mencionadas, la combinación de betalactámicos e inhibidor de β -lactamasas y la mayoría de las cefalosporinas y penicilinas, deben ser usadas con precaución debido a la resistencia in vitro y la potencial inducción o selección de AmpC mutantes de alta producción. Si bien tazobactam es un inductor poco potente de AmpC, faltan estudios clínicos para evaluar la eficacia de piperacilina-tazobactam en infecciones graves. Cefepime, en general es estable, es un pobre inductor de AmpC, penetra rápidamente a través de la membrana celular externa y es poco hidrolizado por la enzima, por lo que muchos organismos productores de AmpC son susceptibles con un inóculo convencional, pero si se utiliza un inóculo 100 veces superior, la CIM aumenta drásticamente, lo que sugiere precaución en su uso. Existen además algunas cepas francamente resistentes. Hay que considerar además, que

Enterobacter, *Citrobacter* y *Serratia spp.* con frecuencia pueden adquirir BLEE, frente a las que cefepime es controversial. La terapia con carbapenémicos es considerada de primera línea y en general exitosa, sin embargo, ha sido seguida de aparición de *K. pneumoniae* resistente a carbapenémicos. Igualmente, se ha descrito una susceptibilidad deficiente a imipenem, secundaria a pérdida de porinas en *K. pneumoniae* productoras de AmpC. El mismo escenario se ha descrito para casos clínicos aislados de *E. aerogenes*, *E. cloacae* y *C. freundii*. Si el microorganismo aislado es susceptible, la terapia con fluoroquinolonas es una opción, especialmente para infecciones sin riesgo vital, tales como infección del tracto urinario.

Tigeciclina es otra opción, tiene buena actividad in vitro frente a 88% de *E. coli*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp* y *Citrobacter spp* hiperproductoras de AmpC en Reino Unido, pero poca actividad frente a *P. aeruginosa*. Se debe considerar su penetración limitada en tracto urinario y pobre actividad en bacteremias.

La recomendación local ante la presencia de los microorganismos SPICE descritos es:

Primera línea	Ertapenem 1 gr c/día iv (excepto como inicio en bacteremia) Si sospecha <i>Pseudomonas</i> : -Imipenem 500mg c/6 hrs iv -Meropenem 1 gr cada 8 hrs iv
Sólo si hay sensibilidad demostrada	Ciprofloxacino 400 mg C/12 hrs iv
	Amikacina 15 mg/kg en 1 dosis/día iv
	Cefepime 2 gr cada 12 hrs iv

No utilizar otros betalactámicos, con o sin asociación a inhibidores de betalactamasa ni cefalosporinas para el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos potencialmente productores de AmpC.

1.c.-Infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro expandido (BLEE)

Definición

Infecciones por agentes pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae y que son portadoras de β -lactamasas de espectro expandido (BLEE).

Las BLEE son enzimas que pertenecen a la clase A de la clasificación de Ambler, y confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas (incluyendo oximino-cefalosporinas, como ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y monobactams (aztreonam), pero no a las cefamicinas (ej. cefoxitina) ni carbapenémicos.¹ Además, son generalmente susceptibles a la actividad de los inhibidores de β -lactamasas (IBL).² Su presencia en varios miembros de la familia Enterobacteriaceae, particularmente *K. pneumoniae* y *E. coli* es de gran importancia microbiológica y clínica.³ Las enterobacterias productoras de BLEE habitualmente se asocian a una alta tasa de resistencia a otros agentes, como aminoglucósidos y quinolonas.

Epidemiología

En Chile, según datos publicados por el Grupo colaborativo de resistencia bacteriana de Chile (año 2012), el porcentaje de cepas de *E. coli* no susceptibles a cefalosporinas de tercera generación (presumiblemente BLEE) alcanzó el 22,4% en hemocultivos y el 18,6% en los urocultivos de pacientes hospitalizados. En el caso de *K. pneumoniae*, el 68,3% de las cepas aisladas en pacientes hospitalizados fueron no susceptibles a cefalosporinas de tercera generación.⁵

En el caso del Hospital San Borja Arriarán, el año 2015 se objetivó que 9,8% de las cepas de *E. coli* aisladas en urocultivos de pacientes hospitalizados eran BLEE +, mientras que el porcentaje de cepas de *K. pneumoniae* BLEE + varió entre 74% (hospitalizados en UCI) y 54% (hospitalizados en unidades no críticas).⁶

Manifestaciones clínicas

Las enterobacterias pueden producir diversas infecciones intestinales o extraintestinales, las cuales pueden ser adquiridas en la comunidad o asociadas a atención de salud, en cuyo caso hay mayor probabilidad de ser portadoras de BLEE. Causan diversas patologías muchas de las cuales se analizan en estas guías de manejo.

Algunas de las patologías más importantes que producen, al igual que sus contrapartidas no productoras de BLEE son:

- Infecciones del tracto urinario, desde cistitis a pielonefritis.
- Infecciones intraabdominales: peritonitis (secundaria o primaria), colecistitis, colangitis, abscesos hepáticos.
- Bacteremias, asociadas o no a dispositivos intravasculares.
- Neumonías.
- Infecciones del sitio quirúrgico.

- Infecciones del SNC: ventriculitis asociadas a dispositivos: drenaje ventricular externo y peritoneal (DVE/DVP), meningitis neonatal.
- Infecciones de piel y tejidos blandos.
- Osteomielitis.

Diagnóstico

La producción de BLEE en enterobacterias debe ser sospechada en caso de susceptibilidad disminuida a una o más de las cefalosporinas de tercera generación (ej. ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima). En ese caso, en el hospital (al igual que en otros centros del país) se realiza confirmación fenotípica, manual y automatizada de la presencia de BLEE y en caso de ser positiva, el informe del antibiograma es editado, de modo que todas las cefalosporinas deben aparecer informadas como “resistente”.^{7,8}

Tratamiento

En el contexto epidemiológico inicial en que estas infecciones se asociaban a brotes nosocomiales y pacientes portadores de múltiples comorbilidades e infecciones complejas los antimicrobianos más recomendados han sido carbapenémicos especialmente para infecciones graves y se mantienen como primera opción (imipenem, meropenem o ertapenem). En la actualidad cada vez hay más reportes de estas infecciones en la comunidad y esto ha llevado a la discusión el potencial uso de betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas (BLBLIs). La menor presión ambiental tras el uso de BLBLIs comparado con carbapenémicos también los convierte en una alternativa interesante. Los datos a este respecto son aún insuficientes y contradictorios. Probablemente BLBLIs serían una buena alternativa en infecciones menos serias, con mejor evidencia en⁹:

- Infecciones del tracto urinario
- Infecciones no urinarias con susceptibilidad conocida y CIM baja a BLBLIs tras el adecuado control del foco inicial.
- Los agentes con mayor potencial son piperacilina/tazobactam (parenteral exclusivo) que se ha usado en infecciones más graves o sistémicas y amoxicilina (ácido clavulánico en infecciones urinarias)

Otras alternativas terapéuticas:

La portación de BLEEs se asocia a resistencia a otras familias de antimicrobianos,¹²⁻¹⁴ En el medio local la sensibilidad de las enterobacterias a aminoglucósidos sigue siendo alta, pero este tipo de antibióticos no está recomendado en infecciones graves como NAVM (pobre penetración en pulmón)¹⁵. Amikacina es una buena alternativa en infecciones como ITU no complicada, al igual que quinolonas y cotrimoxazol según sensibilidad.¹⁶

Tratamiento empírico inicial:

Ante la sospecha o confirmación de infección grave por enterobacterias productora de BLEE se recomienda el uso de un carbapenémico en dosis estándar:

- Imipenem: recomendado en primera línea para manejo empírico.
- Meropenem: preferir en embarazadas, riesgo de síndrome convulsivo, farmacodinamia compleja.
- Ertapenem¹⁷: su máxima utilidad recae en la posibilidad de administración una vez al día lo que lo hace un buen candidato en infecciones manejadas en ambulatorio. Estudios han mostrado menor susceptibilidad que a otros carbapenémicos en presencia de BLEE y emergencia de resistencia intratratamiento. Reservar para infecciones con aislamiento microbiológico y susceptibilidad conocida. No es droga adecuada en bacteremias.

Dosis: Según localización de la infección. No requieren dosis mayores a las habituales.

Tratamiento con susceptibilidad conocida:

En infecciones no graves, con susceptibilidad demostrada se puede utilizar otra familia de antimicrobianos. Las posibilidades terapéuticas de los siguientes fármacos deben estar respaldadas por susceptibilidad demostrada en estudios microbiológicos adecuados, ya que las tasas de susceptibilidad son más bajas:

- Aminoglucósidos (infección tracto urinario [ITU])
- Fluoroquinolonas (ITU, infecciones sistémicas diversas, incluido bacteremias)
- Cotrimoxazol (similar a fluoroquinolonas)
- Tigeciclina (en infecciones no urinarias, no bacterémicas o ni pulmonares. Usar en infecciones de tejidos blandos o intra-abdominales.
- Nitrofurantoína (exclusivamente en infecciones urinarias bajas)

Todo tratamiento con alguna de estas alternativas debe tener un seguimiento muy cercano y acucioso para documentar efectividad o diagnosticar prontamente su fracaso.

Duración de la terapia: según localización de la infección. No requieren tratamiento más prolongado.

Medidas de control

Los pacientes portadores de infecciones por BLEEs requieren manejo con medidas de precaución de contacto durante toda la hospitalización y si reingresa dentro de los siguientes 30 días.

1.d.-Infecciones por *Enterococcus spp.*

Agente etiológico

Los enterococos son bacterias grampositivas anaeróbicas facultativas, generalmente se encuentran en pares o cadenas cortas. Las especies capaces de causar infecciones en humanos son numerosas (tabla N°1), pero las con mayor relevancia clínica son *E. faecalis* y *E. faecium*.

Tabla N°1. Especies de enterococos aislados desde infecciones humanas

<i>E. faecalis</i>	<i>E. pallens</i>	<i>E. mundtii</i>
<i>E. faecium</i>	<i>E. gilvus</i>	<i>E. casseliflavus/flavescens</i>
<i>E. gallinarum</i>	<i>E. cecorum</i>	<i>E. dispar</i>
<i>E. durans</i>	<i>E. malodoratus</i>	<i>E. hirae</i>
<i>E. avium</i>	<i>E. italicus</i>	<i>E. pseudoavium</i>
<i>E. raffinosus</i>	<i>E. sanguinicola</i>	

Forman parte de la microbiota intestinal humana y son capaces de predominar en ésta en el caso de pacientes hospitalizados, que han recibido antibióticos de amplio espectro. Desde allí obtienen acceso al torrente sanguíneo, para causar diversas infecciones. A pesar de su potencial patogénico habitualmente despliegan bajos niveles de virulencia.

Enterococcus spp. Se caracterizan por su resistencia natural o adquirida a múltiples antibióticos. Son naturalmente resistentes a cefalosporinas, clindamicina, cotrimoxazol y aminoglucósidos (resistencia de bajo nivel); antibióticos que no son efectivos en el uso clínico (aunque puedan aparecer activos *in vitro* o tener algún rol en terapia combinada).

Epidemiología

Los enterococos causan infecciones comunitarias y asociadas a la atención de salud (IAAS). Dentro de las primeras, la más frecuente es la infección del tracto urinario (ITU) y la más importante, la endocarditis infecciosa. En cuanto a las IAAS, son agentes especialmente importantes en pacientes críticamente enfermos o inmunosuprimidos. En Chile, el año 2013, *Enterococcus spp.* (Principalmente *E. faecalis*) fue responsable del 9,7% de las ITU asociadas a catéter urinario permanente (ITU-CUP). En las últimas dos décadas ha adquirido importancia en el país *Enterococcus spp.* Resistente a vancomicina (ERV), inicialmente como agente de colonización rectal y actualmente, como causante de infecciones cada vez con mayor frecuencia. Por ejemplo, el Instituto de Salud Pública confirmó los años 2013-2014 un total de 2.597 cepas de ERV, en muestras obtenidas con fines diagnósticos (excluye vigilancia) y provenientes de todas las regiones de Chile.

Manifestaciones clínicas

En adultos, *Enterococcus spp.* Puede causar una gran variedad de infecciones:

Endocarditis infecciosa (EI)

Lo más frecuente es que sea causada por *Enterococcus faecalis* (97%) y que el foco primario de la infección sea gastrointestinal o genitourinario.

Bacteremia sin endocarditis

Es más frecuente que la EI. Afecta principalmente a enfermos debilitados. Los focos primarios más frecuentes son: a) comunitarias: tracto gastrointestinal o genitourinario; b) nosocomiales: infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central (ITS-CVC), ITU-CUP, infecciones abdominales, pelvianas, biliares, heridas operatorias. Debe descartarse endocarditis.

Infecciones del tracto urinario

Las ITU no complicadas por enterococo son raras (<5%); por el contrario, las ITU por enterococo se presentan en el hospital y están asociadas a catéter urinario permanente (cuarta causa de ITU-CUP en Chile, año 2013), instrumentación o anomalías de la vía urinaria o uso previo de antibióticos por ITU.

Infecciones intraabdominales y pélvicas

Enterococcus spp. es comensal del tracto gastrointestinal y genitourinario. Usualmente se aísla en las infecciones abdominopelvianas, generalmente acompañado de bacilos gramnegativos y anaerobios. Su rol en esas infecciones es controversial y en algunos estudios el tratamiento sin cobertura para enterococo no se ha asociado a falla terapéutica. Sin embargo, en otros estudios se le ha asociado con peor pronóstico. La terapia anti-enterococo empírica puede ser innecesaria en la mayoría de los tratamientos iniciales de infecciones agudas intraabdominales, pero su uso debería ser considerado en inmunocomprometidos, enfermos severos con peritonitis nosocomial, colecciones persistentes pese a tratamientos antibióticos sin actividad contra enterococo, así como en pacientes con peritonitis y válvulas cardíacas dañadas o protésicas (para prevenir endocarditis). Enterococo también puede causar peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y peritonitis asociadas a peritoneodiálisis crónica ambulatoria (CAPD).

Piel, tejidos blandos y otras infecciones

Se ha asociado con infecciones de piel y tejidos blandos, incluyendo infecciones de heridas, úlceras por presión y especialmente pie diabético. Raramente causa abscesos de tejidos blandos. Usualmente está acompañado de otros microorganismos, por lo que su rol patogénico es controversial.

Meningitis

Poco común, mayoritariamente nosocomial

Diagnóstico

El diagnóstico de infección por *Enterococcus spp.* se realiza en un paciente con un síndrome clínico en el cual se ha aislado un agente etiológico perteneciente a este género en una muestra clínica adecuada.

Tratamiento

Endocarditis infecciosa: ver guía de tratamiento de endocarditis infecciosa.

Bacteremia sin endocarditis

Agente	Esquema	Comentarios
<i>Enterococcus spp.</i> sensibles a betalactámicos	Elección: ampicilina 12 gr c/día en intervalos de 4 -6 hrs x 14 días.* Alternativa: penicilina G 20-24 millones de UI/día iv (c/4 – 6 hrs) x 14 días.*	En pacientes graves o con riesgo mayor de EI (ej. prótesis valvular), considerar combinación con aminoglucósido (gentamicina 3 mg/kg/día en 1 dosis) o ceftriaxona (2 gr c/12 hr, sólo si agente es <i>E. faecalis</i>).
<i>Enterococcus spp.</i> resistentes a betalactámicos o contraindicación para su uso	Dosis de carga 20-30 mg/kg por 1 vez Vancomicina 15-20 mg/kg/dosis en 2 dosis x 14 días.*	Ajustar dosis de vancomicina para niveles valle de 10-20 µg/ml.
<i>Enterococcus spp.</i> resistentes a vancomicina	Elección: daptomicina 10-12 mg/kg/día iv x 14 días.* Alternativa: linezolid 600 mg c/12 hr iv x 14 días (cambio a tratamiento oral según evolución).*	Daptomicina: bactericida. Considerar terapia combinada con gentamicina (si no hay resistencia de alto nivel) o ampicilina (18-30 g/día, si CIM ≤64 µg/ml). Linezolid: Bacteriostático. Datos de eficacia limitados. Riesgo de mielosupresión. Excelente biodisponibilidad oral.

* En algunos casos de ITS-CVC el tratamiento puede ser acortado a 7 días después de la remoción del CVC.

Infeción del tracto urinario

Tabla N°4. Tratamiento de infecciones urinarias por <i>Enterococcus spp</i>¹		
Agente	Esquema	Comentarios
<i>Enterococcus spp.</i> sensibles a betalactámicos	<p>Pielonefritis aguda: Ampicilina 2-3 gr c/6 hr iv x 7-14 días. Cambio a tratamiento oral con amoxicilina 1 gr c/12 hr vo, según evolución.</p> <p>Cistitis aguda: Amoxicilina 1 gr c/12 hr vo x 7 días, ó Nitrofurantoína 100 mg c/8 hr vo x 5 días</p>	Nitrofurantoína: uso no recomendado si clearance de creatinina <50 ml/min. Sólo para cistitis
<i>Enterococcus spp.</i> resistentes a betalactámicos o contraindicación para su uso	<p>Pielonefritis aguda: Dosis de carga 20-30 mg/kg por 1 vez Vancomicina 15-20 mg/kg/dosis en 2 dosis x 14 días</p> <p>Cistitis aguda: <u>Elección:</u> Nitrofurantoína 100 mg c/8hr vo x 5 días.</p>	
<i>Enterococcus spp.</i> resistentes a vancomicina	<p>Pielonefritis aguda: Linezolid 600 mg c/12 hr iv/vo x 7-14 días, ó Daptomicina 8-12 mg/kg/día iv x 7-14 días, ó Ampicilina 18-30 gr/día iv ± gentamicina 3 mg/kg/día iv x 7-14 días**</p> <p>Cistitis aguda: <u>Elección:</u> nitrofurantoína 100 mg c/6 hr vo x 5 días. <u>Alternativas:</u> linezolid, daptomicina o ampicilina ± gentamicina en dosis señaladas para pielonefritis aguda, por 3-5 días.</p>	<p>Daptomicina: considerar uso asociado a otro agente activo.</p> <p>Linezolid: permite cambio a tratamiento oral, según evolución del paciente.</p> <p>Ampicilina ± gentamicina: sólo si CIM ampicilina ≤64 µg/ml y ausencia de HLR a gentamicina.</p>

**Situación excepcional, sólo si CIM de ampicilina ≤ 64mcg/L

Otras infecciones (piel y partes blandas, intraabdominales)

Tabla N°6. Tratamiento de otras infecciones por <i>Enterococcus spp</i>¹		
Agente	Esquema	Comentarios
<i>Enterococcus spp.</i> sensibles a betalactámicos	<u>Elección:</u> ampicilina 2-3 gr c/6 hr iv x 5-7 días	Ampicilina o penicilina: según evolución, realizar cambio a terapia oral con

	Alternativa: penicilina G 20-24 millones de UI/día iv cada 4-6 hr x 5-7 días	amoxicilina 1 gr c/12 hr.
<i>Enterococcus spp.</i> resistentes a betalactámicos o contraindicación para su uso	Dosis de carga 20-30 mg/kg por 1 vez Vancomicina 15-20 mg/kg/dosis en 2 dosis x 14 días	Puede ser necesario prolongar el tratamiento antibiótico en caso de infecciones intraabdominales de difícil control del foco o en infecciones de piel y tejidos blandos con resolución incompleta.
<i>Enterococcus spp.</i> resistentes a vancomicina	Linezolid 600 mg c/12 hr iv/vo x 5-7 días, O Tigeciclina 100 mg iv (carga), luego 50 mg c/12 hr iv x 5-7 días o (de preferencia si foco abdominal) Daptomicina 8-12 mg/kg/día iv	En toda infección enterocócica grave (<i>E faecalis</i>) considerar terapia combinada

Monitorización

La monitorización de las infecciones por *Enterococcus spp.* Debe ser al menos clínica (resolución de síntomas y signos de la infección). Además, dependiendo de la infección específica puede ser necesario realizar control microbiológico (ej. hemocultivos de control en caso de EI o bacteriemia) o de imágenes (infecciones intraabdominales).

Medidas de control

Para disminuir el riesgo de infecciones por *Enterococcus spp.* debe realizarse un uso racional de los antibacterianos, dado que el uso de antibióticos de amplio espectro (sin actividad anti enterococo) permite el predominio de este agente, en desmedro de otros componentes de la microbiota intestinal, como bacilos gramnegativos y anaerobios.

Respecto a la prevención de infecciones por ERV, se ha recomendado: a) uso racional de antibióticos, especialmente vancomicina y cefalosporinas de tercera generación; b) precauciones estándar, asociadas a precauciones de contacto (para mayor detalle revisar “actualización de norma de precauciones adicionales basadas en la transmisión” de nuestro hospital); c) adecuada limpieza y desinfección del ambiente.

1.e.-Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*

Definición

Bacilo gram negativo no fermentador, ubicuo, aerobio obligado. Coloniza frecuentemente a individuos sanos. Mayor presencia en reservorios húmedos (colonización frecuente de desinfectantes, jabones, colirios, sistemas de ventilación). Se describen casi 200 especies. Se caracteriza por su gran virulencia y resistencia intrínseca a varias familias de antimicrobianos (Tabla N°1), además de emergencia creciente de resistencia por distintos mecanismos adquiridos.

TABLA N°1: Resistencia natural de <i>Pseudomonas spp</i> a antimicrobianos
Ampicilina
Amoxicilina
Amoxicilina/ácido clavulánico
Cefalosporinas de 1ª generación
Cefalosporinas de 2ª generación
Cefalosporinas de 3ª generación excepto ceftazidima y cefoperazona
Ertapenem
Tigeciclina
Cotrimoxazol
Cloranfenicol
Tetraciclina - Tigeciclina

TABLA N°2: Algunas definiciones de relevancia (válidas para <i>Pseudomonas spp</i>)	
MDR: multiresistente	Resistencia adquirida a al menos un agente en tres o más categorías de antibióticos
XDR: extensivamente resistente	Resistencia a al menos 1 agente en todas menos 2 o menos categorías de antibióticos
PDR: panresistente	Resistencia a todos los agentes en todas las categorías de antibióticos

Manifestaciones clínicas

En individuos sanos es frecuentemente colonizador. Causante de infección respiratoria en pacientes con patología de base (fibrosis quística, bronquiectasias, EPOC). En el ambiente nosocomial es uno de los principales patógenos, especialmente en inmunosuprimidos produciendo varios cuadros clínicos tales como bacteremia, neumonía, infección tracto urinario, etc.

Epidemiología

Según datos de la red latinoamericana de vigilancia (SENTRY) de 2008-2010 el 7.5% de las infecciones del tracto sanguíneo, el 13,8% de las infecciones de sitio quirúrgico y el

31,2% de las neumonías en ambientes nosocomiales son secundarias a *Pseudomonas spp.* La resistencia es creciente en casi todos los países. Se describe en la siguiente tabla la sensibilidad de las cepas de *P. aeruginosa* del Hospital San Borja Arriarán (HCSBA) en unidades de paciente crítico (UPC) y medicina del año 2015

Año 2015 HCSBA	N° Cepas	Colitrimoxazol	Ciprofloxacino	Gentamicina	Amikacina	Cefalotina	Cefotaxima o ceftriaxona	Ceftazidima	Cefepime	Subbactam Ampicilina	Piperacilina tazobactam	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Colistin
<i>P. aeruginosa</i> medicina	11		77	100	100			89	78		80		90	90	100
<i>P. aeruginosa</i> UPC	21		74	84	100			58	65		47		42	56	100

Son factores de riesgo para la infección por *Pseudomonas*:

TABLA N°3: Factores de riesgo para infección por *Pseudomonas spp.*

- Paciente en UCI
- Antecedentes de *Pseudomonas spp.* en cultivos recientes
- Hospitalización reciente
- Hemodialisis
- Paciente institucionalizado
- Uso previo de antimicrobianos
- Quimioterapia reciente
- Inmunosupresión (Trasplante de médula ósea, neoplasia hematológica)
- Uso de cateter venoso central o urinario
- Colangiografía endoscópica retrógrada

Métodos diagnósticos

Corresponden a los métodos microbiológicos clásicos y automatizados. En el último tiempo cobra importancia el uso de métodos moleculares para estudio de resistencia. En *Pseudomonas spp.* es especialmente relevante el esfuerzo por obtener muestras para estudio de susceptibilidad. La resistencia se puede sospechar por fracaso al tratamiento. Los patrones de resistencia orientan sobre los mecanismos subyacentes. Es especialmente importante la sospecha y reconocimiento de patrones sugerentes de la existencia de carbapenemasas. Lo más frecuente es la presencia de combinación de mecanismos de resistencia. La demostración bioquímica de actividad carbapenemasa es el “gold standard” pero es laborioso y poco aplicable. Generalmente es preferible estudios fenotípicos seriados seguidos de comprobación molecular.

Tratamiento

Existen controversias sobre el uso de monoterapia vs terapia combinada en *Pseudomonas spp.* Se ha planteado el uso de terapia combinada, donde betalactámicos más aminoglucósidos estaría justificada por algunas de estas razones: a) aumentar la cobertura

en forma empírica con dos agentes antimicrobianos con diferente espectro de actividad; b) sinergia entre dos o más antibióticos; c) disminuir la emergencia de resistencia durante la terapia antibiótica. Las desventajas de la terapia combinada serían el aumento de los costos, la toxicidad y potenciales interacciones. Sin embargo, los estudios que apoyan el tratamiento combinado tienen limitaciones metodológicas. En la revisión Cochrane de 2014 que evaluó el efecto de terapia combinada en sepsis por *Pseudomonas spp.* Se encontraban estudios pobremente representativos lo que no permitió extraer conclusiones.

Varios estudios no han demostrado superioridad en tratamiento combinado vs monoterapia con respecto a mortalidad. El efecto del tratamiento combinado en disminuir la emergencia de resistencia se ha demostrado hasta el momento sólo en modelos animales. La principal medida para disminuir la resistencia bacteriana es administrar dosis adecuadas de antibióticos, en una correcta frecuencia y un tiempo adecuado.

Existen distintos escenarios en el tratamiento de infecciones producidas por *P aeruginosa* :

- 1) Tratamiento de infección por *P aeruginosa* con sensibilidad habitual
- 2) Tratamiento de infección por *P aeruginosa* con alta sospecha de agentes XDR
- 3) Tratamiento de infección confirmada por *P aeruginosa XDR*

Tratamiento de infección por *Pseudomonas* con sensibilidad habitual

Cuando se conoce la sensibilidad de la infección por *P. aeruginosa* se prefiere y sugiere realizar **monoterapia**, con el antimicrobiano que tenga la mejor acción antipseudomona; en dosis máxima y optimizando los conceptos PK/PD:

- Dosis máxima del antibiótico con mejor acción antipseudomona
- En infusión prolongada en el caso de piperacilina/tazobactam, carbapenémicos. Menos evidencia con cefepime.

Los antimicrobianos con buena acción antipseudomona se describen en orden de preferencia en la Tabla N°4.

Tabla N°4. Antimicrobianos en el tratamiento de *Pseudomonas*

Antibiótico	Dosis sugerida	Comentarios
Cefepime	1 - 2 gr iv cada 8 - 12 horas	
Ceftazidima	2 gr iv cada 8 horas	
Imipenem	500 mg cada 6 horas iv	Dosis en infusión prolongada en 3 horas
Meropenem	1 gr cada 8 horas iv	Dosis en infusión prolongada en 4 horas Dosis de 2 gr ev cada 8 horas se sugieren en bacterias MDR
Piperacilina /tazobactam	4,5 gr iv cada 6 horas o 4,5 gr iv cada 8 horas en	

	infusion prolongada	
Amikacina	15 mg/kg dia iv	Se sugiere de preferencia en infección de tracto urinario
Gentamicina	2-3 mg/kg/ día iv	Se sugiere en infección tracto urinario
Ciprofloxacino	400 mg cada 8 horas iv	Considerar como última opción el uso de quinolonas Es una opción aceptable en ITU no complicada

Consideraciones de tratamiento según el tipo de infección producida por *P.aeruginosa*.

Bacteremia

Corresponde a la infección más seria causada por *P. aeruginosa*, con una tasa de mortalidad que puede ir de un 12 a 60%. Los factores asociados a mayor mortalidad corresponden a mayor edad, alto score APACHE II; sepsis; bacteremia polimicrobiana; inapropiada terapia antibiótica inicial y presencia de *P. aeruginosa* MDR / XDR.

Como se ha discutido, es controversial la terapia combinada v/s monoterapia en este escenario; pero la gran mayoría y los más recientes estudios no muestran mayor sobrevida en el uso de terapia combinada; sin embargo en opinión de una variedad de expertos existe una fuerte recomendación de uso de terapia combinada en pacientes sépticos hospitalizados.

Endocarditis

Es poco frecuente como etiología de endocarditis. Un factor de riesgo importante es el uso de drogas endovenosas y se asocia a alto grado de complicaciones y mortalidad (36-60%). Respecto a su terapia también se sugiere por algunos expertos terapia combinada, pero en resultados respecto a monoterapia no hay mayor sobrevida a las 6 semanas de tratamiento.

Neutropenia febril:

En la guía de neutropenia febril IDSA 2010 se recomienda que en pacientes neutropenicos febriles de alto riesgo se debe iniciar monoterapia empírica con adecuada cobertura para *Pseudomonas* con betalactámicos tales como cefepime, carbapenemicos o tazonam. Se puede agregar amikacina en sospecha de resistencia bacteriana.

En sepsis por *Pseudomonas* en pacientes con neutropenia febril se tiende a utilizar terapia combinada.

En neumonía nosocomial por *Pseudomonas* guía reciente IDSA/ATS plantea terapia combinada

Tratamiento de infección por *Pseudomonas* con alta sospecha de microorganismos MDR, XDR

Dentro de las indicaciones de terapia empírica combinada, con estudios no concluyentes pero con una fuerte opinión de expertos se encuentra pacientes con shock séptico, con factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* (tabla N°3) y altas tasas de resistencia (20%). También se ha sugerido en NAVM y otras infecciones como endocarditis. Independiente de la situación clínica se debe deescalar a monoterapia una vez conocida tanto la sensibilidad, como la CIM, considerando dosis, sitio de infección, PK/PD; duración de terapia, etc; optimizando así el tratamiento en infecciones con alta mortalidad y difíciles de tratar.

Como esquema sugerido aparece como primera opción un betalactámico antipseudomónico en las dosis descritas previamente más aminoglucosidos. En caso de bacteremia no se recomienda uso de ciprofloxacino; el uso de terapia combinada con quinolonas se puede considerar en infección foco urinario y en neumonía. En el caso de contar con un antibiótico antipseudomónico potente de primera línea se puede utilizar monoterapia en dosis máximas.

Tratamiento de Infección confirmada por *Pseudomonas* XDR

Se sugiere como tratamiento colistin (Polimixina E) siempre asociado a uno o dos antibióticos. Las combinaciones más frecuentes son según susceptibilidad siendo posible asociar carbapenémicos cuando estos se informan con sensibilidad intermedia. Se prefiere imipenem más colistin según los últimos estudios. El uso de meropenem es también una alternativa en dosis máximas de 2 gr iv cada 8 horas, optimizando PK/PD por lo que se sugiere indicar en infusión prolongada. Otras combinaciones descritas son colistin más ceftazidima o rifampicina. El uso de polimixina E se asocia a nefrotoxicidad y neurotoxicidad por lo que requiere indicación y monitorización por el equipo de infectología. Hay opciones de disminución de nefrotoxicidad como el uso de ácido ascórbico junto a medidas habituales nefroprotectoras.

Otras medidas terapéuticas:

- Retiro de CVC y otros dispositivos invasivos.

Monitorización:

- La realización de hemocultivos de control no es algo de rutina sugerido en la literatura, pero se sugiere realizar en contexto de un tratamiento de *Pseudomonas* XDR y en falla clínica a las 72 horas.

Medidas de control:

- Aislamiento de contacto en caso de cepas resistentes.
- Manejo según unidad de IAAS de acuerdo a sospecha de mecanismo de resistencia y aparición de brotes.

1.f.-Infecciones por *Staphylococcus aureus*

Introducción

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) es un agente patogénico **ubícuo** que forma parte de la **microbiota normal**. Los seres **humanos** son un reservorio natural de *S. aureus*. Entre el 30 y el 50% de los adultos sanos están colonizados, y en el 10 a 20% de ellos se mantiene esta colonización persistentemente. Tiene colonización selectiva de **narinas** (20-40% en adultos), pliegues intertriginosos, **perineo**, **axilas** y **vagina**; no obstante, las personas colonizadas tienen un riesgo mayor de sufrir infecciones.

S. aureus es uno de los agentes infecciosos más frecuentemente aislado desde infecciones nosocomiales y de la comunidad, ocupando un lugar preponderante dentro de los agentes causales de infecciones de piel y partes blandas, bacteremias, osteomielitis y endocarditis. Una de sus principales características es su capacidad para adquirir resistencia a ciertos antimicrobianos, lo que se vio precozmente con la penicilina y ampicilina.

El término *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) se refiere a la resistencia que abarca todos los antibióticos betalactámicos (cloxacilina, penicilina, meticilina carbapenémicos, y hasta hace poco todos las cefalosporinas).

Dicha resistencia se encuentra codificada por el gen *mecA* presente en el cromosoma y suele ser heterogénea, es decir en un mismo cultivo puro es posible detectar cepas resistentes y sensibles a la meticilina, motivo por el cual su pesquisa debe realizarse con cefoxitin, que induce la expresión del gen *mecA*.

Según su patrón de resistencia las cepas se clasifican en:

- SAMS: sensible a oxacilina por difusión en disco (halo mayor a 13 mm) y CIM ≤ 2 ug/ml. Traduce sensibilidad a cefalosporinas (1^a **generación = 2^a > 3^a generación**)
- SAMR: resistente a oxacilina por difusión en disco y CIM mayor a 2 ug/ml. Presenta resistencia a todos los betalactámicos, aunque han aparecido nuevas cefalosporinas activas
- VISA: *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina. CIM entre 4– ug/ ml.
- VRSA: *S. aureus* resistente a la vancomicina, no existente en Chile. Ocurrencia excepcional.
- SAMR-AC: *S. aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad. Produce generalmente infección de piel y partes blandas, pero también fascitis y neumonía necrotizante (en niños). Grupos de riesgo serían personas en contacto directo de piel con piel, es por ello que se ve en prisioneros, militares, guarderías y en deportes de contacto. Tiene un patrón de resistencia diferente al SAMR hospitalario, destacando sensibilidad a cotrimoxazol y minociclina. Esta cepa es de frecuente ocurrencia en EEUU siendo menos frecuente en Chile.

Epidemiología

En Chile según el último estudio nacional de prevalencia de resistencia antimicrobiana realizado el 2012, el 55% de las infecciones asociadas a la atención de salud por *S. aureus* en hospitales nacionales de alta complejidad, correspondieron a cepas de SAMR y el 100% fue sensible a vancomicina, antimicrobiano de elección para el tratamiento de infecciones

severas causadas por este agente infeccioso. Además destaca la alta sensibilidad a rifampicina y cotrimoxazol. (2)

Antibióticos antiestafilocócicos

Cloxacilina

Antibiótico más usado en Chile para las infecciones por SAMS y es el antibiótico estándar. Requiere una dosificación máxima para infecciones diseminadas o profundas (8-12 grs en 24 horas), dosificado cada 4-6 horas, lo que aumenta el riesgo de flebitis. La biodisponibilidad oral de cloxacilina es del 50-75% siendo en general la dosis de 2 gr diarios insuficiente. No es necesario modificar la dosis en caso de insuficiencia renal o hepática, salvo si coexisten ambas, ni tampoco requiere ajuste de dosis durante diálisis.

Cefazolina

Cefalosporina de 1era generación con igual potencia y efectividad que cloxacilina. Tiene la desventaja de poca penetración a sistema nervioso central. Dosis máxima: 9 gr/día. Requiere ajustes en falla renal, lo que puede facilitar una dosificación más espaciada en este caso. Puede utilizarse en infección de piel y partes blandas, bacteremia y endocarditis, salvo se sospeche compromiso de SNC. Tiene la ventaja sobre cloxacilina de su excelente actividad contra *Streptococcus pyogenes* (útil en infecciones cutáneas).

Cefuroximo

Cefalosporina de 2da generación oral e inyectable. Igualmente efectiva que cefazolina y cloxacilina para gram positivos y amplía cobertura para gram negativos. Atraviesa la barrera hematoencefálica. Tiene la desventaja de su costo.

Clindamicina

Opción terapéutica en infecciones por *S. aureus* de piel y partes blandas, sobretudo en casos de SAMR-AC. Menor potencia anti gram positivos que penicilinas. Resistencia a eritromicina predice resistencia inducible a clindamicina, motivo por el cual se debe realizar D-test para evaluar susceptibilidad a clindamicina. Excelente biodisponibilidad oral. No recomendada para infecciones estafilocócicas graves como bacteremia o endocarditis.

Fluorquinolonas

El 80% de cepas de SAMS son sensibles a levofloxacin y moxifloxacin. Sin embargo, sólo el 20% de cepas de SARM son sensibles a ambas fluorquinolonas. Moxifloxacin es de 4 a 8 veces más activo que levofloxacin y éste es 4 veces más activo que ciprofloxacino. No se recomienda el empleo de una quinolona en monoterapia para

tratamiento de la infección estafilocócica, especialmente cuando la carga bacteriana es elevada o se trata de una cepa de SARM. En ambas situaciones, la posibilidad de selección de mutantes resistentes intratratamiento es alta. No se recomienda uso de ciprofloxacino.

Doxiciclina

Alternativa para infecciones de piel y partes blandas, en especial SAMR-AC. Generalmente utilizada por periodos prolongados como terapia supresiva en infecciones protésicas, en ocasiones en combinación con rifampicina. No recomendado para bacteremia ni endocarditis.

Vancomicina

Antibiótico bactericida, se considera de elección en infecciones por SAMR y en aquellos pacientes con SAMS que presentan alergia severa a betalactámicos. En caso de SAMS se debe siempre preferir betalactámicos por la demostrada superioridad de éstos.

El mejor parámetro farmacodinámico (PK/PD) que predice éxito terapéutico para vancomicina es el área bajo la curva AUC /CIM > 400. Para lograr este objetivo es ideal el monitoreo de niveles plasmáticos y la medición de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Los niveles plasmáticos utilizados son los niveles valle en estado de equilibrio (steady-state). Su medición se realiza posterior a la cuarta dosis del antibiótico. Su medición está especialmente avalada en pacientes críticos, bacteremias, obesos mórbidos, insuficiencia renal y en paciente con cambios frecuentes de volemia o función renal. Sólo deberían repetirse niveles plasmáticos si se efectúan cambios en las dosis, ocurren cambios en la función renal o en presencia de falla terapéutica.

Objetivos niveles plasmáticos valle

- Infecciones leves: 10 ug/ml (con niveles menores, mayor riesgo resistencia)
- Infecciones severas: 15–20 ug/ml

CIM (Concentración inhibitoria mínima)

Con respecto a la CIM, existe relación entre ésta y la probabilidad de éxito terapéutico, siendo alta con $CIM < 1$ ug/ml y razonable para $CIM \leq 2$ ug/ml. Se recomienda el uso de vancomicina en pacientes con $CIM < 2$ ug/ml evaluando su continuidad o cambio según la respuesta clínica (con CIM 1,5 utilizar vancomicina, con CIM de 2 cambiar de antimicrobiano para evitar fracaso terapéutico).

Se deben realizar cambios en la terapia en las siguientes situaciones:

- Bacteremia persistente luego de 7 días de terapia antibiótica adecuada con vancomicina.
- Deterioro clínico pese a debridamiento o desfocación.

Dosis:

- Dosis de carga: 20 – 30 mg / kg (peso real), con un máximo de 2 gr por una vez a todo paciente que inicia vancomicina.

Dosis estándar: 15 - 20 mg/ kg/dosis (peso real) cada 12 hrs. En casos severos y con medición de niveles se puede dar cada 8 horas esa dosis.

Efectos adversos de vancomicina:

- Hipersensibilidad, ototoxicidad, nefrotoxicidad, neutropenia y reacciones relacionadas con la infusión (síndrome hombre rojo). Debe ser administrada en infusión de al menos 60 minutos de duración

Linezolid

Pertenece a la familia de las oxazolidinonas, disponible para su uso por vía oral o parenteral con igual biodisponibilidad. Útil en infecciones por SAMS, SAMR y enterococo resistente a vancomicina (ERV). No requiere ajuste por falla renal o hepática. No ofrece ninguna ventaja antimicrobiana sobre betalactámicos en SAMS. No está aprobado su uso para bacteremia. Efectos adversos incluye: trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuritis óptica y neuropatía periférica irreversible. Efectos adversos son más comunes en pacientes con uso del fármaco por más de 3 semanas. Debido a que es un inhibidor de la monoamino oxidasa (MAO – I), no debiera ser utilizado con otros inhibidores de la MAO y debe ser utilizado con cautela con drogas serotoninérgicas, dado el riesgo de síndrome serotoninérgico. De muy alto costo por lo que rara vez es de primera línea.

Daptomicina

Antibiótico lipopéptido aprobado por la FDA para bacteremia por SAMS y SAMR, endocarditis y para infecciones complicadas de la piel secundarias a SAMS, SAMR y enterococo resistente a vancomicina. Ha demostrado ser superior a vancomicina en bacteremia y endocarditis por SAMR. Se inactiva con el surfactante pulmonar por lo que no está indicado su uso en neumonía.

Dosis:

- 4 mg / kg/día para infecciones de piel y partes blandas
- 6 mg/kg/día para bacteremia o endocarditis. Algunos expertos recomiendan dosis mayores: 8–12 mg/kg/día.

Se requieren ajustes con clearance de creatinina < 30 ml / min.

El efecto adverso más frecuente es la rabdomiolisis por lo que se recomienda control de creatina fosfoquinas (CK) semanal. Se han descrito emergencia de resistencia durante la terapia, sobretodo en pacientes que han recibido vancomicina previamente, por lo que se sugiere monitorizar hemocultivos durante la terapia.

Rifampicina

Excelente agente bactericida contra *S. aureus*, pero nunca debe usarse como monoterapia dado la rápida aparición de resistencia. Rifampicina tiene una excelente biodisponibilidad oral, penetración a tejidos y actividad en biofilms. Puede ser usado en combinación con fluorquinolonas, cotrimoxazol, clindamicina o doxiciclina para infecciones óseas o articulares que requieren terapia supresiva por periodos de tiempo prolongado. Estudios han demostrado la eficacia de rifampicina en la erradicación bacteriana en biofilms de

dispositivos protésicos. También se ha usado en terapias combinadas para endocarditis de válvula protésica.

Cotrimoxazol (TMP/SMX)

Alternativa adecuada para infección de piel y partes blandas secundarias a *S. aureus*, particularmente, pero no exclusivo, en presencia de SAMR-AC. No recomendado para infecciones graves como bacteremia y endocarditis, dado su menor potencia antiestafilocócica que betalactámicos. Estudios recientes han demostrado inferioridad a vancomicina en infecciones graves por SAMR hospitalario.

Tigeciclina

Antibiótico bacteriostático. Activo contra SAMS y SAMR, también VRE, anaerobios y bacilos gram negativos, excepto *Pseudomonas aeruginosa*. Aprobada para tratamiento de infecciones de piel y partes blandas. **No se recomienda su uso en bacteremia dado que alcanza bajos niveles plasmáticos. No se dispone de formulación oral.**

¿Cuándo utilizar antibióticos asociados?

Existen pocas entidades clínicas en las cuales está recomendado el uso de antibióticos asociados para infecciones estafilocócicas:

- Endocarditis en válvula protésica: en casos de SAMS se recomienda cloxacilina y rifampicina asociado a gentamicina los primeros 14 días. En caso de infección por SAMR la asociación de vancomicina con gentamicina y rifampicina es una alternativa a la daptomicina (5).
- Infección de material protésico osteoarticular: la asociación de levofloxacino con rifampicina es la combinación más recomendada en el tratamiento de la infección por SAMS (fase de mantención oral). También es una alternativa el uso de cotrimoxazol con rifampicina. La fuerza de esta recomendación es débil.(6)
- Osteomielitis: Rifampicina ha sido ampliamente utilizada para osteomielitis estafilocócica en combinación con otros antibióticos como fluoroquinolonas, vancomicina, minociclina, cotrimoxazol. (7)

Tabla tratamiento según localización infección (8)

Localización	Tratamiento		Comentarios
	SAMS	SAMR	
Infección piel y partes blandas Infección leve (terapia oral)	Cloxacilina (1)* Cefadroxilo(1) Clindamicina (2) Doxiciclina (3)	Cotrimoxazol (1) Clindamicina(2) Doxiciclina (2) Linezolid (3)	-El drenaje de un forúnculo o absceso cutáneo puede bastar si no hay celulitis, flebitis, fiebre, comorbilidad o dispositivo o material protésico endovascular.

Infección moderada grave	Cloxacilina (1) Cefazolina (1)	Vancomicina(1) Daptomicina (2) Linezolid (2) Tigeciclina (3) Cotrimoxazol (3)	-Considerar uso de tigeciclina a dosis altas en casos de infección polimicrobina de gravedad moderada, con participación de SAMR
Osteomielitis aguda y artritis	Cloxacilina (1) Cefazolina (1) Clindamicina (2)	Vancomicina (1) Daptomicina(2) Linezolid (2)	-En caso de infección por SAMS el tratamiento en la fase aguda con cloxacilina ev puede seguirse, por vía oral, con monoterapia con cefadroxilo, clindamicina o cotrimoxazol. -En caso de SAMR, después de la fase aguda por vía endovenosa, puede seguirse por vía oral con cotrimoxazol/ rifampicina.
Infección material protésico osteoarticular	Cloxacilina o cefazolina ev y luego: Cefadroxilo + rifampicina Cotrimoxazol + rifampicina Levofloxacino + rifampicina Linezolid + rifampicina	Vancomicina + rifampicina Linezolid + rifampicina Cotrimoxazol o clindamicina + rifampicina	-El tratamiento antibiótico inicial de la infección de gravedad moderada o alta debe administrarse por vía endovenosa un mínimo de 2 semanas.
Bacteremia primaria o asociada a infección de catéter venoso central (CVC)	Cloxacilina (1) Cefazolina (1)	Vancomicina (1) Daptomicina (2)	La duración estándar de cuadro no complicado es de 14 días Realizar siempre hemocultivo de de control a las 48-72 hrs.
Localización	Tratamiento		Comentarios
	SAMS	SAMR	
Endocarditis	Cloxacilina (1)	Vancomicina (1)	Alternativas a primera línea son

válvula nativa	Cefazolina(1)	Daptomicina (2)	excepcional salvo alergia severa a betalactámicos.
Endocarditis válvula protésica	Cloxacilina + gentamicina + rifampicina (1) Cefazolina + gentamicina + rifampicina (1)	Vancomicina + gentamicina + rifampicina (1) Daptomicina + rifampicina+ gentamicina (2)	-En caso de SAMR , debe utilizarse vancomicina sólo si la CIM es <2 ug/mL -El uso de gentamicina es sólo por 14 días.
Neumonía	Cloxacilina (1) Cefazolina (1)	Vancomicina (1) Linezolid (2)	-Si la infección por SAMR cursa con bacteremia considerar la asociación de daptomicina en caso de uso de linezolid
Infección SNC: Meningitis, absceso cerebral o epidural, empiema subdural, trombosis séptica de los senos venosos	Cloxacilina (1)	Vancomicina (1) Linezolid (2)	-En caso de infección por SAMR con bacteremia, considerar la asociación de linezolid con daptomicina. -Vancomicina puede administrarse por via intratecal
Endoftalmitis	Cloxacilina sistémica +antiestafilocócico intravítrea (1) Linezolid (2)	Vancomicina sistémica + intravítrea (1) Linezolid (2)	Los betalactámicos no son de elección en administración intravítrea (vancomicina, de mayor estabilidad) -Encasos de compromiso visual es necesaria una vitrectomía precoz

- (1)*(prioridad de selección)

Tabla tratamiento SAMR - AC

	Tratamiento
SAMR-AC	- Cotrimoxazol (agente ideal para terapia oral) - Clindamicina (dentro de los antibióticos de elección) - Doxiciclina - Linezolid

Tabla dosificación antibiótica

Antibiótico	Dosis vía oral	Dosis parenteral
Cloxacilina	500 mg-1 gr c / 6 hrs	2-3 gr c / 4- 6 horas Dosis máxima: 12 gr/día
Cefazolina	-	1-2 gr c / 6-8 hrs Dosis máxima:9 gr/día
Cefadroxiilo	500 mg c/ 8 hrs o 1 g c / 12 hrs	
Clindamicina	300 – 450 mg c / 8 hrs	600-900 mg c / 8 hrs
Cotrimoxazol	5- 10 mg / kg /d trimetropin en 2-3 dosis	10 mg / kg / día de trimetropin , en 2 –3 dosis
Daptomicina		4-6 mg / kg / dia (hasta 10 mg / kg / dia)
Linezolid	600 mg c / 12 hrs	600 mg c / 12 hrs
Vancomicina	Ver trat. <i>C difficile</i>	Carga: 20-30 mg/kg iv por 1 vez 15 – 20 mg / kg c / 8 – 12 h
Cefuroximo	250 – 500 mg c / 8 hrs	
Doxiciclina	100 mg c / 12 hrs	100 mg c / 12 hrs

Bibliografía

1. Clinical and laboratory standards institute (CLSI) 2015
2. Departamento epidemiología Minsal 2012
3. Outcomes of ceftriaxone use compared to standard of therapy in methicillin susceptible staphylococcal aureus (MSSA) bloodstream infections. Patel UC¹, McKissic EL, Kasper D, Lentino JR, Pachucki CT, Lee T, Lopansri BK
4. Management of Patients with Infections Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) . 2011
5. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications A Scientific Statement for Health care Professionals From the American Heart Association Endorsed by the Infectious Diseases Society of America. 2015
6. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America December 2012
7. Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults .2015.
8. *Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus.* RevEspQuimioter 2013; 26 (Suppl. 1):1-84
9. Principles and practice of Infectious disease. Seventh edition. Mandell, Douglass and Bennett's
10. Up to date 2016

1.g.-Staphylococcus coagulasa negativo

Definición

Staphylococcus coagulasa negativo (SCN) representa uno de los principales patógenos en el ámbito hospitalario. Se ha convertido en un patógeno relevante especialmente en pacientes con dispositivos invasivos (catéteres venosos centrales (CVC), cateter de hemodiálisis, marcapaso, derivaciones ventriculares), con prótesis osteoarticulares y vasculares, y en pacientes inmunosuprimidos. Los SCN son un grupo heterogéneo que se compone de múltiples especies, existiendo 47 especies distintas hasta el año 2014. Dentro de ellos, los más relevantes para la especie humana son: *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus* y *S. lugdunensis*. Existen otras especies: *S. capitis*, *S. warneri*, *S. simulans*, *S. hominins*, *S. pettenkoferi*, etc.

Se caracterizan por su baja virulencia, por lo que tienden a producir infección subaguda y raramente se ven involucradas en infecciones severas. Además, dentro de sus características destaca la capacidad de formación de biofilms, lo que las hace menos susceptibles a tratamiento antibiótico exclusivo.

Epidemiología

SCN es parte de la microbiota normal de piel y mucosas, predominando en ambientes húmedos, como axilas, glúteos, ingle, ombligo, espacio antecubital y poplíteo, conjuntiva. La especie más frecuentemente aislada es *S. epidermidis*. Ésta junto a *S. haemolyticus* y *S. saprophyticus* alcanzan el 80 % de los casos. *S. lugdunensis* es generalmente un patógeno oportunista que presenta mayor virulencia que el resto de las especies y se caracteriza por presentar sensibilidad a un gran número de antimicrobianos. SCN se reconoce principalmente asociado a infección nosocomial, con cepas de la propia flora (infección endógena) o provenientes del personal de salud (contaminación exógena).

Pueden ser causales de múltiples infecciones:

- Bacteremia asociado a CVC (40– 70 % de los casos).
- Peritonitis asociado a peritoneodialis (20–50 % de los casos).
- Infección de válvula ventrículo atrial o ventrículo peritoneal (33–64 % casos).
- Endocarditis infecciosa en válvula protésica (22-50 %) y en válvula nativa (1–3% de los casos).
- Infección de dispositivos protésicos (marcapaso, prótesis cadera, rodilla) (19–50% casos)
- Abscesos superficiales de piel y partes blandas (57 % casos)
- Infección oftalmológica post cirugía (> 70 % de los casos)
- Infección urinaria/ uretritis (2–5 % de los casos → *S. saprophyticus*).

Muy frecuentemente se encuentra como microorganismo contaminante de cultivos, es por ello que para diferenciar entre contaminación e infección verdadera, existen algunas claves clínico – microbiológicas para otorgar un rol patogénico: manifestaciones clínicas, sitio de obtención de cultivo, reiteración de aislamiento, entre otros.

Tratamiento

El 80 % de los SCN son resistentes a meticilina, además se caracterizan por ser heteroresistentes, es decir, pueden tener susceptibilidad antibiótica variable lo que explicaría en algunos casos el fracaso terapéutico con el uso de penicilinas antiestafilocócicas.

Según la SCLI (Clinical and Laboratory Standards Institute) se considera sensible a vancomicina el SCN con CIM \leq a 4 mg/lit, intermedio entre 8 y 16 mg/lit y resistente \geq a 32 mg / lit. Cabe destacar que los cortes para evaluar sensibilidad son distintos para *Staphylococcus aureus*.

El antibiótico de elección para el tratamiento empírico de infecciones por SCN es vancomicina. En el caso de que la cepa sea meticilino sensible, el antibiótico de elección es la cloxacilina o las cefalosporinas de 1era/2da generación. Idealmente con varios cultivos que ratifiquen esta sensibilidad.

Otros antibióticos con actividad frente a SCN son: daptomicina, linezolid, como también clindamicina y cotrimoxazol. Rifampicina tendría un efecto sinérgico utilizado en combinación con antibióticos que actúan en la pared bacteriana.

Además de la asociación con rifampicina, existen la posibilidad de asociar un betalactámico antiestafilocócico o un glicopéptido con aminoglucosidos, cotrimoxazol. Esto para casos graves basados en estudios pequeños y principalmente enfocados para *S. aureus*, por lo que la combinación de antibióticos debe ser discutido evaluando riesgos y beneficios de su uso.

Existen algunas consideraciones a tomar en cuenta para el tratamiento de infecciones por SCN:

- Sitio de la infección

En ITU asociada a *S. saprophyticus*, cotrimoxazol sería la primera alternativa. También de ser sensible se podría utilizar quinolonas. La duración de tratamiento sugerida es de 7 -14 días, dependiendo de compromiso de parénquima renal.

En casos de infecciones profundas por SCN el uso asociado de gentamicina y/o rifampicina junto a otras drogas de primera línea puede ser considerado. Gentamicina es bactericida contra SCN, pero su utilidad clínica es limitada dado el porcentaje de resistencia (60–70 % en algunos estudios). Más del 90% de los SCN son sensibles a rifampicina, sin embargo existe un rápido desarrollo de resistencia por lo que nunca debe ser usado como monoterapia.

- Presencia de cuerpo extraño (prótesis, catéteres, etc.)

El manejo de infecciones por SCN asociados a cuerpo extraño son un desafío terapéutico dado la formación de biofilms, lo que se traduce en una mala respuesta a la terapia antibiótica dado por la poca penetración del antibiótico y cambios en el metabolismo bacteriano. Todos los antibióticos a excepción de rifampicina aumentan su concentración inhibitoria mínima hasta 1000 veces, por lo que frecuentemente se requiere la remoción del cuerpo extraño para la resolución de la infección.

En infecciones de prótesis, como es el caso de la endocarditis de válvula protésica; el uso de cloxacilina o vancomicina asociado a rifampicina + gentamicina sería apropiado. Pero un elemento clave en el tratamiento de estas infecciones es el retiro del material protésico infectado.

Bibliografía

1. Coagulase-Negative Staphylococci. Karsten Becker, Christine Heilmann, Georg Peters. Institute of Medical Microbiology, University Hospital Münster, Münster, Germany cmr.asm.org octubre 2014 Principles and practice of Infectious disease. Seventh edition. Mandell, Douglass and Benett's
2. Up to date 2016
3. Raz R, Colodner R, Kunin CM.2005. Who are you—*Staphylococcus saprophyticus*?
4. Choi SH, Chung JW, Lee EJ, Kim TH, Lee MS, Kang JM, Song EH, JunJB, Kim MN, Kim YS, Woo JH, Choi SH.2010. Incidence, characteristics, and outcomes of *Staphylococcus lugdunensis* bacteremia. J. Clin.Microbiol. 48:3346–3349.
5. García-Vázquez E, Fernández-Rufete A, Hernández-Torres A, Canteras M, Ruiz J, Gómez J.2013. When is coagulase-negative *Staphylococcus* bacteraemia clinically significant? Scand. J. Infect. Dis. 45:664– 671.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).2013. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 23rd informationalsupplement. M100-S23. CLSI, Wayne, PA.
7. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of Americaa December 2012
8. Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults
9. Clinical practice guidelines for the diagnostic and management of catheter related infection: 2009 Update by the infectious disease society of America.

2.-Artritis séptica (AS) natural y protésica

Definición

Infección de la cavidad articular por microorganismos viables (bacterias, hongos, micobacterias).

Manifestaciones clínicas

Es una forma muy destructiva de artritis. Cuando son adquiridas en la comunidad y no son secundarias a traumas se acostumbra distinguir entre AS gonocócica (ASG) y no gonocócica (ASNG), también si se presenta en articulación natural o protésica

La ASNG se presenta habitualmente como monoartritis muy sensible: dolor, aumento de volumen, calor local. Destaca impotencia funcional. Muchos pacientes presentan fiebre. Menos habitualmente calofríos. La articulación más frecuentemente comprometida es la rodilla (50%). También es frecuente el compromiso de muñecas, tobillos y caderas. Mucho menos común es el compromiso de la sínfisis pubiana. Alrededor del 20% de los pacientes pueden presentar compromiso oligo o poliarticular (especialmente pacientes con factores de riesgo como artritis reumatoide u otras enfermedades del tejido conectivo y sepsis severa).

La AS protésica precoz (<1 meses post cirugía) se sospecha por dehiscencia de la herida o infección de sitio quirúrgico. Se presenta con salida de pus, eritema y edema en el sitio del implante, dolor articular, derrame y fiebre. La infección tardía (≥ 1 mes post cirugía) se sospechan en presencia de dolor articular sostenido con o sin aflojamiento de la prótesis. Fiebre y leucocitosis son poco frecuentes. Uno de los signos distintivos entre infección tardía y aflojamiento mecánico de la prótesis es la presencia de dolor persistente vs dolor a la movilización y carga respectivamente. Se puede presentar fístula en el sitio de inserción.

En cuanto a la ASG se puede presentar aislada, como artritis purulenta sin lesiones cutáneas, o como la triada tenosinovitis, dermatitis y poliartralgia, sin artritis purulenta propiamente, pero ambos síndromes pueden traslaparse. Generalmente en esta etapa los pacientes no presentan síntomas en mucosas en forma concomitante, aunque puede existir el antecedente. Las articulaciones más comúnmente comprometidas son rodillas, muñecas y tobillos. La infección es generalmente mono u oligoarticular, menos del 25% tiene el antecedente de uretritis o cervicitis.

Etiología

Varía según edad y localización geográfica. Habitualmente es monomicrobiana. Lo más frecuente en ASNG en adultos es *Staphylococcus aureus*. Otros microorganismos habituales son *Streptococcus* spp (2/3 son por estas 2 etiologías). Presencia de bacilos gram (-) son más frecuentes en caso de trauma, edades extremas, uso de drogas intravenosas o inmunosupresión.

Se observan infecciones polimicrobianas en trauma penetrante, extensión desde compromiso intestinal o diseminación hematogena en pacientes con sepsis de causa polimicrobiana. En casos específicos considerar *Brucella* spp (consumo de lácteos no pasteurizados). Se debe tener presente a *Neisseria gonorrhoeae* como etiología probable, especialmente en inmunocompetentes jóvenes.

En AS asociada a prótesis la distinción es según el tiempo de evolución. La infección temprana suele estar asociada a agentes de gran virulencia como *S. aureus*, bacilos gram negativos, infecciones polimicrobianas y anaerobios. En infecciones tardías hay que diferenciar entre mecanismo hematógeno y por inoculación durante la cirugía. En este último caso se trata de agentes mucho menos virulentos como *Propionibacterium sp*, *S. coagulasa-negativos*, y *Enterococcus*. En presencia de candidemia se puede presentar artritis séptica vía hematógena.

Epidemiología

La prevalencia de ASNG es muy variable en distintas series de pacientes con artritis (entre 8 y 30%). Se asocia a factores de riesgo conocidos:

- Artritis reumatoide: > factor de riesgo
- Diabetes mellitus
- Edad >80 años
- Alcoholismo
- Presencia de prótesis articular (0.5 al 2% de las prótesis presentan AS). Mayor con antecedente de infección de sitio quirúrgico.
- Cirugía articular reciente
- Infecciones cutáneas
- Uso de alcohol
- Uso de corticoides intraarticulares

La ASG puede ocurrir en pacientes de cualquier edad. Lo más frecuente es en <40 años, previamente sanos. La distribución hombre/mujer es variable. Antiguamente era más frecuente en mujeres, pero se ha tendido a igualar en países occidentales. En algunos estudios en pacientes jóvenes se ha demostrado *N. gonorrhoea* como etiología más frecuente.

Métodos diagnósticos

1. Punción articular
 - Cultivo: positivo en la mayoría de AS bacterianas, con menor rendimiento en AS gonocócica, microorganismos fastidiosos, mycobacterias y uso previo de antibióticos. En infección asociada a prótesis hay que solicitar cultivos anaerobios.
 - Tinción de Gram: sensibilidad de hasta 50%. Falsos positivos en artritis por cristales y otras inflamatorias (por precipitación de mucina).
 - Recuento celular: 15.000-100.000 cels/mm³, ≥ 75% polimorfonucleares (también presente en otras causas inflamatorias). ASG 10.000- 50.000 cels/mm³
 - Glucosa < 40 mg/dl en ASNG. ASG: no es de utilidad.
 - Cristales (-)
2. Hemocultivos: incluso en ausencia de fiebre. Siempre pedir previo al inicio de tratamiento antibiótico.
3. Exámenes generales: Leucocitosis, elevación de VHS, PCR (más comúnmente

elevada que VHS). En caso de AS asociada a prótesis la asociación de elevación de PCR y VHS parecen tener buena sensibilidad y especificidad.

4. Sospecha de ASG: enviar hisopados de uretra, cérvix, recto y faringe concomitantes a tejido sinovial para:
 - Exámenes de biología molecular (PCR) aún en proceso de validación pero cada vez de mayor utilidad
 - Cultivo en medio de Thayer-Martin no es necesario en líquido articular pero si en secreciones genitales
 - Tinción de Gram

5. Imagenología:
 - Radiografías: Inflamación tejido blando periarticular y erosión periarticular y osteoporosis; destrucción de cartilago es más tardío. Pedir de regla en sospecha de infección asociada a prótesis.
 - Tomografía (TAC) y resonancia (RM): derrame articular e inflamación de partes blandas. Especialmente útiles en compromiso de cadera y articulaciones sacroilíacas.
 - No se ha demostrado un rol claro de PET-CT o cintigrafía con leucocitos marcados en sospecha de infección asociada a prótesis.

6. Histología: de tejido sinovial. Especialmente útil en sospecha de AS asociada a prótesis.

Algunos elementos claves para el diagnóstico de ASG incluyen lesiones cutáneas características al examen físico, tenosinovitis de varios tendones en forma simultánea.

Diagnóstico diferencial

- Gota
- Pseudogota
- Artritis reumatoide
- Artritis viral
- Artritis reactiva.
- Enfermedad de Lyme

Patología	Apariencia	Leucocitos	PMN	Positividad de Tinción de Gram	Cultivo	Cristales
A. no gonocócica	Turbio	> 50.000	≥ 75%	Hasta 50%	> 85%	No
A. gonocócica	Turbio	10.000 – 50.000	≥ 75%	> 25%	25-50%	No
Gota	Turbio	3.000- 50.000	No	(-)	(-)	Si
Artritis Reactiva	Turbio	3.000- 50.000	> 70%	(-)	(-)	No

Tratamiento

- Drenaje articular. Se requiere artroscopía o artrotomía abierta en hombro, rodilla y cadera e infecciones asociadas a prótesis articular. En otras articulaciones se pueden realizar punción/aspiración articular diaria los primeros 3 a 5 días. Si el derrame articular y signología local no se resuelven y/o el cultivo persiste positivo o se evidencia pus muy espesa que impide el drenaje adecuado por esta técnica, se requiere manejo quirúrgico.
 - Tratamiento antibiótico:
 - Empírico inicial o con cultivos (-) no nosocomial y sin prótesis o cirugía:**
 - Paciente inmunocompetente: Cloxacilina 12 g/d ev más ciprofloxacino 1-1,5 g/d oral u 800mg/d ev ó cefazolina 6 g/d ev + ciprofloxacino
 - (si hay sospecha de gonococia incluir ceftriaxona en régimen)
 - Según tinción de Gram:**
 - Cocos Gram en racimo o cadenas (+): Cefazolina
 - En caso de alergia a betalactámicos clindamicina 2,7 g/d ev
Si epidemiología sugiere S aureus meticilina resistente considerar Vancomicina 20-30 mg/k dosis de carga luego 30mg/k/d en dos dosis y ajustar con niveles más ciprofloxacino
 - Cocos Gram negativos en diplos: Ceftriaxona 2 g/e ev
 - Bacilos G (-): Cefalosporina de 3ª generación:
Ceftriaxona 2 gr/día iv
Ceftazidima 1-2- gr c/8hrs ev (solo pseudomonas)
Cefepime 2 gr c/8hrs iv
- Considerar quinolonas, especialmente para tratamiento prolongado ambulatorio
Alergia a b-lactámicos: Ciprofloxacino 400 mg c/12 hrs iv o 1-1,5 g/d oral

Tratamiento empírico de AS en articulación con prótesis:

Vancomicina (en dosis descritas) más uno de los siguientes: piperacilina/tazabactam, inipenem o meropenem en dosis habituales hasta tener resultado de cultivo y sensibilidad
Si cultivo es negativo debe ser manejo de especialistas: infectólogos y traumatólogos

Con cultivos y sensibilidad conocidas:

Microorganismo	Tratamiento de primera línea	Alternativas	Duración
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino sensible	Cefazolina 6 grs/d iv	Cloxacilina 12gr/d iv em 4 dosis	Al menos 14 días iv Total: 4-6 semanas según respuesta Considerar cotrimoxazol prolongado como terapia oral de mantención
<i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente	Carga vancomicina 20 – 30 mg / kg (peso real), con un máximo de 2 gr Luego dosis estándar: 15-20 mg/ kg/dosis (peso real) c/12 hrs iv	Daptomicina 6 mg/kg/day iv Linezolid 600 mg c/12 hrs vo o iv Clindamicina 600 mg c/8 hrs iv (sólo con sensibilidad conocida)	
<i>Streptococcus</i> sensible a penicilina	Penicilina sódica 20-24 mill/día iv O ceftriaxona 2 g/d ev	Ampicilina 12 gr c/día Cefazolina 6gr/día	2 a 4 semanas según respuesta
Enterobacterias	Ceftriaxona 2 gr /día iv	Ciprofloxacino 400 mg c/12 h iv o 750 c/12 hrs vo ó Ertapenem 1 gr/día iv	4 semanas
<i>Pseudomonas, Enterobacter spp</i>	Según sensibilidad		4 semanas iv
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Ceftriaxona 2 gr c/24 hrs iv	Cefotaxima 1grc/8hrs Ciprofloxacino sólo si sensible Alergia b-lactámicos: desensibilizar	(considerar adición de azitromicina 1 gr vo x 1 vez (o doxiciclina 100 mg c/12 hrs vo x 7 días para eventual coinfección genital con clamídias) 7 días a 14 días
<i>Staphylococcus</i> en AS	Cefazolina o vancomicina segun		2-6 semana iv

asociada a prótesis retenida	susceptibilidad + Rifampicina 300 a 450 mg c/12 hrs Continuacion: rifampicina + ciprofloxacino o levofloxacino, cotrimoxazol, doxiciclina, cef 1 ^a generación	Continuacion: 3 a 6 meses. Considerar tto continuado
AS asociada a prótesis (removida)	Tratamiento según susceptibilidad	4-6 semanas iv continuación: 3 a 6 m

3. Movilización precoz de la articulación comprometida. Disminuye el riesgo de impotencia funcional definitiva y promueve la funcionalidad del cartílago articular.
4. Retiro de prótesis: se puede intentar retener la prótesis si no hay aflojamiento ni fistula y el agente identificado es susceptible a antibióticos orales sólo en infecciones tempranas. De lo contrario remover prótesis (según riesgo quirúrgico).

Monitorización

Realizar punción articular seriada. Se debe demostrar esterilidad del líquido sinovial y disminución de pleocitosis. En AS bacteriana de rodilla muchas veces se reproduce en derrame pleural requiriendo punciones diarias hasta por 10 días.

En ASG descartar VIH y otras ETS y tratar pareja sexual.

3.-Enfermedad por *Clostridium difficile*

Definición

Cuadro clínico caracterizado por deposiciones diarreicas asociadas a la presencia de *Clostridium difficile* (CD) toxigénico. La presentación clínica puede ir desde diarrea leve a megacolon toxico, con shock y muerte. Se define como caso aquel paciente con diarrea o megacolon tóxico que presente:

- Muestra deposición (+) a toxina A y/o B de *C difficile* por cualquier técnica de laboratorio o aislamiento de cepa productora de toxina detectado en deposición por cultivo u otro medio.
- Colitis pseudomembranosa por endoscopia, cirugía o histopatología.

Se define como recurrencia a la reaparición de los síntomas dentro de las 8 semanas de inicio de un episodio primario, probando que existió un periodo asintomático con o sin terapia.

Etiología

Clostridium difficile, bacilo gram positivo anaerobio, esporulado que es transmitido por vía fecal-oral. En colon se transforma en su forma funcional vegetativa produciendo toxinas (enterotoxina A y citotoxina B). Una minoría de los casos no produce toxinas y pueden colonizar el tubo digestivo sin ser patogénicas.

Epidemiología

Clostridium difficile ha presentado cambios en su incidencia y severidad. Se ha reportado un incremento que es 10 veces mayor en adultos de más de 65 años (periodo 2000-2003). La emergencia de cepas hipervirulentas (NAP1/BI/027) ha llevado a mayor severidad implicando incremento en los costos directos asociados, prolongación de estadía hospitalaria (3,6 días/cama) y una letalidad atribuible de 12,5 %. Es la causa más frecuente de diarrea infecciosa en pacientes hospitalizados. Su incidencia ha ido en aumento tanto en pacientes hospitalizados como en la comunidad:

- 2001: 4,5 / 1000 altas hospitalarias (adultos)
- 2010: 8,2 / 1000 altas hospitalarias

El aumento de la incidencia se relaciona con factores que alteran la flora normal del colon, permitiendo la adquisición, colonización y proliferación de *C difficile*.

El principal factor de riesgo es el uso de antimicrobianos, teniendo en consideración que cualquier antibiótico puede estar involucrado (Tabla 1). Se describe su aparición desde 4-9 días de iniciado hasta 8–10 semanas posteriores a su uso.

TABLA 1. ANTIBIÓTICOS RELACIONADOS A INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

MUY FRECUENTES	FRECUENTES	POCO FRECUENTES
Ampicilina	Quinolonas	Vancomicina
Amoxicilina	Macrólidos	Metronidazol
Cefalosporinas	Tetraciclinas	Aminoglucósidos
Clindamicina	Cloranfenicol	Rifampicina
	Trimetoprim	Teicoplanina

Diarrea x CD puede ocurrir sin ningún factor de riesgo conocido. (MMWR 2008;

Otros factores de riesgo:

Hospitalización reciente (últimos 3 meses), edad > 65 años (5 veces más frecuente que entre 45–65 años), múltiples comorbilidades, inmunosuprimidos, quimioterapia, corticoterapia, trasplante órganos, cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal, uso de inhibidores de bomba de protones, uso de antagonistas de histamina, uso de sonda nasogástrica y cirugía digestiva. Existen casos en pacientes no considerados de riesgo como embarazadas y casos de origen comunitario, que son aquellos pacientes que no tienen factores de riesgo ya mencionados y no han estado hospitalizados en las últimas 12 semanas o que estando hospitalizados desarrollan el cuadro antes de las 48 horas de su ingreso. Existe una elevada tasa de recurrencias, entre 15–30 %. De los pacientes que han tenido una recurrencia un 65% tendrán una segunda recurrencia y un 8% tendrán múltiples recurrencias.

Hay factores de riesgo independientes para la recurrencia de la infección por CD, destacando aquellos pacientes >65 años, comorbilidades y la exposición a antibióticos posterior al inicio de la diarrea.

Cuadro clínico

Puede manifestarse desde diarrea leve autolimitada a colitis severa con riesgo vital (colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, shock). Puede haber sangre oculta o mucosidad, siendo poco frecuente melena o hematoquezia. Además, puede haber fiebre, dolor abdominal y leucocitosis.

Diagnóstico

El laboratorio no distingue entre colonización e infección, es por ello que los test diagnósticos solo deben realizarse en pacientes sintomáticos.

Es así como se considera enfermedad por *Clostridium difficile* las siguientes situaciones:

1. Presencia de diarrea sin otra causa identificada (≥ 3 deposiciones líquidas en 24 horas) o radiografía con íleo u megacolon tóxico más test positivo en deposiciones para *Clostridium* o sus toxinas.
2. Colonoscopia o histología con colitis pseudomembranosa (visualización de pseudomembranas es patognomónico de enfermedad por CD pero se visualiza en solo 50-60 % de los casos)

Métodos diagnósticos para <i>Clostridium difficile</i>		
Método	Sensibilidad	Especificidad
Cultivo toxigénico	94 – 100 %	95 – 100 %
Test citotoxicidad	87 – 92 %	96 – 97 %
ELISA toxina A o A/B	50 – 96 %	75 – 100 %
ELISA GDH	60 – 90 %	85 – 95%

PCR	84 – 96 %	96 – 99%
Colonoscopia	50 – 60 %	95 – 100 %

* Considerar que uso de PCR puede sobreestimar presencia enfermedad pues detecta el potencial génico de la producción de toxina pero no su real producción.

El cultivo toxigénico se considera el gold estándar. El test de citotoxicidad ve el efecto citopático de la toxina B en muestra fecal en cultivo de fibroblastos. El test de GDH (glutamato deshidrogenasa) es una enzima producida en grandes cantidades por *Clostridium difficile* (toxigénico o no), por lo que es un excelente marcador de la presencia de este microorganismo. Requiere un método complementario que detecte toxinas. En caso de íleo en que se sospeche la presencia de *Clostridium* debe realizarse hisopado rectal para realizar los test diagnósticos.

La repetición de pruebas durante el mismo episodio diarreico es de valor limitado y no se recomienda su práctica. En el caso del test de ELISA, repetir el test aumenta la probabilidad de encontrar la toxina en sólo 5–10 %.

Tratamiento

El tratamiento del cuadro por CD va a depender de la severidad del cuadro y del número de recurrencias.

Clasificación según severidad de la infección por <i>Clostridium difficile</i>	
Leve - moderada	Edad <65 años, leucocitos < 15.000, aumento creatinina basal < 1,5 veces
Severa	Edad ≥ 65 años, leucocitos > 15.000, aumento > 1,5 veces creatinina basal, > 6 deposiciones/ día, albumina < 3 mg/dl, inmunosupresión
Severa complicada	Signos sistémicos incluidos hipotensión, íleo y megacolon tóxico

Tratamiento de enfermedad por CD	
Primer episodio	
Leve - moderada	Metronidazol 500 mg c / 8 hrs vo x 10–14 días
Severa	Vancomicina 125–250mg c/6 horas vo x 10–14 días ± metronidazol 500 mg c/8 horas iv

Severa complicada	<p>Vancomicina 250-500 mg c /6 horas vo + metronidazol 500 mg c/8 horas iv x 10–14 días</p> <p>En caso de íleo: vancomicina rectal 500 mg en 500 cc suero fisiológico 4 veces/día + metronidazol 500 mg c/8 hrs ev</p> <p>Considerar cirugía en paciente con megacolon toxico (dilatación > a 10 cm) o perforación</p>
Primera recurrencia	Utilizar el esquema inicial de tratamiento guiado por la estratificación según severidad, por 10-14 días
Segunda recurrencia	<p>Deescalada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina dosis inicial según gravedad por 2 semanas seguida de esquema descalamiento - Vancomicina 125 mg c/12 hrs x 1 semana Vancomicina 125 mg diarios x 1 semana - Vancomicina 125 mg c/48 hrs x 8 días(4 dosis) - Vancomicina 125 mg c/ 72 hrs x 15 días(5 dosis) <p>Pulso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina 125 mg c/6 hrs x 10 días y luego vancomicina 125 mg c/3 días x 10 veces
Tercera recurrencia o más Casos refractarios	Considerar trasplante fecal (trasplante de microbiota)

Se debe suspender los antiperistálticos dado que puede enmascarar síntomas y predisponer a megacolon toxico.

No usar metronidazol endovenoso solo o vancomicina endovenosa sola, ya que en el primer caso su llegada al lumen colónico es bajo y en el segundo caso nulo. El uso de lactobacilos como terapia coadyuvante tiene pobre evidencia clínica de su utilidad por lo que no estaría recomendada. Evidencia reciente apoya su rol preventivo al ser iniciado precozmente en al inicio de antibioterapia

Respuesta a tratamiento:

1. Se define como la disminución de la frecuencia o el aumento de la consistencia de las deposiciones, asociado a mejoría de parámetros de severidad de la enfermedad (clínico, radiológico y de laboratorio). Esto puede tardar entre 3–5 días dependiendo del antibiótico utilizado (respuesta más rápida con vancomicina). La normalización de las deposiciones puede tardar incluso semanas.
2. NO se debe realizar control con toxina al final de tratamiento, ya que hay estudios que han mostrado que las toxinas y el cultivo pueden permanecer positivos por hasta 30 días en pacientes con resolución de los síntomas.

Medidas control:

1. Programa uso adecuado de antimicrobianos:
 3. Evitar uso innecesario de antibióticos
 4. Restringir o controlar uso de antibióticos de alto riesgo.
 5. El uso de fluoroquinolonas aumenta el riesgo de la cepa NAP1/BI/027
2. Medidas de prevención y control de infecciones:
 6. Lavado de manos con agua y jabón (no usar alcohol dado su menor eficacia en *Clostridium* dado la formación de esporas)
 7. Precauciones de contacto (barreras de protección) debe mantenerse durante la fase sintomática y por un mes luego de terminado el tratamiento. Hay centros que recomiendan suspensión de precauciones al cesar los síntomas si hay hbitación individual
 - a. Uso de guantes siempre que tenga contacto con el paciente o su unidad
 - b. Uso pechera manga larga siempre que entre a la unidad tenga o no contacto con el paciente
 8. Uso de habitaciones individuales o en cohorte
 9. Limpieza ambiental, desinfección o uso de artículos desechables
 - a. Desinfección de las habitaciones de los pacientes y las superficies ambientales al menos 2 veces al día
 - b. Desinfección del equipo usado entre un paciente y otro
 - c. La temperatura no debe tomarse por vía rectal
 - d. Uso de hipoclorito (5000 ppm disponible de cloro) para desinfección

Bibliografía

1. Khanna S, Pardi DS. The growing incidence and severity of *Clostridium difficile* infection in inpatient and outpatient settings. *Expert Rev.Gastroenterol. Hepatol.* 2010 Aug;4(4) 409-416.
2. Diggs NG, Surawicz CM. Evolving Concepts in *Clostridium difficile* Colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11:400-405.
3. Pérez M, Hurtado AI, Couto I, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (2): 165-185.
4. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am JGastroenterol* 2013; 108:478-498.

5. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society
7. Clinical Microbiology and Infection *2013 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 20 (Suppl. 2), 1–26
8. Diagnosis and Treatment of Clostridium difficile in Adults A Systematic Review JAMA January 27, 2015 Volume 313, Number 46.- Pillai A, Nelson RL. Probiotics for treatment of Clostridium difficile associated colitis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008; 1: CD004611.

4.-Endocarditis infecciosa (E.I.)

Definición ^{1,2}

Infección de la superficie endocárdica del corazón especialmente a nivel valvular. Es una infección grave, con gran morbi-mortalidad, que requiere un alto índice de sospecha diagnóstica y pronto tratamiento para evitar grave morbimortalidad,

Manifestaciones clínicas ³

Se puede presentar en forma aguda, rápidamente progresiva, o como un cuadro crónico-subagudo de fiebre baja y síntomas inespecíficos. El 90% de los pacientes presenta fiebre, asociada o no con síntomas sistémicos (calofríos, baja de peso, anorexia). Hasta un 85% se presentan con un soplo cardiaco nuevo o cambio en características de soplo antiguo. En la actualidad los signos clásicos suelen estar ausentes y se ven con más frecuencia en países en desarrollo (lesiones de Janeway, nódulos de Osler, manchas de Roth, hemorragia subconjuntival, glomerulonefritis, accidente cerebrovascular, etc). Un 30% de los pacientes debuta con embolías cerebrales, pulmonares o esplénicas. El laboratorio general es inespecífico: elevación de PCR, VHS, leucocitosis, anemia, hematuria microscópica. Según la severidad del cuadro séptico se pueden presentar alteraciones sugerentes de disfunción de órgano blanco. También se pueden encontrar alteraciones inmunológicas como hipocomplementemia y algunas serologías falsamente positivas.

Los pacientes añosos e inmunocomprometidos pueden presentarse en forma atípica incluso sin fiebre.

Clasificación ¹

Dos categorías de clasificación:

1. Según localización y presencia o ausencia de cuerpo extraño:
 - El izquierda en válvula nativa
 - El izquierda en válvula protésica
 - Temprana: <1 año post cirugía
 - Tardía: >1 años post cirugía
 - El derecha (puede asociarse a dispositivos intracardiacos y prótesis valvulares, pero lo más frecuente es en usuario de drogas endovenosas).
 - El relacionada con dispositivo intracardiaco (marcapaso, desfibrilador)
2. Según el modo de adquisición de la infección
 - Asociado a los cuidados de salud (nosocomiales y no nosocomiales)
 - Infección de la comunidad
 - Usuarios de drogas endovenosas

Epidemiología

En el mundo la incidencia varía según localización geográfica, pero se ha mantenido estable en las últimas tres décadas (3-10 episodios/100.000 habitantes/año). Es muy baja en

jóvenes y aumenta dramáticamente con la edad (hasta 14.5 episodios/100.000 hab/año entre los 70 y 80 años).¹

Otros grupos de riesgo son los portadores de cardiopatías congénitas, enfermedad reumática cardiaca, portadores de marcapaso y válvulas protésicas, usuarios de drogas endovenosas, diabetes mellitus, cáncer, mala higiene oral, infección nosocomial concomitante.¹

En Chile la incidencia en un estudio multicéntrico fue de 2-3 episodios/100.000 hab/año con una mortalidad cercana al 30% en dos estudios distintos.^{2,4}

Etiología

1. EI adquirida en la comunidad:

- Valvula nativa:

- *Streptococcus* spp 55 a 65%: *S. grupo viridans* 35-40% (*S. sanguis*, *S. mutans*, *S. milleri*, *S. mitis*)

- *Enterococcus faecalis* 10 a 15%.

Otros estreptococos: (Microaerófilos, anaerobios y *Streptococcus* del grupo D-*S. bovis*): 10 a 15%.(este generalmente asociado a neoplasias colónicas)

- *Staphylococcus* 20-35%: *S aureus* 15-20%, *S coagulasa* negativa 1-3 %

- Bacilos aeróbios gram negativos 1,5 a 13%

- Hongos (levaduras) 2 a 4 %

- HACEK: *Haemophilus* spp, *Aggregatibacter actinomycetencomitans* (ex *Actinobacillus*), *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*. En Chile alcanzan el 1,5%.⁵

- Cultivo negativo: (hasta 31% en series internacionales, >33% en Chile⁵). Puede ser por EI genuinamente bacteriana sin identificación etiológica por uso previo de antimicrobianos o inadecuadas técnicas microbiológicas o por agentes de difícil cultivo: hongos, bacterias fastidiosas principalmente intracelulares (*Coxiella burnetii*, *Bartonella* spp (frecuencia creciente)., *Aspergillus* spp., *Mycoplasma pneumoniae*., *Brucella* spp., *Legionella pneumophila*)

- Válvula protésica temprana:

- *S. aureus* y coagulasa negativo (50%)

- Bacilos Gram (-) → Principalmente primeros 2 meses

- Hongos

- Agentes adquiridos en el perioperatorio

- Válvula protésica tardía:

- Similar a válvula nativa, pero con mayor frecuencia de *Staphylococcus* coagulasa negativo (30%).

- Asociada a dispositivos intracardiacos (similar a válvula protésica):

- *Staphylococcus* coagulasa negativo (60-80%)

- Infecciones polimicrobianas

- *Corynebacterium* spp

- *Propionibacterium acnés*

- Bacilos Gram (-)
- *Candida spp*

2. EI en drogadicctos EV:

- *S. aureus* (60-90%)
- Bacilos gran negativos
- Infecciones polimicorbianas
- Hongos
- *Streptococcus spp*

3. EI nosocomial:

- *Staphylococcus aureus* predomina sobre coagulasa negativo (74% de infecciones nosocomiales)
- Bacilos Gram negativos nosocomiales
- *Streptococcus*
- *Enterococcus*
- Infecciones fúngicas (especialmente *cándida spp*): se observan cada vez con mayor frecuencia en infecciones adquiridas en unidades de paciente crítico.

Métodos diagnósticos

Incluyen la combinación de criterios clínicos, ecocardiográficos y microbiológicos (criterios de Duke)³.

EI definitiva
Criterios anatomopatológicos <ol style="list-style-type: none"> 1. Microorganismos demostrados por cultivo o en muestra histológica de una vegetación, una vegetación que ha embolizado o un absceso intracardiaco 2. Endocarditis activa demostrada por examen histológico (infiltrado celular inflamatorio) Criterios clínicos <ol style="list-style-type: none"> 1. 2 criterios mayores o 2. 1 criterio mayor + 3 criterios menores o 3. 5 criterios menores
EI posible
<ol style="list-style-type: none"> 1. 1 criterio mayor + 1 criterio menor o 2. 3 criterios menores
EI descartada

- 1. Diagnóstico alternativo más probable
- o
- 2. Resolución de síntomas sugerentes \leq 4 días
- o
- 3. Falta de evidencia anatomopatológica en autopsia con tratamiento antimicrobiano \leq 4 días
- o
- 4. No cumple criterios para EI posible

Criterios de Duke modificados

Criterios mayores

- 1. Cultivos de sangre positivos para EI:
 - Microorganismos consistentes con EI en 2 hemocultivos separados:
 - ✓ *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, grupo HACEK, *Staphylococcus aureus*
 - ✓ Enterococos adquiridos en la comunidad, en ausencia de un foco primario
 - o
 - Microorganismos consistentes con EI en hemocultivos persistentemente positivos:
 - \geq 2 hemocultivos (+) con $>$ 12 hrs de diferencia
 - o
 - Todos de 3 o la mayoría de \geq 4 hemocultivos independientes (con al menos 1 h de diferencia entre la primera y última muestra)
 - o
 - Hemocultivo único (+) para *Coxiella burnetti* o títulos de anticuerpos IgG fase I $>$ 1:800.
- 2. Evidencia imagenológica de compromiso endocárdico:
 - Ecocardiografía positiva para EI:
 - ✓ Vegetación
 - ✓ Absceso, pseudoaneurisma, fistula intracardiaca
 - ✓ Perforación o aneurisma valvular
 - ✓ Nueva dehiscencia parcial de una válvula protésica
 - Actividad anormal cerca del sitio de inserción de una prótesis valvular instalada $>$ 3 meses detectada por PET/CT flouordesoxiglucosa o SPECT/CT con leucocitos marcados
 - TAC cardiaco con lesiones paravalvulares definitivas

Criterios menores

- 1. Lesión cardíaca predisponente, uso de drogas endovenosas
- 2. Fiebre: temperatura $>$ 38 °C
- 3. Fenómenos vasculares (incluyendo aquellos sólo detectables por imagenología): Embolia arterial mayor, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragias intracraneales, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
- 4. Fenómeno inmunológico: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide elevado

5. Evidencia microbiológica: cultivo de sangre positivo que no cumple un criterio mayor o evidencia serológica de infección activa con un microorganismo consistente con EI.

a. Imagenología:

Ecocardiograma: ^{3,6}

El ecocardiograma se debe realizar apenas haya sospecha clínica de EI. Tiene un rol en el diagnóstico y monitorización. La recomendación de primera línea es usar ecocardiograma transtorácico (EcoTT). Se debe realizar Eco transesofágico (Eco TE) en caso de EcoTT (-) en presencia de alta sospecha clínica de EI (especialmente cuando ha habido problemas de calidad del EcoTT) y en pacientes con Eco TT (+) con sospecha de complicación para el descarte de éstas.

- Pedir ecocardiografía en pacientes con bacteremia por *S aureus* (TT o TE según factores de riesgo y mecanismo sospechoso de adquisición de la bacteremia).
- Ecocardiograma (-): repetir en 5-7 días si persiste alta sospecha pre-test. Antes en caso de aislamiento de *S aureus*.
- Sensibilidad:
 - ECO TT: 50%
 - ECO TE: 90%
- Especificidad > 90% para ambos (diagnóstico diferencial con trombos, prolapso, ruptura de cuerdas, fibroelastoma, lesiones mixomatosas, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípidos primario, etc). Frente a EI previa disminuye especificidad pues se dificulta la interpretación de la actividad de la enfermedad
- En EI por válvula protésica, la elección es ECO TE

*Exámenes complementarios en situaciones especiales, se utilizan de forma excepcional para descartar complicaciones.

TAC Multicorte: ³

Similar rendimiento a ECO TE para detección de pseudoaneurismas y abscesos y evaluación de disfunción de prótesis valvular. Probablemente superior en detección de complicaciones locales.

Se usa para detectar complicaciones como lesiones cerebrales (menor rendimiento que resonancia nuclear magnética (RNM) pero útil especialmente en paciente crítico), abscesos esplénicos y otros. No es de rutina

RNM: ³

Tiene mejor rendimiento que TAC multicorte en detección de complicaciones. Además tiene la ventaja que puede agregar un criterio menor de Duke en pacientes sin síntomas neurológicos evidentes (evidencia compromiso neurológico en un 50% de pacientes

asintomáticos). En pacientes con síntomas neurológicos evidentes no tendría un rol para el diagnóstico de EI, pero es necesaria para definir manejo (particularmente el tiempo quirúrgico). No es de rutina.

Medicina nuclear: ³

Tanto el PET/CT (tomografía computarizada por emisión de positrones) con flourodexoglucosa como el SPECT/CT (Single Photon Emission Computed Tomography) con leucocitos marcados han demostrado resultados promisorios. Su mayor valor agregado es reducir el riesgo de diagnóstico erróneo de “EI posible” en otras lesiones cardiacas y permitir la evaluación de complicaciones embólicas y metastásicas (excepto en lesiones cerebrales por la alta captación normal a este nivel y la presencia habitual de lesiones <5mm de diámetro). No es de rutina

b. Diagnóstico microbiológico:

Hemocultivos:

Son la base del diagnóstico. Se deben tomar al menos 2 sets (de al menos 10 ml c/u). Considerar un tercer set al día siguiente. Cultivo en medio anaerobio es excepcional y se debe seleccionar caso a caso y discutido con microbiología.

La bacteremia en EI es casi constante, por lo tanto en caso de alta sospecha clínica no hay necesidad de retrasar la solicitud de hemocultivos en espera de alza térmica.

PCR en caso de no tener microorganismo aislado en cultivos. Está más validado en tejido (valvular o vegetación que en fluidos corporales).

Sospecha de EI en pacientes con antibioterapia en curso por otra causa:

Evaluar suspensión de tratamiento antibiótico y repetir hemocultivos según probabilidad y estabilidad clínica. El uso de biología molecular y serologías es útil para el diagnóstico de fastidiosos intracelulares descritos previamente.

Diagnóstico diferencial

El principal diagnostico diferencial es infección de tracto sanguíneo asociada a catéter venoso central

- Cuadros bacterémicos de otra localización: infección de piel y tejidos blandos, infección de prótesis articular, osteomielitis, meningitis, neumonía, sepsis.
- Vegetaciones estériles (descritas en 6. a)
- Enfermedades reumatológicas
- Émbolos de colesterol

Tratamiento

Principios generales: ^{3,6}

El tratamiento debe ser orientado a la erradicación del agente causal y esterilización de las vegetaciones. Es por esto que se prefiere el uso de antimicrobianos de acción bactericida. La cirugía contribuye al drenar abscesos y remover material infectado, disminuyendo la

carga bacteriana. De considerarse necesaria conviene hacerla precozmente. El efecto inoculo generado por la densidad bacteriana en EI puede llevar a algunos agentes causales a comportarse como “tolerantes”, especialmente frente a antibióticos betalactámicos. Aminoglucósidos y quinolonas son menos susceptibles a este efecto. Esto puede justificar el uso de terapia combinada. La utilidad de la asociación de aminoglucósidos se sustenta en esta actividad frente a microorganismo “tolerantes” y en su acción sinérgica que permiten acortar la duración del tratamiento y ayudar a la erradicación de microorganismos complejo (i.e., *Enterococcus*).

Duración:

Debe ser prolongada (4-6 semanas en EI en válvula nativa y al menos 6 semanas en EI en válvula protésica). El tratamiento prolongado refuerza la esterilidad de las vegetaciones post tratamiento y la erradicación de microorganismos tolerantes presentes en éstas y en biofilm.³

Tratamiento específico: ⁷

Organismo	Regimen	Comentarios
Staphylococcus aureus		
Válvula nativa		
SAMS	Cloxacilina 12gr/día iv, cada 6-8 hrs por 4- 6 semanas o cefazolina 6 gr/día iv. En 3 dosis, x 4-6 semanas con o sin gentamicina 1 mg/kg c/8 horas iv (x 3-5 días)	El uso de gentamicina se asocia a nefrotoxicidad sin claro beneficio en EI asociada a válvula nativa
SAMR	Vancomicina 15 mg/kg c/12 horas iv x 6 semanas (dosis de carga [DdC] de 20-30 mg/k) y niveles	Objetivo de niveles de vancomicina: 15-20 ucg/ml (luego de la 4ª dosis)
Válvula protésica		
SAMS	Cloxacilina 12 gr/día x ≥ 6 semanas + rifampicina 600 mg c/8hrs x ≥ 6 semanas + gentamicina 1 mg/kg c/8 horas iv x 2 semanas.	
SAMR	Vancomicina 15 mg/kg cada 8- 12 horas ev x 6 semanas con DdC + rifampicina 600 mg c/8hrs x ≥ 6 semanas + gentamicina 1 mg/kg cada 8 horas iv por 2 semanas	Objetivo de niveles de vancomicina: 15-20 ucg/ml
Staphylococcus coagulasa negativo		
Válvula nativa		

Metecilino-sensible	Cloxacilina 12 gr/día o cefazolina 6 gr/día x 4- 6 semanas con o sin gentamicina 1 mg/kg c/8 horas iv (opcional por 3-5 días)	Considerar que hay cepas heteroresistentes Si hay varias cepas aisladas TODAS tienen que ser metecilino sensibles
Metecilino-resistente	Vancomicina 15-20 mg/kg c/8 o 12 horas ev x 6 semanas, con DdC	Objetivo de niveles de vancomicina: 15-20 ucg/ml
Válvula protésica		
Metecilino-sensible	Cloxacilina 3 gr 4v/día x ≥ 6 semanas + rifampicina 300 mg c/8hrs x ≥ 6 semanas + gentamicina 1 mg/kg c/8 horas ev por 2 semanas.	
Metecilino-resistente	Vancomicina 15-20 mg/kg c/ 8-12 horas ev x ≥ 6 semanas (con DdC)+ rifampicina 600 mg c/8hrs x ≥ 6 semanas + gentamicina 1 mg/kg cada 8 horas ev por 2 semanas	Objetivo de niveles de vancomicina: 15-20 ucg/ml
Streptococcus viridans (CIM ≤ 0.1ucg/ml) Streptococcus gallolyticus		
	Penicilina sódica 20-24 millones c/día, en 4-6 dosis iv x 4 semanas O ceftriaxona 2 gr/día iv x 4 semanas O ampicilina 2 gr c/4hrs iv x 4 semanas O penicilina sódica 2-3 millones c/4 hrs x 2 semanas + gentamicina 1 mg/kg iv c/8hrs/2 semanas	Tratamiento efectivo también para otros <i>Streptococcus</i> no viridans sensibles a penicilina
Cepas con requerimientos nutricionales variables (fastidiosos)	Penicilina 20-24 millones c/día x 4 semanas + gentamicina 1 mg/kg iv c/8 hrs x 2 semanas O vancomicina 15-10 mg/kg (con DdC) c/8-12 hrs x 4 semanas	Para válvula protésica: 6 semanas Vancomicina en alergia a betalactámicos
Streptococcus viridans con susceptibilidad disminuida a penicilina (CIM ≤ 0.12- ≤ 0.5)		

ucg/ml)		
	Penicilina sódica 20-24 millones c/día x 4 semanas + gentamicina 1 mg/kg iv c/8 hrs x 2 semanas o vancomicina 15-10 mg/kg (con DdC)c/8-12 hrs x 4 semanas	Vancomicina en pacientes alérgicos o con contraindicación para uso de gentamicina.
Enterococcus y Streptococcus viridans resistente a penicilina (CIM > 0.5 ucg/ml)		
Enterococcus sensible a penicilina y aminoglucósidos	Penicilina 20-24 millones c/día x 4 -6 semanas + gentamicina 1 mg/kg iv c/8 hrs x 4-6 semanas O ampicilina 2 gr c/4hrs + gentamicina 1 mg/kg iv c/8 hrs x 4-6 semanas	Aumentar la duración de ambos antimicrobianos a 6 semanas en válvula protésica o EI sintomática >3 meses. Para pacientes añosos y portadores de insuficiencia renal considerar gentamicina sólo 2 semanas
Enterococcus resistente a penicilina y sensible a aminoglucósidos y a vancomicina	Vancomicina 15-10 mg/kg (con DdC)c/8 hrs x 6 semanas + gentamicina 1 mg/kg ev c/8 hrs x 6 semanas	También para pacientes con alergia a PNC. Este régimen de antimicrobianos es de alto riesgo de falla renal. Considerar desensibilización a penicilina.
Enterococco sensible a penicilina y resistente a aminoglucósidos	Ampicilina 2 gr c/4hrs + ceftriaxona 2 grs c/12 hrs por 6 semanas	Esquema útil también para pacientes con falla renal avanzada. Considerar también en <i>Enterococcus</i> sensible a penicilina y sensible a aminoglucósidos para evitar uso prolongado de gentamicina
Enterococco resistente a penicilina y a vancomicina	No hay terapia estándar. Considerar daptomicina o linezolid según disponibilidad	Manejo por especialista
Grupo HACEK		
	Ceftriaxona 2 gr/día ev x 4 semanas o ampicilina-sulbactam 3 g c/6 horas ev x 4 semanas (si antibiograma lo sustenta)	Aumentar la duración a 6 semanas en válvula protésica
Bacilos Gram (-) no Grupo HACEK		
Enterobacterias	Betalactámicos según susceptibilidad	Mínimo 6-8 semanas. Frecuentemente se requiere

		cirugía valvular en EI izquierda, especialmente en presencia de prótesis valvular
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Dosis altas de ceftazidima, cefepime o imipenem O Penicilina antipseudomónica (ej: piperacilina/tazobactam) + amikacina 15mg/k/d	Mínimo 6-8 semanas. Frecuentemente se requiere cirugía valvular en EI izquierda, especialmente en presencia de prótesis valvular Duración de amikacina no definida, vigilar función renal y audición
Hongos		
	Se sugiere terapia inicial con anfotericina B	Frecuentemente se requiere recambio valvular. Considerar tratamiento supresivo a largo plazo.

Como tratamiento empírico se sugiere:

Válvula nativa:

*Subaguda:

- Ampicilina 12 gr c/día iv ó penicilina sódica 20-24 mill/día iv
+ Gentamicina 1 mg/kg c/8 hrs iv

*Aguda:

- Ampicilina 12 gr c/día iv ó penicilina sódica 20-24 mill/día iv
+ gentamicina 1 mg/kg c/8 hrs iv
+ cloxacilina 12 gr/día iv o cefazolina 6 gr/día iv

Válvula protésica:

*Precoz:

- Vancomicina 15-20 mg/kg/día iv
+ rifampicina 600mg c/8hrs
+ cefepime 2 gr cada 12 hrs iv

*Tardía:

- Tratamiento válvula nativa + vancomicina en dosis ya descritas

Monitorización ⁶

Realizar hemocultivos de control a las 72 hrs de instaurado tratamiento efectivo. ³

Dado el riesgo de recurrencia se recomienda la realización de un ecocardiograma (idealmente TE. Puede ser TT según disponibilidad) una vez finalizado en tratamiento para establecer “un nuevo basal morfológico”.

Se debe educar a los pacientes sobre signos de alarma de recurrencia.

Solicitar evaluación y resolución de posibles focos dentales y educar sobre higiene dental. Remover catéteres venosos lo antes posible tras el fin del tratamiento.

Streptococcus bovis es un colonizador habitual del tracto gastrointestinal. Se ha asociado la presencia de bacteremia por *S. bovis* con carcinoma de colon y otras lesiones del tracto gastrointestinal. Esta asociación ha demostrado ser más fuerte con *S. gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (Biotipo I). Por lo tanto en pacientes con aislamiento de *S. bovis* se debe solicitar estudio con colonoscopia de rutina.⁸

No se recomienda realizar hemocultivos de control tras el fin de la terapia antimicrobiana.

Mantener control estricto por la posibilidad de desarrollo de insuficiencia cardiaca y complicaciones tardías del tratamiento (como ototoxicidad retardada en pacientes tratados con aminoglucósidos y desarrollo de infecciones por *Clostridium difficile*)

Medidas de control

No corresponde

Bibliografía

1. Marti-Carvajal AJ, Dayer M, Conterno LO, Gonzalez Garay AG, Marti-Amarista CE, Simancas-Racines D. A comparison of different antibiotic regimens for the treatment of infective endocarditis. The Cochrane database of systematic reviews 2016;4:Cd009880.
2. Stockins B, Neira V, Paredes A, Castillo C, Troncoso A. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes con endocarditis infecciosa, período 2003-2010 en el hospital de Temuco, Chile. Revista médica de Chile 2012;140:1304-11.
3. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)]. Giornale italiano di cardiologia (2006) 2016;17:277-319.
4. Oyonarte G M, Montagna M R, Braun J S, Maiers P E, Rojo S P, Cumsille G JF. Endocarditis Infecciosa: Morbimortalidad en Chile. Resultados del Estudio Cooperativo Nacional de Endocarditis Infecciosa (ECNEI: 1998-2002). Revista médica de Chile 2003;131:237-50.
5. Oyonarte Miguel MR, Braun Sandra, José L. Jara, Meuricio cereceda, Marcelo Morales, Carolina Nazal, Faustino Alonso. Endocarditis Infecciosa: Experiencia en 506 pacientes del Estudio Cooperativo Nacional en Endocarditis Infecciosa (ECNEI) y sobrevivida a 10 años (1998-2008). . Revista Chilena de Cardiología 2008;27:(Abstract)-442.
6. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation 2015;132:1435-86.
7. John E. Bennett M, Raphael Dolin, MD and Martin J. Blaser, MD. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition 2015.

8. Romero-Hernández B, del Campo R, Cantón R. *Streptococcus bovis*, situación taxonómica, relevancia clínica y sensibilidad antimicrobiana. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2013;31:14-9.

5.-Infecciones del sitio quirúrgico (ISQ)

Definición

Infección que se produce, tras la ruptura causada en la piel, secundaria a cualquier acto quirúrgico.

Se clasifica en 3 tipos:

- 1. Infección del sitio quirúrgico superficial:** Infección que ocurre dentro los 30 días de la cirugía e involucra sólo piel o tejido celular subcutáneo y que debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:
 - Drenaje purulento, con o sin confirmación de cultivo por laboratorio.
 - Aislamiento de organismos de un cultivo obtenido en forma aséptica, de líquido o tejido de la incisión superficial.
 - Al menos uno de los siguientes signos de infección: dolor, supuración, enrojecimiento o calor o apertura deliberada por el cirujano, pese a cultivo negativo.
 - Diagnóstico de ISQ superficial realizado por médico tratante.

- 2. Infección del sitio quirúrgico profunda:** Infección que ocurre dentro los 30 días de la cirugía sin implante o dentro del primer año si hubo implante de material protésico y que involucra tejidos blandos profundos de la incisión (por ejemplo músculo o aponeurosis) y que cumple al menos uno de los siguientes criterios:
 - Drenaje purulento de incisión profunda (menos componente órgano/espacio).
 - Dehiscencia espontánea de la incisión profunda o realizada deliberadamente por el cirujano cuando el paciente tiene al menos uno de los siguientes signos: fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, o dolor localizado pese a cultivo negativo.
 - Absceso u otra evidencia de infección que involucre incisión profunda identificada a la observación directa, durante la reoperación o por examen histopatológico o radiológico.
 - Diagnóstico de ISQ profunda realizado por médico tratante.

- 3. Infección de órgano o espacio en el sitio quirúrgico:** Infección que ocurre dentro los 30 días de la cirugía sin implante o dentro de 1 año si se implantó material externo, que parece estar relacionada con la cirugía y que involucra infección en algún órgano o espacio, diferente a la incisión, que fue abierta o manipulada durante la cirugía y que cumple al menos uno de los siguientes criterios:
 - Descarga purulenta por el drenaje colocado dentro del órgano/espacio.
 - Organismo aislado de un cultivo obtenido asépticamente que involucre órgano/espacio que es encontrado por examen directo, durante la reoperación o por histopatología o examen radiológico.
 - Diagnóstico de ISQ en órgano/espacio realizado por médico tratante.

Epidemiología

Ocurre en el 2-5% de los pacientes sometidos a una intervención, siendo mucho más común en heridas de cirugías contaminadas y sucias. Aumenta el riesgo de muerte de 2-11 veces versus un paciente sin infección y se estima que hasta un 60% de los casos serían prevenibles. No existen datos del país en la literatura.

Etiología

La mayoría de las infecciones es causada por microorganismos propios de la piel y mucosas, siendo el más frecuente *S aureus* (20-30%). Con frecuencia un alto porcentaje de estas cepas son meticilino resistentes. En segundo lugar está el *S. coagulasa* negativo.

En cirugías limpias/contaminadas, incluyendo procedimientos abdominales, cardiacos, renales y trasplante hepático, se pueden encontrar bacilos gram negativos, enterococos y no es extraño obtener cultivos polimicrobianos.

Se adjunta clasificación de herida operatoria:

- Cirugía limpia: aquella que se realiza por piel, no hay tejido infectado ni inflamado y no hay penetración en el tracto respiratorio, digestivo, genital o urinario. Las heridas limpias son primariamente cerradas y si es necesario, dejadas con drenaje. Se incluye en esta categoría (si cumple criterios) la cirugía post traumatismo no penetrante.
- Cirugía limpia-contaminada: es aquella que incluye penetración quirúrgica en el aparato respiratorio, gastrointestinal, genital o urinario de manera controlada y sin derrame contaminado significativo. Incluye cirugías que afectan tracto biliar, apéndice, vagina y orofaringe, siempre que no haya evidencia de infección o quiebre de técnica aséptica.
- Cirugía contaminada: corresponde a aquellas heridas abiertas y recientes, operaciones con quiebre mayor de técnica aséptica, con gran derrame de contenido gastrointestinal donde puede haber inflamación en el tejido, pero sin material purulento.
- Cirugía sucia: corresponde a aquellas realizadas en heridas traumáticas antiguas, con tejido desvitalizado, cirugía en sitio con infección clínica activa ó cirugía que afecta a una víscera perforada. Equivale a infección activa

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo se incluyen: adulto mayor, diabetes, obesidad, inmunodepresión, enfermedades cardiovasculares, tabaquismo, neoplasia, cirugía previa, desnutrición y radioterapia previa. Factores de riesgo técnicos también se han asociado a mayor riesgo de infección: mayor duración de cirugía, inadecuada antisepsia de piel, rasurado, no profilaxis antimicrobiana, inadecuada esterilización de instrumentos, instalación de drenajes, hipotermia intraoperatoria, entre otros.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones superficiales, se presentan con cambios locales, como aumento de volumen, eritema, calor, puede haber presencia de drenaje purulento, todo esto asociado a dolor. En las infecciones profundas destaca un dolor desproporcionado, dehiscencia espontánea de suturas profundas, pueden existir zonas fluctantes, aparecer bulas o existir presencia de aire a la palpación (crepitación). Signos más tardíos que sugieren infección profunda incluyen anestesia cutánea, déficit motor y cambios de coloración (traduce un síndrome compartimental).

La mayoría de las veces, existe repercusión sistémica como taquicardia y fiebre, agregándose compromiso hemodinámico y de otros órganos en casos de infecciones profundas graves que pueden evolucionar a shock séptico.

Métodos diagnósticos

Laboratorio general:

- Hemograma y VHS
- Proteína C Reactiva (PCR) (opcional)
- Función renal y electrolitos plasmáticos
- Perfil bioquímico
- Pruebas de coagulación

(En casos de infecciones profundas, valorar perfusión, creatinfosfoquinasa, gases arteriales y estado acido-base).

Microbiológico:

- Hemocultivos (2) en caso de compromiso sistémico
- Cultivo de muestra representativa, si existen colecciones hacerlo por punción (en pabellón)
 - *Ver guía de laboratorio
- Cultivo de tejido por biopsia (en pabellón). Ver guía de laboratorio
- Punción-aspiración con aguja fina (tras instilación de SF 0,9%) tiene un rendimiento diagnóstico bajo (29%)
 - * Especial utilidad de tinción de Gram para orientar terapia
 - ** Desestimar frotis superficiales realizados con tómulas o hisopos

Imágenes: Se necesitan ante la sospecha de compromiso de partes blandas profundo o cavidades. “Gold standard”: resonancia nuclear magnética. Alternativa escáner contrastado Ecografía partes blandas (cuando no hay posibilidad de las anteriores)

Tratamiento

Los 3 pilares fundamentales del tratamiento son:

- Drenaje quirúrgico
- Antibiótico adecuado y precoz

- Medidas de soporte

Infecciones superficiales: en general pueden tratarse sin drenaje quirúrgico, no así en las profundas o de cavidades, donde es fundamental drenar y debridar el tejido desvitalizado. Tradicionalmente, la herida se debe mantener abierta hasta que la infección haya desaparecido y el tejido de granulación sea evidente, en ese entonces, la herida puede ser cerrada en pabellón (cierre retardado) o espontáneamente (segunda intención).

En cuanto al uso de antibióticos, se recomienda inicialmente:

- ISQ superficiales:

Considerar tiempo de aparición de infección, de aparecer síntomas y signos dentro de las 48-72 horas, se sugiere: cefazolina 2-3 gr cada 8 hrs iv

De ser un paciente con más días de hospitalización, con riesgo de colonización por microorganismos intrahospitalarios, se sugiere:

- Vancomicina carga 20-30mg/kg por 1 dosis, luego 15-20 mg/kg cada 12 hrs y ajustar con niveles plasmáticos.

- ISQ profundas y de cavidades:

Considerar tipo de cirugía:

- Limpia: Vancomicina carga 20-30mg/kg por 1 dosis, luego 15-20 mg/kg cada 12 hrs y ajustar con niveles plasmáticos.
- Limpia/contaminada, contaminada y sucia: además de cobertura de cocos gram positivos, se recomienda cobertura de bacilos gram negativos y anaerobios, se sugiere:

Si no hay sospecha de microorganismo nosocomial:

- Ceftriaxona 2 gr cada día iv + metronizadol 500mg cada 8 hrs iv

Si sospecha microorganismo intrahospitalario:

- Vancomicina carga 20-30mg/kg por 1 dosis, luego 15-20 mg/kg cada 12 hrs y ajustar con niveles plasmáticos; más piperacilina/tazobactam 4,5 gr c/8hrs iv ó imipenem 500 mg c/6hrs iv

El ajuste de la terapia debe realizarse con el resultado de los cultivos. La duración del tratamiento en infecciones superficiales no debiera superar los 7-10 días, no así en las infecciones profundas donde, al menos, se debe prolongar por 14 días.

Las medidas de soporte serán entregadas en una unidad correspondiente a la gravedad del paciente, en caso de infecciones profundas, requerirán unidad de paciente crítico por la frecuente asociación a disfunción de otros sistemas.

Medidas de control

Los dos factores principales para prevenir estas infecciones son: la técnica quirúrgica y los antibióticos profilácticos, sin desestimar que se deben aumentar los esfuerzos en corregir factores de riesgo preoperatorios como son suspender tabaquismo, corregir desnutrición/obesidad y compensar comorbilidades, además de educación continua a

cirujanos y personal de pabellón. Un programa efectivo de prevención, puede disminuir las ISQ hasta en un 40%. Intervenciones incluyen correcto lavado de manos, uso de guantes y otras barreras de protección para el personal de salud (mascarilla, delantal, gorro).

Medidas Preoperatorias:

- Antisepsia de piel: clorexhidina-alcohol es superior a povidona yodada.

Remoción de vello: Rasurado debe ser evitado, de ser necesario quitar el vello de la zona, tijeras o agentes depilatorios.

- Descolonización *S. aureus*: aún es controversial tratar, el esquema más aceptado es mupirocina más clorhexidina, con una reducción de ISQ que llega en algunas publicaciones a un 50%. Sin embargo, mayor evidencia es necesaria y no se sugiere su tamizaje y tratamiento. Se podría plantear su uso en pacientes de riesgo como inmunosuprimidos, cirugía cardíaca u ortopédica, en especial, cadera.
- Profilaxis antibiótica.

De la profilaxis antibiótica propiamente tal (ver normas locales):

Debiera usarse en toda cirugía, con excepción de cirugía limpia (salvo cardiocirugía y ortopedia) no protésica, sin complicaciones.

El antibiótico de elección es cefazolina 2 gr/ iv ó 3gr en >120 kg. Se justifica una nueva dosis si la duración procedimiento supera el intervalo de redosificación recomendado (en caso de cefazolina, 4 hrs). Readministración también puede estar justificada si se produce sangrado excesivo o si hay otros factores que pueden acortar la vida media del agente profiláctico (por ejemplo, quemaduras extensas).

Como alternativa ante alergia a betalactámicos, utilizar clindamicina 900mg iv.

En casos de obstrucción intestinal ó cirugía colorectal puede asociarse dosis única de metronidazol. Vancomicina, no es un fármaco de primera línea para profilaxis. Sólo podría considerarse en pacientes con alto riesgo de adquirir infección por SAMR.

Medidas Intraoperatorias:

- Adecuada técnica quirúrgica que incluye: hemostasia efectiva, remoción de tejido desvitalizado, obliteración de espacios muertos, irrigación abundante, uso de sutura monofilamento no absorbible, cierre con tensión adecuada y uso prudente de drenajes.
- Privilegiar procedimientos mínimamente invasivos
- Termorregulación
- Suplemento adecuado de oxígeno
- Protectores de herida

Medidas Postoperatorias:

- Evitar transfusiones
- Control de glicemia (euglicemia)

6.-Infección del Torrente Sanguíneo (ITS) asociado a catéteres venosos centrales (CVC)

Definición

Infección producida en relación al uso de dispositivos vasculares localizados en grandes vasos. Existen una serie de definiciones clínicas relacionadas a infección de dispositivos intravasculares invasivos las cuales se detallan a continuación:

- Colonización del catéter: crecimiento significativo de un microorganismo en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo del extremo distal del catéter.
- Infección del sitio de inserción: eritema, induración, mayor sensibilidad y/o exudado en un área de 2 cms en torno al punto de exteriorización, con o sin aislamiento de un microorganismo. Puede asociarse o no con otros síntomas y signos de infección tales como fiebre o pus en el sitio de salida, con o sin infección del torrente sanguíneo concomitante. En el caso de catéteres de hemodiálisis algunos autores consideran entre éstas a las infecciones que comprometen el trayecto subcutáneo del catéter por fuera del cuff de anclaje.
- Infección del túnel (tunelitis): eritema, aumento de la sensibilidad y/o induración a más de 2 cm del sitio de salida, a lo largo del trayecto subcutáneo (por dentro del cuff de anclaje) de un catéter tunelizado (Hickman, Broviac o de hemodiálisis), con o sin infección concomitante del torrente sanguíneo.
- Infección del bolsillo: infección con salida de fluido en el bolsillo subcutáneo de un catéter totalmente implantable. A veces asociado con aumento de la sensibilidad, eritema y/o induración sobre el bolsillo. Puede haber rotura espontánea y drenaje o necrosis de la piel que cubre el reservorio, con o sin infección del torrente sanguíneo concomitante.
- Infección del torrente sanguíneo:
 - Relacionada a la infusión: crecimiento del mismo microorganismo desde la infusión y desde hemocultivos periféricos, sin evidencia de otra fuente de infección.
 - Relacionada al catéter: bacteremia o fungemia en un paciente con un dispositivo vascular con uno o más hemocultivos periféricos positivos, con manifestaciones clínicas de infección (fiebre, calofríos y/o hipotensión) y sin otra fuente aparente de infección del torrente sanguíneo.

Para fines prácticos los CVC se pueden dividir según su tiempo de duración en:

1. CVC transitorios (transitorios o de corta duración)

Son los que con más frecuencia se utilizan. Dentro de éstos se encuentra el CVC común que puede ser de uno hasta 5 lúmenes, catéter de Swan-Ganz, catéter transitorio de hemodiálisis y CVC instalado periféricamente.

2. CVC permanentes (o de larga duración)

Estos pueden ser tunelizados (para hemodiálisis) o con bolsillo subcutáneo (oncología). Dentro de este grupo se encuentran los catéteres precitados.

Epidemiología

La infección del torrente sanguíneo asociada a CVC es la primera causa de bacteremia nosocomial. Se relaciona a un aumento de los costos de hospitalización y a una mayor morbimortalidad. Puede producir focos de infección secundaria como endocarditis bacteriana, osteomielitis, abscesos a distancia, tromboembolismo pulmonar, etc.

Las tasas de infección de ITS asociada a CVC han aumentado en las últimas décadas, esto dado principalmente a su uso rutinario en pacientes cada vez más complejos y graves. Las tasas de infección varían según el tipo de CVC que se utilice, servicio hospitalario, sitio de inserción, duración de su uso, situación en que fue instalado (urgencia / electivo). El promedio nacional es 4-5 eventos por 1.000 días de catéter.

Etiología y patogenia

El 89% de las ITS/CVC en adultos tiene un agente etiológico identificado.

Los agentes más frecuentemente asociados a ITS/CVC son (MINSAL 2012):

- Cocáceas gram positivas (55%): *Staphylococcus coagulasa negativo*, (SCN) y *Staphylococcus aureus* (SA).
- Bacilos gram negativos fermentadores (22%): *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*.
- Bacilos Gram negativos no fermentadores (18%): *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.
- *Cándida sp* (4%)
- Otros

Existen dos principales mecanismos de colonización del CVC, paso inicial para el posterior desarrollo de ITS/CVC:

1. **Extraluminal:** los microorganismos presentes en la piel migran por la superficie hasta colonizar el catéter. Es la vía más frecuente en los CVC de corta duración.

2. **Intraluminal:** inicialmente se contamina el sitio de conexión del CVC y posteriormente se coloniza la superficie interna. Es más frecuente en los CVC de larga duración.

Otras vías de colonización sería por vía hematogena desde un foco distante o en relación a contaminación de la infusión (solución, suero o mezcla).

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas presentándose clásicamente como un cuadro de sepsis. Generalmente los pacientes presentan fiebre, calofríos e hipotensión que aparece o se acentúa en relación al uso del catéter. Se debe plantear el diagnóstico en cualquier paciente que tenga inserto un CVC y que presente un cuadro de sepsis sin un foco evidente de infección, o que presente signos locales de infección del sitio de inserción o túnel de recorrido subcutáneo del catéter.

Diagnóstico

Se debe plantear el diagnóstico en cualquier paciente que tenga inserto un CVC y que presente un cuadro de sepsis sin un foco evidente de infección (sobre todo con signos inflamatorios en el sitio de inserción) o en paciente con CVC con hemocultivos (HC) periféricos positivos para *Staphylococcus* coagulasa negativo, *S aureus*, *Cándida* o bacilos gram negativo entéricos.

Métodos de diagnóstico microbiológico

Existen métodos conservadores y no conservadores para el diagnóstico.

Métodos conservadores (se mantiene CVC):

- **Tiempo de positividad diferencial:** método que compara pero no cuantifica. Requiere de sistema automatizado de hemocultivos. Requiere de 2 hemocultivos periféricos más muestra de sangre de 10 cc del lumen del CVC (de ser multilumen se debe tomar muestra de todos los lúmenes). La diferencia de tiempo entre la toma de muestra para hemocultivos periféricos y del CVC debe ser menos de 5 minutos. **Método de elección en HSBA.**
- **Hemocultivos cuantitativo:** Método en desuso por complejidad y costo de la técnica.

Métodos no conservadores (se retira CVC):

- **Cultivo semicuantitativo:** método más utilizado en Chile. Se retira el catéter y envía para técnica de Maki (rodar en placa de agar) el extremo distal del CVC (últimos 5 cm). Conjuntamente se toman hemocultivos periféricos. Método con 100 % sensibilidad y 75% especificidad. Sólo detecta microorganismos extraluminales.
- Si el CVC será retirado NO tomar muestra por arrastre.
- No se reciben en laboratorio las muestras aisladas de catéter salvo existan hemocultivos tomados hasta 12 horas previas.
- No tomar cultivo de punta de CVC en forma rutinaria, salvo se sospeche infección.

Diagnóstico microbiológico

Se define como ITS asociado a CVC las siguientes situaciones:

- Cultivo positivo del extremo distal del catéter (>15 UFC por el método semicuantitativo) con identificación del mismo microorganismo en hemocultivos periféricos (igual especie y antibiograma).
- Tiempo diferencial de positividad del hemocultivo extraído a través del catéter de al menos 2 horas antes del extraído por venopunción (tiempo diferencial \geq a 120 minutos).

Tratamiento

Retiro del CVC

La indicación de retiro del CVC debe realizarse en las siguientes situaciones:

1. Toda ITS/CVC documentada salvo para *Staphylococcus coagulasa negativo* donde se puede intentar lock terapia (terapia antibiótica local intraluminal). En general se prefiere sacar el CVC si no es preciado y puede ser reemplazado con facilidad y sin riesgos.
2. En ausencia de documentación de ITS/CVC, pero presencia de:
 - 2.1. Signos de infección local
 - 2.2. Bacteremia y/o sepsis persistente más de 48 o 72 hrs sin otro foco evidente.
 - 2.3. Paciente grave cursando sepsis sin otro foco evidente.

Tratamiento antibiótico

Dada la epidemiología local con amplio predominio de cocáceas grampositivas, se inicia empíricamente vancomicina y ajusta según resultado de cultivos.

Agregar cobertura antibiótica empírica contra bacilos gram negativos en pacientes críticamente enfermos, sepsis, neutropénicos, presencia catéter femoral, existencia de colonización o infección por bacilos gram negativos

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento en casos no complicados debe ser de 14 días post retiro a excepción de *Staphylococcus coagulasa negativo* en que el tratamiento puede ser acortado.

Tabla manejo

Agente	Esquema	Observaciones
Staphylococcus coagulasa negativo	Según antibiograma 5-7 días 10-14 días	Agente menos asociado a mortalidad en relación a los otros agentes. Si el catéter es retirado En catéter preciado: se administra terapia sistémica + lock terapia x 10-14 días.
<i>S aureus</i>	Según antibiograma Mínimo 14 días	Siempre retirar CVC. Hemocultivos intratratamiento a las 72 horas. Idealmente realizar ecocardiograma siempre. Evaluación permanente durante tratamiento de complicaciones embólicas o EI más tardías.
Enterobacterias y bacilos no fermentadores	Según antibiograma Total 14 días	Siempre retirar CVC. Post retiro
<i>Candida albicans</i>	Equinocandinas 14 días posterior a último HC (-)	Siempre retirar el CVC. Realizar hemocultivos de control entre el 3er y 5to día de tratamiento. Completar 14 días posterior a último HC negativo. Realizar ecocardiograma de rutina para descartar endocarditis.
Otros agentes	Evaluación por el especialista	

Terapia local o “lock” terapia

Se utiliza en catéteres permanentes considerados como “preciados”. Siempre en asociación con terapia sistémica. Para utilizar este tipo de terapia es necesario que no existan complicaciones sistémicas y que el agente involucrado no sea *S aureus*, *P aeruginosa*, *Stenotrophomona maltophilia*, *Corynebacterium spp.*, *Bacillus spp.*, micobacterias u hongos.

En general el antibiótico más ampliamente utilizado es la vancomicina.

La duración del tratamiento local asociado al tratamiento endovenoso es de 14 días.

Debe realizarse seguimiento microbiológico (hemocultivos intratratamiento a las 72 horas), y si estos resultan positivos debe retirarse CVC.

Soluciones utilizadas en lock terapia	
Cefazolina	Cefazolina 1 ml + heparina 0,5 ml + SF 0,9 % 0,5 ml
Cefazolina + gentamicina	Cefazolina 1 ml + gentamicina 0,5 ml + heparina 0,5 ml
Gentamicina	Gentamicina 0,5 ml + heparina 0,5 ml + SF 0,9 % 1 ml
Vancomicina	Vancomicina 1 ml + heparina 0,5 ml + SF 0,9 % 0,5 ml
Vancomicina + gentamicina	Vancomicina 1 ml + gentamicina 0,5 ml + heparina 0,5 ml
Nota: las soluciones de los antibióticos señalados están a las siguientes concentraciones: vancomicina 5 mg / ml, cefazolina 10 mg / ml , gentamicina 5 mg/ml, preparados en solución salina al 0,9 %	

Tabla: conducta a seguir según situación clínica

Punta CVC (+) con HC periférico (-)	<i>S aureus</i>	Tratar por 7 días dado riesgo de bacteremia
	Bacilos Gram negativos	Tratamiento acortado (5–7 días) dado riesgo de bacteremia
	Otros	En ocasiones se sugiere tratamiento acortado según microorganismo aislado
Arrastre (+) con hemocultivo periférico(-)	<i>S aureus</i>	Retiro CVC y tratar por 7 días
	Otros	Si CVC transitorio: retiro Si CVC permanente: Decisión por especialista, retiro CVC o lock terapia.

Indicaciones de ecocardiograma

Portadores de válvula protésica, marcapaso o DAI

- Persistencia de fiebre y/o bacteremia luego de 72 horas de tratamiento antibiótico y del retiro de CVC
- Sospecha clínica de endocarditis infecciosa
- Todo paciente con ITS / CVC por *S aureus* (idealmente, pero en especial si hay foco a distancia, bacteremia persistente o manifestaciones de endocarditis)
- Antecedentes de endocarditis previa

Complicaciones de ITS/CVC

Siempre deben sospecharse en particular si el paciente presenta bacteremia persistente o fiebre mayor a 72 horas; la presencia de alguna de ellas determinará la duración del tratamiento y la necesidad de procesos diagnósticos o terapéuticos nuevos. Las más frecuentes son tromboflebitis séptica, endocarditis infecciosa, osteomielitis y artritis séptica.

Medidas de control

Existe norma específica de prevención de ITS/CVC en el hospital que norma tópicos en relación a la instalación, la mantención y el retiro del CVC.

Bibliografía

1. Mandell 8va edición
2. Up to date 2016
3. IDSA Guidelines for Intravascular Catheter-Related Infection. CID 2009:49
4. Coagulase-Negative Staphylococci. Clinical Microbiology Reviews p. 870–926 October 2014
5. Positive intravenous line tip cultures as predictors of bacteraemia. Journal of Hospital Infection (1998) 40: 35–38. Bacteremic complications of intravascular catheter tip colonization with Gram – negative microorganisms in patients without preceding bacteremia. Eur J Clin Microbiol InfectDis (2012) 31: 1027–1033.

7.-Infección del tracto urinario (ITU)

Esta guía tratará en forma separada ITU no complicada (cistitis aguda), pielonefritis aguda y bacteriuria asintomática.

ITU no complicada

Definición

Infección en un tracto urinario estructural y neurológicamente normal. En caso de hombres, mujeres embarazadas, niños, hospitalizados e institucionalizados se considera ITU complicada. Lo mismo si la infección está asociada a cuerpos extraños (cálculos, sondas), obstrucción, inmunosupresión, falla renal, trasplante renal y retención urinaria por enfermedad neurológica.

Manifestaciones clínicas

Son derivadas de la irritación producida por bacterias en la mucosa uretral y vesical. Así hay disuria, aumento de frecuencia miccional, orinas turbias y/o de mal olor y tenesmo vesical. A veces pueden manifestar dolor o sensibilidad suprapúbica.

Etiología

Más del 95% son causadas por una única especie bacteriana, siendo *E coli* el agente más frecuente (hasta 90% de urocultivos ambulatorios).

Luego pueden aparecer otras enterobacterias y cocáceas gram positivas como *S coagulasa negativo* (*S saprophyticus*). Sin embargo, los patrones de resistencia son mayores en cepas hospitalarias. El mecanismo patogénico involucrado es el ascenso de bacterias que normalmente colonizan la uretra, hacia la vejiga.

Epidemiología

Los datos epidemiológicos en algunos casos se extrapolan de las muestras de urocultivos ambulatorios, pero que no necesariamente se correlacionan con pacientes sintomáticos.

Actualmente en Hospital San Borja Arriarán (HCSBA) no se detallan en el informe de vigilancia de IAAS los urocultivos ambulatorios, puesto que muchas muestras provienen de pacientes usuarios de catéter urinario permanente (CUP).

Métodos diagnósticos

El diagnóstico puede establecerse con alta probabilidad a partir del cuadro clínico de síntomas urinarios bajos, en ausencia de secreción o irritación vaginal en la mujer.

El uso de tiras reactivas que miden leucocito esterasa (piuria), es útil y rápido, aunque si está negativo, no descarta el cuadro. También hay tiras reactivas que miden nitritos en orina, con falsos negativos dado por recuentos bacterianos bajos. La sensibilidad de los test varía según si los pacientes son o no sintomáticos. Un test de leucocito esterasa negativo junto a un test de nitritos negativos son predictivos de ausencia de ITU baja.

En el examen de orina se puede observar piuria que se refiere a >10 leucocitos/mm³, bacteriuria, leucocituria, nitritos, puede haber microhematuria.

En el caso de urocultivo, el diagnóstico de ITU requiere un recuento de colonias $>10^3$ UFC/ml de un uropatógeno, asociado a síntomas urinarios.

Diagnóstico diferencial

Se debe establecer con otras causas de disuria, como vulvovaginitis que habitualmente va acompañada de descarga vaginal y prurito o ardor vaginal. También considerar infecciones de transmisión sexual (ITSx) como uretritis chlamidial y herpes genital.

Tratamiento

En los últimos años se ha establecido que los síntomas de ITU baja pueden resolverse espontáneamente o posterior al tratamiento sintomático, tanto como con antibióticos. Es importante considerar además la duración del tratamiento, de acuerdo al objetivo que se busque alcanzar: cura clínica o microbiológica. El tratamiento antibiótico por 3 días es igual de efectivo que 5-10 días en ITU baja si se trata de cura sintomática. La cura microbiológica ha mostrado ser más efectiva con regímenes de 5-10 días.

Dado la mayor posibilidad de éxito de acuerdo a epidemiología local, se recomienda como terapia empírica nitrofurantoina 100 mg c/8hrs vo.

Frente a microorganismos sensibles, en ITU no complicada en mujeres, la recomendación de tratamiento antibiótico considera:

Antimicrobiano	Dosis	Duración (días)
Nitrofurantoina (macrocrustales)	100 mg c/8 hrs	5 días
Cotrimoxazol forte (160/800)	1 comprimido c/12 hrs	3 días
Ciprofloxacino	500 mg c/12 hrs	3 días
Cefadroxilo	500- 1000 mg c/12 hrs	7 días
Amoxicilina	1 gr c/ 8-12 hrs	7 días

Amoxicilina o ampicilina oral no deberían ser usados como terapia empírica, por su menor efectividad y alta prevalencia de resistencia a estos agentes. Considerar sólo con susceptibilidad del urocultivo (por ej. *E faecalis* sensible). En general no responden tan bien con terapias cortas.

Las recomendaciones en distintas guías sugieren dejar las quinolonas como alternativas en el tratamiento de ITU no complicada, dado por la presión antibiótica que ejercen en resistencia como también para reservar su uso en otras patologías.

Monitorización

No requiere exámenes de control. Tampoco está indicada la realización sistemática de análisis de orina ni urocultivos posteriores al tratamiento en pacientes asintomáticos.

En caso que los síntomas persistan por más de 5 días o se agreguen otros síntomas como fiebre y dolor lumbar, se debería ampliar estudio con imágenes renales y cultivos. Cuando se tomó urocultivo previo al inicio de tratamiento, se debería ajustar a los hallazgos de éste, aunque la mayoría de los pacientes se vuelven asintomáticos a las 48 hrs, incluso si el tratamiento no es concordante al cultivo obtenido.

Medidas de control

Van orientadas a disminuir la incidencia de ITU bajas, principalmente en mujeres en edad fértil, que son el grupo que mayormente presenta nuevos episodios. Para esto se recomienda medidas de higiene general, evitar uso de diafragmas o geles con espermicidas. Respecto al uso de jugos de Cranberry un reciente metaanálisis no mostró beneficio en su uso, probablemente en relación a la variabilidad de dosis usada.

En el caso de urocultivo positivo a microorganismo resistente, se deben tomar las precauciones de contacto (como uso de guantes, pechera) asociadas a las precauciones estándar.

Pielonefritis aguda

Definición

Infección tracto urinario superior, que incluye el parénquima renal; es una infección sistémica.

Manifestaciones clínicas

Incluyen síntomas sistémicos como fiebre, calofríos, dolor en flanco, náuseas y vómitos asociado a síntomas urinarios bajos como disuria, tenesmo, urgencia miccional, orinas turbias y/o de mal olor. En algunos casos, los síntomas urinarios bajos preceden 1 a 2 días a la fiebre y dolor lumbar. En paciente mayores, pueden manifestarse con síntomas atípicos como compromiso de conciencia y dolor abdominal.

Etiología

Al igual que en la ITU baja, en pielonefritis aguda el principal agente causal es *E coli*. Se agregan otras como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*; 5 a 10% son por cocáceas Gram positivas como *S coagulasa negativo*.

En el caso de pielonefritis post instrumentalización, ITU asociada a catéter urinario o ITU intrahospitalaria, los microorganismos aislados suelen tener un perfil de resistencia mayor (por ejemplo, *Serratia spp*), agregándose bacilos gran negativos no fermentadores (*Pseudomonas* y *Acinetobacter*) y cocáceas Gram positivas como *Staphylococcus aureus*.

Epidemiología

En el año 2015, de 1031 urocultivos de pacientes adultos hospitalizados en los servicios de Medicina, Cirugía, UPC y Ginecología del HCSBA, 552 fueron positivas a *E coli* (53,5%), 121 (11.7%) a *K pneumoniae*, 46 (4.5%) a *P mirabilis*, lo mismo que para *E faecalis*. *S aureus* se aisló en 20 muestras (1.9%), mientras que *S coagulasa negativo* en 25 (2.4%) urocultivos.

La sensibilidad de *E coli* a cefalosporinas de 3° generación fue de 86.5% en servicios no críticos, 70.9% susceptible a ciprofloxacino, 97,3% a piperacilina/tazobactam y 99% a amikacina.

En UPC la susceptibilidad de *E coli* a cefalosporinas de 3° y 4° generación bajaba a 74.5%, para ciprofloxacino, fue de 65.4% y 94.4% para piperacilina/tazobactam. En tanto para amikacina mantenía susceptibilidad alta 98%.

En servicios no críticos la susceptibilidad de *K pneumoniae* a cefalosporinas de 3° y 4° generación era de apenas 38,2%, 54,3% para piperacilina/tazobactam y 79,6% para ertapenem; en cambio para amikacina era de 98,2% y 95,7% para imipenem.

En UPC la susceptibilidad de *K pneumoniae* a cefalosporinas de 3° generación era 45,7%, 28,9% para piperacilina/tazobactam, 93,3% para ertapenem, 100% para amikacina y 97,2% para imipenem.

En *E faecalis*, susceptibilidad a ampicilina era de 98,6% y 83,3% en servicios no críticos y UPC, respectivamente.

S aureus era sensible a cloxacilina en 79,7% y 88,5% de los aislados en servicios no críticos y UPC, respectivamente. En todos los casos han sido 100% susceptibles a vancomicina.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico en pielonefritis aguda va orientado a determinar la repercusión sistémica del cuadro, descartar complicaciones y por supuesto a identificar el agente causal.

Se debe solicitar a todos: examen de orina completa, urocultivo, hemocultivos periféricos. Además creatinina, nitrógeno ureico, hemograma/VHS, electrolitos plasmáticos.

El cuadro clínico más un examen de orina con leucocituria, bacteriuria, piuria y/o nitritos es suficiente para el inicio de la terapia antibiótica empírica, luego de tomar los cultivos correspondientes.

El estudio de imágenes en primera instancia está reservado para la sospecha de complicación como obstrucción ureteral. En esos casos se solicita pielotAC o ecografía renal. En pacientes con sospecha de pielonefritis, el urocultivo con un recuento $>10^3$ UFC/ml se considera diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otros cuadros como apendicitis aguda, infarto renal, colecistitis aguda, gastroenteritis aguda, pancreatitis aguda, entre otros. Recordar que la urolitiasis puede acompañar a la pielonefritis o complicarla, en cuyo caso constituye una urgencia urológica y debe resolverse en las primeras 24 hrs. En hombres se debe considerar prostatitis aguda.

Tratamiento

Dado que la terapia inicial es empírica, es importante considerar el contexto del paciente. Si el paciente ha estado recientemente hospitalizado o lo está en el curso de esta infección, la probabilidad de microorganismos resistentes es alta, lo mismo si ha tenido una vía urinaria instrumentalizada (catéter urinario).

Además, en el contexto extrahospitalario, la resistencia de *E coli* a cefalosporinas de 3° generación va en aumento, por lo que es otro factor a considerar.

De acuerdo a esto, se sugiere como terapia empírica:

Antimicrobiano	Dosis habitual
Amikacina	15 mg/kg/día iv
Ceftriaxona	2 gr c/24 h ev
Ciprofloxacino (Sin uso ATB previos)	400 mg c/12 h ev o 500 mg c 12 hrs oral

Una vez obtenida la susceptibilidad del urocultivo, se debe ajustar la terapia. Varios estudios en pacientes críticos con disfunción renal aguda, han demostrado que el uso de amikacina en monodosis y en curso corto, es seguro y no se asocia a mayor daño renal.

La duración de la terapia es de 10-14 días. Se puede hacer cambio a terapia oral de acuerdo a la sensibilidad y tolerancia del paciente.

En caso de cocáceas gram positivas en la tinción de Gram, iniciar vancomicina 1 gr cada 12 hrs y luego ajustar según susceptibilidad. Si se aísla *E faecalis* sensible, preferir ampicilina 2 gr cada 6 horas, para luego pasar a amoxicilina oral.

Monitorización

Es importante siempre ajustar el tratamiento empírico a los resultados del urocultivo o hemocultivo. Si el paciente no presenta mejoría a las 72-96 hrs, se debe realizar estudio con imágenes para descartar complicaciones como abscesos renales, urolitiasis, otros.

Por otro lado, si la evolución es adecuada, se puede plantear en cambio a terapia oral con paciente afebril, sin dolor, con tolerancia oral y con opciones de terapia antibiótica oral según antibiograma, para completar 10-14 días de tratamiento. En caso de complicaciones, la terapia deberá prolongarse al menos 21 días y según evolución.

Se recomienda repetir urocultivo en pacientes que no responden luego de 3 días de tratamiento o cuando persisten los síntomas después de completado el tratamiento. Aquí la sospecha de microorganismo resistente o de complicaciones determina ampliar el estudio, buscando además anomalías urológicas que puedan incidir en la evolución.

Es importante además evaluar la creatinina en aquellos que al inicio presentaron algún grado de disfunción renal, para adecuar las dosis de antibióticos que requieran ajuste.

Medidas de control

Se consideran en caso de aislamiento de microorganismos resistentes, donde deben aplicarse precauciones de contacto hasta el alta del paciente.

8.- Mediastinitis postoperatoria

Definición

En la práctica moderna, la mayoría de los casos de mediastinitis son una complicación postoperatoria de intervenciones quirúrgicas torácicas cardiovasculares u otros.

Según el CDC (Centers for Disease Control and Prevention de EEUU), la mediastinitis posoperatoria se define como la entidad que cumpla con al menos 1 de los siguientes criterios:

1. Uno o más de los siguientes signos y síntomas:

- Fiebre (>38 °C)
- Dolor torácico
- Inestabilidad esternal

Más, al menos uno de los siguientes:

- Drenaje purulento del área mediastínica
- Ensanchamiento mediastínico

2. Cultivo bacteriano positivo ó identificación de microorganismo por técnica de biología molecular en espacio mediastínico.

3. Evidencia de mediastinitis durante la cirugía o por histopatología.

Epidemiología

En riesgo de mediastinitis postoperatoria varía de 0,4 a 5 % del total de cardiocirugías. Sin embargo, el riesgo puede ser considerablemente mayor en ciertos subgrupos de pacientes, como por ejemplo en trasplante cardiaco o usuarios de equipos de asistencia ventricular, donde las tasas han oscilado entre 2,5 a 7%. La mortalidad es significativa, la literatura describe 12-50%.

Etiología

Son predominantemente infecciones monobacterianas, frecuentemente bacterémicas (50-55%) de ahí la necesidad de tomar siempre hemocultivos para su evaluación.

En estadísticas internacionales los microorganismos causales más comunes son *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (45%), *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (16%), bacilos gram-negativos (17%), *Staphylococcus coagulasa negativos* (13%) y *Streptococcus* (5%). Se han descrito en casos aislados agentes inusuales, *Legionella*, *Mycoplasma hominis*, *Nocardia* e incluso *Mycobacterium tuberculosis*.

Mediastinitis por *S aureus* meticilino sensibles (SAMS) parece ocurrir más a menudo en el contexto de la colonización nasal preoperatoria, mientras mediastinitis postoperatoria por *S aureus* meticilino resistente (SAMR) sería a través de transmisión nosocomial entre pacientes.

Factores de riesgo

Factores propios del huésped tales como: desnutrición, diabetes o hiperglicemia perioperatoria, obesidad, enfermedad arterial periférica, tabaquismo, colonización preoperatoria de la piel con organismos potencialmente patógenos o de alta resistencia.

Factores de la cirugía y post operatorios: movilización de las arterias mamarias internas, procedimiento quirúrgico prolongado (>5 horas), necesidad reoperación dentro de los primeros 4 días, estadía prolongada en cuidados intensivos, politransfusión, entre otros.

Los dos factores asociados a mayor riesgo son la obesidad, especialmente en IMC>35 y diabetes.

Manifestaciones clínicas

Puede existir una presentación fulminante, sin embargo, lo más frecuente es que siga un curso subagudo. La mayoría de las manifestaciones se presentan dentro de los primeros 14 días de la cirugía.

Prácticamente todos los pacientes tienen fiebre, taquicardia, dolor torácico y/o inestabilidad esternal, signos de infección local de la esternotomía y/o secreción purulenta de la herida operatoria.

Otros hallazgos locales que pueden verse incluyen crepitación y edema de la pared torácica y el signo de Hamman (crujido que se produce simultáneamente con los latidos del corazón y oído por auscultación).

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de mediastinitis postoperatoria es generalmente fácil en pacientes que desarrollan infección dentro de varias semanas de la cirugía. Estos pacientes generalmente manifiestan el patrón clínico característico de fiebre, leucocitosis e inestabilidad esternal y/o drenaje a través de la esternotomía. El diagnóstico está prácticamente asegurado cuando se producen estos hallazgos en presencia de bacteriemia.

Sin embargo, en ocasiones es difícil diferenciar entre mediastinitis e infección superficial de la esternotomía. Como regla general, los pacientes con mediastinitis tienen signos de infección sistémica.

Laboratorio general:

- Hemograma + VHS
- PCR
- Función renal y ELP
- Perfil bioquímico
- Pruebas de coagulación

(En casos de inestabilidad hemodinámica, valorar perfusión, biomarcadores de daño miocárdico, gases arteriales y estado acido-base.)

Microbiológico:

- Hemocultivos (2)
- Cultivo en pabellón de: tejido celular subcutáneo, hueso y líquido mediastínico
- Cultivo por punción esternal bajo técnica estéril (si no se realiza lo anterior).
- Cultivo de cables de estimulación epicárdicos puede ser de utilidad en cuadros de inicio temprano.

Imágenes:

La tomografía computarizada (TC) contrastada es el examen de elección, más sensible que la radiografía en la demostración de los 2 hallazgos característicos de mediastinitis: líquido mediastínico localizado y/o neumomediastino, pero se debe tener presente la presencia normal de líquido en mediastino en el postoperatorio de hasta dos semanas.

Tratamiento

Existen 2 pilares:

- Tratamiento quirúrgico
- Terapia antibiótica

El desbridamiento quirúrgico es el pilar de la terapia, seguido de un cierre inmediato o un intervalo de herida abierta, seguida por un cierre primario retardado o colgajo.

La terapia antimicrobiana debe ser instaurada tan pronto el diagnóstico de mediastinitis se establezca o se sospeche, tras haber obtenido hemocultivos y otros cultivos relevantes si requiere.

Se recomienda como terapia empírica asociada:

-Vancomicina :

Carga con 20-30mg/kg por una vez, luego 15-20 mg/kg cada 12 hrs y ajuste con niveles plasmáticos (NP óptimos: 15-20 ug/mL)

+ piperacilina/tazobactam 4,5 gr cada 8 hrs iv

El régimen debe ajustarse tan pronto como los resultados de los cultivos y la duración óptima aceptada es 14-21 días. Si existe sospecha de hueso esternal como sitio de infección residual, pueden ser necesarias 4 a 6 semanas de terapia antimicrobiana. En esos casos debe evaluarse la existencia de terapia oral efectiva.

Medida de control

Se debe realizar profilaxis antimicrobiana de rutina, administrada dentro de 60 minutos antes de la incisión inicial. El medicamento habitual de elección es la cefazolina iv (2 gr). Considerar dosis de refuerzo en cirugías >4hrs o donde haya pérdida de sangre intraoperatoria >1500cc.

Se prefiere la vancomicina iv (15 mg / kg) si el paciente está colonizado previamente con SAMR, es alérgico a betalactámicos o si la cirugía se realiza en un hospital en el que SAMR y/o staphylococcus coagulasa-negativos son una causa común de infección postoperatoria ó si hay hospitalización preoperatoria mayor a una semana.

Algunos factores técnicos que son importantes para la prevención de infección de la herida esternal incluyen: la elección apropiada de sutura esternal con técnica de alineación adecuada de los bordes, hemostasia meticulosa, evitar el uso excesivo de electrocauterización, entre otras. Favorecer retiro precoz de cables epicárdicos.

9.-Meningitis postoperatoria

Definición

Meningitis es una entidad definida por la presencia de al menos 1 de los siguientes criterios:

1. Presencia de un microorganismo identificado por cultivo u otro método en líquido cefalorraquídeo (LCR) microbiológico realizado con fines diagnósticos (p ej: biología molecular).
2. Al menos 2 de las siguientes manifestaciones clínicas:
 - a. Fiebre $>38^{\circ}$ o cefalea
 - b. Signos de irritación meníngea
 - c. Compromiso de pares craneanos
3. Alteraciones del LCR
 - a. Aumento de glóbulos blancos, proteínas elevadas y la disminución de glucosa en LCR

Epidemiología

La meningitis postquirúrgica (MP) es una complicación infrecuente 0,3-1,5%, pero de indudable transcendencia clínica, con una mortalidad de 20-50%.

Etiología

Existe predominio de la flora cutánea, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativo y *Propionibacterium*, con un porcentaje creciente de bacilos gramnegativos, incluidos no fermentadores.

Factores de riesgo

Se han descrito varios factores de riesgo, como el tipo de cirugía (craniotomías: > riesgo), instalación de drenajes ventriculares, epidurales o derivación, tiempo quirúrgico de >4 hrs, ausencia de profilaxis, radioterapia previa, desarrollo de fistulas de LCR, intervención de cavidades paranasales y cirugías de urgencia.

De las comorbilidades del paciente considerar: diabetes, uso crónico de esteroides, alcoholismo, entre otros.

Manifestaciones clínicas

Un 33% de las meningitis se presentan en la primera semana post operatoria.

Las manifestaciones clínicas suelen consistir en fiebre, cefalea, signos meníngeos (50% casos) y alteraciones del nivel de conciencia.

Los fenómenos inflamatorios originados por determinados tipos de tumores, especialmente si invaden fosa posterior, la manipulación tisular durante la cirugía o la reabsorción sanguínea y de restos óseos pueden ser responsables de un cuadro clínico similar. Sin embargo, los cultivos resultan negativos (meningitis aséptica o química).

Lo anterior hace que el diagnóstico entre ambas entidades sea dificultoso por la similitud en la presentación inicial.

Diagnóstico

Para el diagnóstico se debe solicitar muestra de LCR (obtenidos por punción lumbar o drenajes): recuento celular diferencial, glucosa, proteínas, gram y cultivo.

Las alteraciones del líquido cefalorraquídeo que son debidas a inflamación sin infección pueden ser indistinguibles a las bacterianas.

Los exámenes generales con frecuencia suelen estar alterados por situación clínica de paciente.

Microbiológicos

- Gram y cultivo de LCR (1 mL para gram y cultivo corriente)
- Hemocultivos x 2

Imágenes

Tomografía computarizada cerebral: su rol principal es identificar contraindicaciones para la punción lumbar y complicaciones que requieren intervención neuroquirúrgica inmediata. Está indicado en la mayoría de los pacientes, permite una evaluación de tamaño ventricular, en caso de existencia de drenajes, aporta información de su correcto funcionamiento.

Resonancia nuclear magnética: más sensible que escáner en la representación de infección intracraneal e isquemia, se puede también evaluar tamaño ventricular, sin embargo, su disponibilidad es más restringida.

No obstante, siempre considerar los cambios postquirúrgicos habituales.

Tratamiento

Ante sospecha de meningitis post operatoria, inicio inmediato de tratamiento antibiótico, posterior a toma de cultivos.

Se recomienda como terapia empírica:

Vancomicina: carga con 20- 30mg/kg por 1 vez, luego 15-20 mg/kg cada 8 hrs iv + meropenem 2 gr cada 8 hrs iv

Controlar niveles plasmáticos de vancomicina, para alcanzar niveles valle de 15-20 mcg/L (puede requerirse niveles superiores a lo habitual)

*Para pacientes con alergia a betalactámicos: consultar a especialista.

En caso de ventriculitis:

La infusión intraventricular de agentes antimicrobianos, en ocasiones es necesaria, en especial cuando la infección es difícil de erradicar con sólo la vía parenteral. Sin embargo, ningún agente antimicrobiano ha sido aprobado para uso intraventricular y las indicaciones de su administración no están bien definidas.

En caso de existir drenaje ventricular externo (DVE), retirar e instalar uno nuevo de inmediato. Si se trata de un drenaje ventricular interno, retirar y reinstalar un DVE.

Dosis recomendadas, estimadas a través de la medición de la concentración mínima en líquido cefalorraquídeo.

- Vancomicina : 5-20 mg (mayor parte de estudios 10-20mg)
- Gentamicina : 4-8 mg
- Amikacina : 5-50 mg (dosis usual 30mg)
- Colistin (colistimetato sódico) : 10mg c/día o 5 mg cada 12 hrs

Para administración intraventricular de éstos fármacos se debe remover un volumen de 2-5 mL de LCR, inmediatamente se administra un volumen similar del antimicrobiano diluido en solución fisiológica estéril. El circuito de drenaje se debe detener por 1-3 horas para distribución del fármaco.

Valorar continuidad de antibióticos a las 48-72 hrs, si cultivos negativos, considerar meningitis aséptica y eventual retiro de antibióticos.

Medidas de control

Dentro de las medidas para minimizar el riesgo de infección, podemos señalar: preoperatorias donde destaca el uso adecuado de profilaxis antibiótica, además de asepsia de piel, mantener campo estéril, máximo cuidado con dispositivos implantables y adecuada cobertura con apósitos y películas adhesivas.

Durante la cirugía, reducir al mínimo la pérdida de sangre y trauma de tejidos; evitar la hipotermia a menos que sea deliberadamente inducida, hemostasia cuidadosa para evitar hematomas heridas postoperatorias.

Después de la cirugía, precauciones universales habituales para el contacto con el paciente, manejo de drenajes ventriculares bajo técnica estéril, evitar poner presión sobre la herida, entre otras.

10.-Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

Definición

Enfermedad respiratoria aguda de origen infeccioso, que compromete el parénquima pulmonar, ocasionada por la invasión de microorganismos patógenos que fueron adquiridos fuera del ambiente hospitalario.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas pueden incluir: fiebre o hipotermia, diaforesis, dolor torácico, disnea, tos con o sin producción de esputo o cambio en el color de las secreciones respiratorias en un paciente con tos crónica.

Desde el punto de vista diagnóstico se requiere la presencia de al menos 2 de los ya mencionados, además puede haber síntomas inespecíficos como: fatiga, mialgias, dolor abdominal, anorexia y cefalea, entre otros.

En cuanto al examen físico, la presencia de crépitos, soplo tubario, matidez, murmullo pulmonar disminuidos y vibraciones vocales aumentadas, son hallazgos que sugieren la presencia de un foco condensante.

Sin embargo, el diagnóstico de neumonía es clínico- radiológico, la historia clínica y examen físico sugieren la presencia de una infección pulmonar, pero el diagnóstico se confirma cuando se demuestra la presencia de infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.

Además, puede ser ocasionalmente útil para sugerir ciertas etiologías, diagnósticos alternativos o condiciones subyacentes.

Categorización clínica

Categorizar es el primer paso en el manejo, para definir tipo y lugar de asistencia, como así también la elección del tratamiento antimicrobiano inicial.

La clasificación más ampliamente usada es la desarrollada por la Sociedad Británica de Tórax: CURB-65.

	Score	Lugar de manejo	Mortalidad
C ompr conciencia U remia >20 R espiración >30x' B lood Press (PAS) < 90mmHg 65 > 65 años	0	Ambulatorio	0,7 %
	1	Ambulatorio	2,1%
	2	Hospitalizar / Ambulatorio vigilado	9,2%
	3	Hospitalizar - Considerar UCI	14,5%
	4	Hospitalizar - Considerar UCI	40%
	5	Hospitalizar - Considerar UCI	57%

Etiología

En la mayoría de las regiones *S. pneumoniae* corresponde aproximadamente a los 2/3 de los casos de NAC en los cuales se efectúa un diagnóstico microbiológico. Además, *H. Influenzae* y en menor grado *M. catarrhalis*, como así también bacterias atípicas (*mycoplasma* y *legionella* sp), están apareciendo como frecuentes agentes causales en

diversos pacientes, especialmente con la utilización de técnica moleculares de diagnóstico. En cuanto a *M. pneumoniae*, puede observarse diferencias en la incidencia, relacionada con la presencia o ausencia de brotes al momento del estudio. En un 30-60% de los casos no se define etiología.

Según la forma de presentación clínica y agente etiológico, se describen 3 síndromes:

1. Neumonía clásica
2. Neumonía atípica
3. Neumonía aspirativa

<u>Neumonía “clásica”</u>	<u>Neumonía “atípica”</u>	<u>Neumonía aspirativa</u>
- <i>S. pneumoniae</i> (15-60%) - <i>H. influenzae</i> (3-10%) - <i>M. catarrhalis</i> (1-2%) - <i>S. aureus</i> (3-5%) - Bacilos gram negativos (3- 10%)	- <i>M. pneumoniae</i> (1-30%) - <i>C. pneumoniae</i> (5-30%) - <i>Legionella spp</i> (2-8%)	- Agentes típicos + anaerobios predominantemente (cocáceas gram positivas y bacteroides).

*Con frecuencia se aísla más de un microorganismo

Puede existir neumonía de origen viral, en 2-15%, de predominio estacional (incluye influenza, parainfluenza, VRS y metapneumovirus). Según situación epidemiológica se debe considerar virus hanta.

En huéspedes inmunosuprimidos, se debe pensar en gérmenes oportunistas, como es el caso de neumonía por *P. jiroveci* (PCP) en pacientes infectados por VIH.

Finalmente, ciertos pacientes pueden presentar una NAC grave por *P. aeruginosa* (fibrosis quística, bronquiectasias), bacterias aeróbicas gramnegativas (alcoholismo o individuos provenientes de instituciones de asistencia médica prolongada).

Epidemiología

La incidencia anual de NAC en el adulto fluctúa entre 1,07 y 1,2 casos por cada 1.000 personas/año, elevándose en el adulto mayor de 65 años a 12,7- 15,3 casos por cada 1.000 personas/año, de los cuales un 60% requerirá hospitalización.

En Chile, las enfermedades respiratorias constituyen la 3ra causa de muerte de la población, siendo sólo superadas por enfermedades cardiovasculares y neoplasias.

NAC se posiciona como la principal causa de muerte por enfermedades infecciosas y la primera causa específica de muerte en la población mayor de 80 años.

Métodos diagnósticos: Exámenes complementarios

Generales:

La radiografía de tórax es indispensable para el diagnóstico, tiene una sensibilidad de 70-90% y especificidad de 40-70%. Otras pruebas de laboratorio de rutina pueden ser innecesarias para pacientes bajo 50 años con sospecha clínica de NAC, sin antecedentes mórbidos, **en ausencia** de las siguientes características, que se consideran criterios de gravedad:

- Alteración del estado mental
- Pulso ≥ 125 /lpm
- Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min
- Presión arterial sistólica < 90 mm Hg
- Temperatura $< 35^{\circ}\text{C}$ o $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Saturación $< 90\%$
- Radiografía de tórax: compromiso radiográfico multilobar o bilateral, presencia de cavitación o derrame pleural.

En todo paciente que requiera hospitalización se deben efectuar, al menos:

- Hemograma completo
- Función renal, incluyendo electrolitos plasmáticos
- Glicemia
- Gases arteriales
- Nitrógeno ureico
- Proteína C reactiva (opcional)

**En todo paciente con neumonía, debe considerarse descartar infección por VIH.

Microbiológico:

El costo/efectividad de efectuar los estudios microbiológicos tradicionales es controversial dado su bajo rendimiento. Está descrito, que la identificación del agente causal lleva a un cambio del antimicrobiano inicial en $< 10\%$ de los casos.

Estos exámenes incluyen:

1. Hemocultivos (2). Se debe realizar en todo paciente que requiere hospitalización
 - *Hallazgo de un posible patógeno en los hemocultivos es de 10-20%, pero puede ser la única identificación etiológica alcanzada. Considerar
2. Otros cultivos, se valoraran según situación clínica (ej líquido pleural)
3. Estudio expectoración según norma de toma y transporte de muestras. **
 - a. Tamizaje citológico (gram directo) debe tener más de 25 polimorfonucleares (PMN) y menos de 10 células epiteliales por campo para ser considerada una muestra adecuada para cultivo. En caso de neutropenia, informar pues el criterio de PMN > 25 x campo se inválida. * *La posibilidad de recuperar un potencial patógeno de NAC del cultivo del esputo es $< 35\%$.
 - b. Cultivo para anaerobios: sólo líquidos de cavidades estériles (pleural). En otros tipos de muestra, no tiene validez y no será cultivado.
 - c. Baciloscopia: idealmente en todo paciente con expectoración, pero obligatorio en sintomático respiratorio (tos > 2 semanas), paciente con neumonía no típica o sospecha de tuberculosis (especialmente si hay hemoptisis) o sospecha de infección por VIH.
 - d. En casos especiales, se realizará estudio por biología molecular.

Otros test diagnósticos:

1. Test serológicos: útiles en neumonía atípica.
 - a. Considerar IgM para *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittacci* (en casos clínica o epidemiológicamente sospechosos)

- b. Antígenos urinarios de *S. pneumoniae* y *L. pneumophila*: evaluar disponibilidad.
- 2. Fibrobroncoscopia: no se realiza de rutina. Reservada para casos seleccionados (huésped inmunocomprometido, sospecha de tuberculosis en ausencia de tos productiva, sospecha de neoplasia o cuerpo extraño, entre otras).
- 3. Considerar panel viral (Inmunofluorescencia directa o indirecta) si la epidemiología es sugerente (influenza, parainfluenza, adenovirus, virus respiratorio sincicial, metapneumovirus).
- 4. Biología molecular: técnica en creciente desarrollo y utilización, ya sea como búsqueda de agente individual o en paquetes (film array), no disponible en este centro al momento de redactar esta guía.

Recomendación

- 1. Ambulatorios: No se recomiendan los estudios microbiológicos en los pacientes con sospecha de NAC que se tratarán en forma ambulatoria.
- 2. Hospitalización
 - a. Sala: Se debe efectuar hemocultivos (2 frascos) y análisis de esputo (tinción de Gram, Ziehl-Neelsen y cultivo).
 - b. Unidad de Pacientes Críticos (UPC) (según disponibilidad): Se debe efectuar, además de lo anterior, pruebas séricas para *M. pneumoniae* y antígeno urinario para *Legionella spp* y *S. Pneumoniae*.
 - c. Estudios dirigidos adicionales según cada caso

Tratamiento antimicrobiano

El diagnóstico y tratamiento debe ser oportuno, retardo en su inicio aumenta mortalidad. La decisión empírica se basa en múltiples variables: severidad de la enfermedad, edad, efectos adversos, intolerancia, alergias, características clínicas, comorbilidades, medicamentos concomitantes, características epidemiológicas y costos. *S pneumoniae* siempre debe ser cubierto por cualquier tratamiento inicial, independientemente de cualquier otra consideración.

Hospitalización en sala	
Neumonía típica	1. Ceftriaxona 2 gr/día iv 2. Levofloxacin 500-750 mg /día vo o iv * Frente a comorbilidades se puede asociar betalactámicos + macrólido ó quinolona (levofloxacin).
Neumonía atípica	1. Levofloxacin 500-750 mg/día vo ó iv 2. Moxifloxacin 400mg/día vo 3. Azitromicina 500mg/día vo ó claritromicina 500c/12hrvo

Si se identifica microorganismo, se debe ajustar según susceptibilidad. De lo contrario, la terapia empírica debiera durar 7-10 días en neumonías no graves y sin complicaciones.

Hospitalización en unidad de paciente crítico (UPC)	
	1. Ceftriaxona 2 gr/día iv ó ampicilina/sulbactam 3 gr c/6 hrs iv + Levofloxacino ó claritromicina (dosis ya descritas)

Uso de corticoides como terapia complementaria, no ha demostrado aumento significativo de la sobrevida (3%).

Casos eEspeciales	
Alergia a betalactámicos	Fluoroquinolonas respiratorias (dosis descritas)
Sospecha de aspiración	Ceftriaxona 2gr c/día iv + clindamicina 600 mg c/8 hrs iv ó metronidazol 500 mg c/8 hrs iv
Bronquiectasias o fibrosis quística	Régimen con actividad antipseudomonas: Cefepime 2 gr c/12 hrs iv ó Ceftazidima 2 gr c/8 hrs iv ó Piperacilina/tazobactam 4,5 gr c/ 6hrs iv

Por microorganismo	
<i>S. pneumoniae</i> Duración: 7 días	1. Ceftriaxona o levofloxacino (dosis ya descritas) 2. Penicilina sódica 2-3 millones c/6 hrs iv* 3. Ampicilina 2 gr c/6 hrs iv* 4. Amoxicilina 0.75-1 gr c/8 hrs vo (casos no complicados)* (*con sensibilidad demostrada)
<i>H. influenzae</i> Duración: 7 días	1. Ampicilina (25% resistencia) 2 g c/6 h iv, si está documentada la susceptibilidad 2. Levofloxacino 500-750 mg c/día vo 3. Ceftriaxona 2 gr/día iv (casos resistentes o susceptibilidad pendiente)
<i>S. aureus metilino sensible</i>	1. Cloxacilina 2-3 gr c/6 hrs iv ó 2. Cefazolina 2 gr c/ 8 hrs iv
<i>S. aureus metilino resistente</i> Duración: 14 días	1. Vancomicina, dosis de carga de 20-30 mg/k, luego 15-20 mg/kg c/12 hrs y ajustar con niveles plasmáticos -Si CIM igual o mayor a 2 ug/mL, consultar especialista
<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Duración: 14 días	Claritromicina 500 mg c/12 hrs vo ó Azitromicina 500 mg/día vo ó Levofloxacino 500 mg/día iv o vo Tetraciclina 500 mg c/6hrs vo Doxiciclina 100 mg c/12 hrs vo

<i>Legionella spp</i> Duración: 14 días	1. Levofloxacino 500-750 mg/día iv ó vo 2. Claritromicina 1 gr/día vo en dos dosis
Otros bacilos Gram negativos (BGN) Duración: 10-14 días	Según antibiograma
Anaerobios Duración: 7 días	Penicilina 2-3mill c/ 6hrs o ampicilina 2 gr c/6hr iv + metronidazol 500 mg c/8 hrs iv Ceftriaxona (dosis descrita) + Metronidazol 500mg cada 8 hrs iv Ceftriaxona (dosis descrita) + Clindamicina 600 mg c/8 hrs iv Ampicilina/sulbactam 1,5-3 gr c/6 hrs iv Amoxicilina/clavulánico (875/125mg) 1 comp c/12 hrs iv
Influenza Duración: 5 días	Oseltamivir 75 mg cada 12 horas vo

Tratamiento secuencial

El cambio está determinado principalmente por la capacidad de tolerancia y absorción, dicho cambio se debe limitar a los pacientes clínicamente estables, que presentan una respuesta clínica favorable.

Criterios de estabilidad (IDSA/ATS Guidelines):

- Temperatura <37,8 °C
- FC < 100 latidos por minuto
- FR <25 respiraciones por minuto
- Presión arterial sistólica >90mmHg
- Saturación O2 >90% ó PO2 > 69mmHg
- Vía oral conservada
- Estado mental adecuado

Una vez que dado de alta, el paciente debe tener un control médico a los 10-14 días, se sugiere radiografía tórax de control, no antes de 4-6 semanas.

Terapia secuencial	
Microorganismo identificado	Según antibiograma
Microorganismo NO identificado	1. Amoxicilina/Ac. clavulánico (875/125 mg) 1 comp c/12 hrs vo 2. Levofloxacino 500-750 mg /día vo 3. Azitromicina 500mg c/día ó claritromicina 500 c/ 12hrs vo

Medidas de control

Se recomienda suspender el hábito tabáquico, control de comorbilidades e implementar programa de inmunización en la población de riesgo, vacuna antineumocócica y antiinfluenza.

11.-Neumonía intrahospitalaria

Definiciones

- **Neumonía intrahospitalaria (NIH):** infección del parénquima pulmonar que se desarrolla después de ≥ 48 hrs de ingreso al hospital y que no estaba incubándose al momento de la admisión del paciente. Se clasifica de acuerdo a su perfil temporal (precoz o tardía) y a su relación con la ventilación mecánica (NIH asociada o no a ventilación mecánica).
- **NIH precoz:** aquella que se presenta durante los primeros 4 días de hospitalización. Tiene mejor pronóstico y habitualmente es causada por bacterias adquiridas extrahospitalariamente y sensibles a antibióticos.
- **NIH tardía:** aquella que se presenta después del 4º día de hospitalización. Se asocia a un mayor riesgo de mortalidad y patógenos nosocomiales.
- **Neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVVM):** subtipo de NIH que se presenta después de 48 hrs de la intubación traqueal, en el caso del Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA), hasta 72 hrs de retirado el tubo endotraqueal.
- **Neumonía asociada a la atención de salud (NAAS):** se presenta en pacientes que no cumplen la definición “clásica” de NIH, pero que han estado en contacto con atención de salud o expuestos a antibióticos. Incluye a aquellos que: a) han estado hospitalizados por ≥ 48 hrs en los últimos 90 días; b) residen en hogares de ancianos o “establecimientos de cuidados crónicos” (ej. clínicas de rehabilitación neurológica); c) han recibido recientemente (≤ 30 días) terapia antibiótica intravenosa, quimioterapia o cuidados ambulatorios de heridas; d) se atienden en centros de hemodiálisis.

Inicialmente esta entidad se asocia a mayor riesgo de infección por patógenos MDR, sin embargo, actualmente esto es controversial. En la clasificación de IDSA/ATS 2016 ha sido retirada de la clasificación de neumonía nosocomial

Epidemiología

La NIH es la segunda infección nosocomial más común y se asocia a una alta mortalidad (30-70%), aunque no siempre atribuible a ésta (causa contribuyente más que determinante). Incrementa la estadía hospitalaria (8 a 44 días) y el consumo de antibióticos, lo que se traduce en mayores costos.

Se estima que hay 5-10 casos de NIH por cada 1.000 hospitalizaciones. El grupo de mayor riesgo es el de los pacientes tratados con ventilación mecánica invasiva (VMI), dado que 9-27% de los pacientes intubados desarrollará una NIH. En Chile hay en promedio 10,3 casos de NAVM por cada 1.000 días de VMI.

Etiología

Las NIH, NAVM y NAAS son causadas por un amplio espectro de agentes y pueden ser polimicrobianas. Raramente se deben a virus u hongos (en inmunocompetentes).

Las bacterias más comúnmente aisladas incluyen bacilos gramnegativos aeróbicos (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *Acinetobacter spp.*) y cocáceas grampositivas (*S. aureus*, especialmente meticilino resistente, SAMR). Los agentes anaeróbicos son poco frecuentes en NAVM.

Existen factores de riesgo para presentar infecciones por bacterias MDR (tabla N°1), lo que sumado al momento de presentación permite predecir los agentes causales más probables (tabla N°2). Asimismo, hay factores de riesgo específicos para cada patógeno (tabla N°3). En la tabla N°4 se presentan los agentes más comunes de las NAVM en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del HCSBA durante los años 2014 y 2015.

Pese a que frecuentemente se aísla *Candida spp.* En cultivos de aspirado endotraqueal, habitualmente corresponde a una colonización. Asimismo, *S. viridans*, *S. anginosus* y *Staphylococcus coagulasa negativo* son contaminantes orales de la muestra y no patógenos.

Tabla N°1. Factores de riesgo para infecciones por patógenos MDR

- Uso de tratamiento antibiótico en los 3 meses previos.
- Hospitalización en curso de >4 días.
- Presencia de factor de riesgo de NAAS (ver texto, sección “definiciones”).
- Inmunosupresión (por enfermedad de base o iatrogénica)

Tabla N°2. Patógenos asociados a NIH / NAVM

Precoz y sin factores de riesgo de patógenos MDR	Tardía y/o con riesgo de patógenos MDR
<ul style="list-style-type: none"> • <i>S. pneumoniae</i> • <i>H. influenzae</i> • <i>S. aureus</i> meticilino sensible (SAMS) • Bacilos gramnegativos entéricos (<i>E. coli</i>, <i>K. pneumoniae</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Proteus spp.</i>) sensibles a antibióticos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Los mismos del grupo anterior, más: • <i>P. aeruginosa</i> MDR • <i>K. pneumoniae</i> BLEE+ • <i>S. aureus</i> meticilino-resistente (SAMR) • <i>L. pneumophila</i>
BLEE+: portadora de betalactamasas de espectro expandido; MDR: multi resistente	

Tabla N°3. Factores de riesgo para patógenos específicos⁶.

<i>P. aeruginosa</i>	Estadía prolongada en UCI, corticoterapia, tratamiento antibiótico previo, enfermedad pulmonar estructural, especialmente fibrosis quística o bronquiectasias
<i>S. aureus</i>	Coma, traumatismo encéfalo-craneano, diabetes mellitus, insuficiencia renal, influenza

<i>S. pneumoniae</i>	, contacto con niños con infecciones respiratorias.
<i>L. pneumophila</i>	Tratamiento con corticoides en altas dosis, neoplasias (especialmente hematológicas),aire acondicionado y plantas de agua
Anaerobios	Cirugía abdominal reciente, aspiración presenciada.

Tabla N°4. Agentes más frecuentemente aislados en pacientes con NAVM en UPC HCSBA, los años 2014 y 2015 (n=47).

Agente	Frecuencia número (porcentaje)	Susceptibilidad (n° cepas susceptibles / total cepas estudiadas)*
<i>K. pneumoniae</i>	17 (36,2%)	Amikacina (16/16), cefotaxima (5/16), ceftazidima (5/16), cotrimoxazol (9/17) ertapenem (15/17), imipenem (16/16), meropenem (15/16) [§] , piperacilina-tazobactam (7/17). BLEE+ : 12/17 (70,6% de las cepas).
<i>S. aureus</i>	10 (21,3%)	Cloxacilina (3/10), clindamicina (3/10), cotrimoxazol (10/10), eritromicina (3/10), linezolid (10/10), rifampicina (10/10), tigeciclina (10/10), vancomicina (10/10). CIM de vancomicina en SAMR: 7/10 fue ≤1 µg/ml.
<i>P. aeruginosa</i>	8 (17%)	Amikacina (6/8), cefepime (3/7), ceftazidima (3/7), ciprofloxacino (2/8), colistin (7/8) [§] , gentamicina (6/7), imipenem (0/8), meropenem (1/8), piperacilina-tazobactam (2/8)
* Susceptibilidad no informada como porcentaje, dado n<30. <i>El resto de las cepas aisladas tenía susceptibilidad intermedia y no se encontró ninguna resistente.</i> <i>Acinetobacter baumannii no fue aislado en pacientes con NAVM los años 2014-2015.</i>		

Manifestaciones clínicas

Debe sospecharse NIH en pacientes que luego de ≥48 hrs de su ingreso al hospital presenten fiebre, expectoración purulenta, disnea y/o taquicardia, hipoxemia, leucocitosis, asociado a imágenes pulmonares que muestren infiltrados nuevos o progresivos.

Métodos diagnósticos

El diagnóstico de NIH y NAVM es difícil, dado que los síntomas clásicos de neumonía tienen una utilidad diagnóstica limitada. En el caso de la NAVM, existen criterios clínico-

radiológicos (criterios de Johanson) los cuales incluyen: infiltrados radiológicos nuevos más elementos clínicos sugerentes de infección (al menos 2): fiebre ($T^{\circ} >38^{\circ}\text{C}$), esputo purulento, leucocitosis o leucopenia. Sin embargo, su sensibilidad (69%) y especificidad (75%) son subóptimas, por lo que se recomienda complementarlos con métodos diagnósticos microbiológicos, idealmente no invasivos (cultivo de aspirado endotraqueal cuantitativo).

Recomendación de exámenes a realizar:

1. Hemograma, VHS, proteína C reactiva (PCR) (optativo, poca utilidad diagnóstica y de monitoreo, de estar disponible procalcitonina es más útil para monitoreo), creatininemia.
2. Radiografía de tórax, pósterio-anterior y lateral (esta última sólo si las condiciones del paciente lo permiten).
3. Estudio microbiológico: idealmente antes de iniciar el tratamiento antibiótico, pero sin retrasarlo en casos graves.
 - a. Hemocultivos (tomar 2 sets). Sensibilidad es baja (<25%), pero son altamente específicos.
 - b. Cultivo de expectoración (pacientes no intubados). La muestra debe ser representativa de la vía respiratoria baja (>25 neutrófilos/campo y <10 células epiteliales/campo); verificar en laboratorio si la muestra enviada cumplió este criterio y en caso negativo, tomar nueva muestra el mismo día.
 - c. Cultivo cuantitativo de aspirado endotraqueal (pacientes intubados). Un recuento de $\geq 10^6$ UFC/ml tiene una sensibilidad de 71-82% y especificidad 83-89%. Sin embargo, en algunas publicaciones se considera suficiente $\geq 10^5$ UFC/mL, proponemos utilizar ambos puntos de corte. Si el crecimiento está por bajo el punto de corte debe plantearse colonización o contaminación. Cultivo negativo en paciente sin cambios de antibióticos recientes (<72 hrs) es un elemento que va en contra del diagnóstico de NAVM (válido sólo para pacientes intubados) y el tratamiento podría ser descontinuado.
 - d. Tinción de Gram de muestra de expectoración o aspirado endotraqueal: puede ayudar a dirigir la terapia inicial.
 - e. Lavado broncoalveolar por fibrobroncoscopía: sensibilidad 22-100% y especificidad 88% con punto de corte $\geq 10^4$ UFC/ml⁷. No debe realizarse de rutina; debe considerarse en pacientes con neumonías moderadas a graves sin expectoración, en atelectasias masivas, abscesos pulmonares, mala muestra por métodos no invasivos en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo, o frente a mala respuesta al tratamiento.
 - f. Estudio de derrame pleural: citoquímico, pH, tinción de Gram y cultivo, en casos de derrame pleural significativo.

Diagnóstico diferencial

Incluye: infarto pulmonar, síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), edema pulmonar, hemorragia pulmonar, vasculitis pulmonar, linfangitis carcinomatosa, neoplasias pulmonares, toxicidad a drogas, neumonitis actínica, enfermedad pulmonar preexistente.

Tratamiento

Principios generales:

- a. Tratamiento antibiótico precoz (no esperar resultado de cultivos), previa toma de muestras para estudio microbiológico.
- b. Esquema antibiótico empírico debe cubrir los agentes más probables y dosis administradas deben ser adecuadas.
- c. Si el paciente ha recibido antibióticos recientemente, el esquema empírico no debe incluir los mismos fármacos usados.
- d. Ajustar tratamiento antibiótico según resultado de cultivos.
- e. Duración total del tratamiento debe ser la mínima necesaria, de acuerdo a la etiología.

Tratamiento empírico

Condición	Antibióticos recomendados ^{1,6}
NIH o NAVM precoz (≤ 4 días) y sin uso previo de antibióticos	Elección: ceftriaxona 1-2 gr/día iv Alternativa: ampicilina + sulbactam 3 gr c/6 hr iv Alergia a betalactamicos: levofloxacino 750 mg c/día iv o vo Si hay sospecha de neumonía aspirativa y el paciente está en tratamiento con ceftriaxona, agregar metronidazol 500 mg c/8 hr iv o clindamicina 600 mg c/8 hr iv.
NIH no NAVM con uso previo de antibióticos ó presentación tardía (>4 días)	Piperacilina-tazobactam 4,5 gr c/6 hr iv + (vancomicina**, carga: 20-30 mg/kg, luego 15-20 mg/kg c/12 hr iv) Si ha usado piperacilina-tazobactam previamente: imipenem 500 mg c/6 hr iv
NAVM con uso previo de antibióticos ó presentación tardía	Piperacilina-tazobactam 4,5 gr c/6 hr iv + amikacina 15 mg/kg/día iv + (vancomicina**, carga: 20-30 mg/kg, luego 15-20 mg/kg 12 hr iv)

	<p>Imipenem 500 mg c/6 hr iv + amikacina 15 mg/kg/día iv + (vancomicina**, carga: 20-30 mg/kg, luego 15-20 mg/kg c/12 hr iv)</p>
<p>** Agregar empíricamente vancomicina en pacientes que cumplen alguno de los siguientes criterios: tinción de Gram (+) para cocáceas grampositivas en racimo, inestabilidad hemodinámica o que se agravan en las primeras 24-48 hrs de terapia</p>	

Tratamiento específico

Deberá ser ajustado en base al resultado de los cultivos (48-72 hrs), en conjunto con equipo de infectología. Especialmente deberá reevaluarse la continuidad de amikacina (suspender si el agente aislado puede ser tratado con alternativas menos tóxicas) y de vancomicina (descontinuar si no se aisló SAMR; evaluar alternativas si se aisló SAMR con CIM de vancomicina $\geq 2\mu\text{g/ml}$) En caso de aislar *pseudomonas*, con una droga antipseudomónica adecuada, tratar con monoterapia.

Duración del tratamiento: se recomienda tratar por 7-8 días los casos de HAP, VAP o HCAP no complicada que han recibido tratamiento empírico adecuado y que han tenido buena respuesta clínica, sin evidencia de infección por bacilos gramnegativos no fermentadores. En caso de que el agente etiológico sea *P. aeruginosa* o *Acinetobacter spp* considerar tratar por 14 días.

Monitorización

Se espera la mejoría clínica luego de 48-72 hrs de terapia antibiótica, por lo que el esquema no debe ser cambiado antes de ese plazo, a menos que haya deterioro clínico o se cuente con los resultados de estudios microbiológicos.

El parámetro más precoz y sensible de buena respuesta es la mejoría de la oxigenación arterial. También es útil la disminución del CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score).

En los pacientes que no mejoran debe considerarse la posibilidad de que el patógeno sea resistente a los antibióticos usados, la presencia de complicaciones (ej. empiema o absceso pulmonar) o un diagnóstico alternativo (infeccioso o no infeccioso).

Si el paciente se deteriora, debe considerarse cambiar (ampliar) el espectro del tratamiento antimicrobiano y realizar un enfrentamiento diagnóstico agresivo (reevaluación microbiológica completa, hemocultivos, TAC de tórax y cavidades paranasales, angioTAC de tórax, etc).

Medidas de control

Prevención

Intervenciones para disminuir tasas de NAVM	
Mecanismo	Intervenciones
Evitar intubación	Uso de ventilación mecánica no invasiva.
Minimizar duración de intubación	Aplicar protocolos de destete de ventilación mecánica. Suspensión diaria de sedación. Movilización precoz.
Disminuir carga de patógenos en tracto digestivo	Aseo de cavidad oral con clorhexidina. Cepillado de dientes. Descontaminación selectiva de cavidad oral con antibióticos tópicos.
Disminuir la acumulación, filtración y aspiración de secreciones	Elevación de la cabecera a 30-45° Optimizar presión del balón del tubo endotraqueal Aspiración subglótica de secreciones

Prevención de transmisión de agentes infecciosos

De acuerdo a la “Norma de precauciones adicionales basadas en la transmisión (aislamientos)” del HSBA, se debe implementar precauciones de contacto y por gotitas (además de las precauciones estándar) en los pacientes con diagnóstico de neumonías intrahospitalaria en que se haya aislado agentes multi-resistentes (ej. enterobacterias BLEE+, SAMR, enterobacterias resistentes a carbapenémicos o bacilos gramnegativos pan-resistentes), estas medidas deben mantenerse hasta el alta.

12.-Neutropenia febril (NF)

Definición

Fiebre en este contexto es definida como una medición de temperatura oral y/o axilar igual o mayor a 38.3°C, o una temperatura igual o mayor a 38°C sostenida por un período de más de 1 hora.

Neutropenia corresponde a un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<500 \text{ cel/mm}^3$, o un RAN que se espera disminuya de 500 cel/mm^3 en las próximas 48 hrs. Neutropenia profunda se refiere al $\text{RAN} <100 \text{ cel/mm}^3$.

Neutropenia funcional se usa en pacientes con neoplasias hematológicas que determinan defectos cualitativos de los neutrófilos circulantes, por lo que se consideran en riesgo de infección a pesar de recuento normal de neutrófilos.

Manifestaciones clínicas

La sintomatología y signología en estos pacientes puede ser muy escasa y/o inespecífica, dado su menor capacidad de montar respuesta inflamatoria. Es necesario realizar una anamnesis completa y un examen físico exhaustivo, buscando dirigidamente lesiones de piel, zona perianal, mucosas, sitios quirúrgicos, vías venosas, senos paranasales, orofaringe, pulmones y abdomen. La evolución puede ser muy rápida, por lo que se debe reevaluar estos pacientes 2 veces al día.

Etiología

Infección clínicamente documentada ocurre en 20-30% de episodios febriles. Bacteremia ocurre en 10-25% de todos los pacientes, mayoritariamente en neutropenia prolongada y profunda. La mayoría de las infecciones ($> 80\%$) son causadas por especies de la flora endógena. Desde la década del 80 en adelante ha disminuido los bacilos gram negativos (BGN), consecuentemente con un aumento de bacterias gram positivas. Esto ha sido asociado al mayor uso de dispositivos venosos centrales que sirven de puerta de entrada para flora de piel. Sin embargo, en muchos centros nuevamente están aumentando los BGN, especialmente nosocomiales de mayor resistencia. De ahí la importancia de estudiar la epidemiología local: en el Hospital San Borja Arriarán (HCSBA), se mantiene el predominio de bacilos gram negativos particularmente enterobacterias (*E. coli*, *Proteus sp*, *Klebsiella sp.*) en pacientes que ingresan neutropénicos febriles de la comunidad o en sus primeros episodios febriles post quimioterapia. Identificación de *P.aeruginosa* en esta etapa es poco frecuente. En cuanto a gram positivos, predomina *S aureus* meticilino sensible asociado o no a la permanencia de un catéter venoso central (CVC). Aproximadamente el 20% de estas bacteremias en el servicio de medicina son por *S aureus*. De los *S aureus* aislados, el 80-89% son meticilino sensibles y todos 100% susceptibles a vancomicina.

Bacterias resistentes a antibióticos son esperables en pacientes neutropénicos que han estado expuestos a varios antimicrobianos o que tienen una hospitalización prolongada >7 días, lo que requiere una cuidadosa interpretación del antibiograma. La infección por hongos se debe sospechar después de la primera semana de neutropenia prolongada y antibióticos empíricos, aunque se describe en 5% como infección inicial. Especies de

Cándidas alcanzan el torrente sanguíneo por disrupción de barreras en la mucositis de estos pacientes, pero el compromiso de órganos profundos como hígado, bazo, corazón, es más raro. *Aspergillus* se asocia a infecciones graves de senos paranasales y pulmones habitualmente después de 2 semanas de neutropenia. Infecciones virales especialmente latentes, pueden reactivarse durante los episodios de neutropenia: virus Herpes simple y Varicella zoster.

Epidemiología

10-50% de pacientes con tumores sólidos y >80% de neoplasias hematológicas presentan fiebre durante el ciclo de quimioterapia asociado a neutropenia.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes que presentan fiebre durante la neutropenia no tendrán foco de infección clínico demostrable ni cultivos positivos. A pesar de ello, la terapia antimicrobiana empírica se considera urgente, antes de 2 horas de inicio de fiebre, dado la asociación clara entre neutropenia e infección en pacientes con cáncer y además, porque la infección puede progresar rápidamente en estos pacientes. El enfrentamiento adecuado y precoz está asociado a mejores resultados en términos de morbilidad y mortalidad.

Métodos diagnósticos

Tienen como objetivo evaluar la repercusión sistémica o estado general del paciente, detectar el o los focos infecciosos probables, y medir parámetros que permitan predecir riesgo.

Se debe solicitar: hemograma completo (incluyendo plaquetas y recuento diferencial de leucocitos), pruebas de función renal y hepática, orina completa, proteína C reactiva (PCR), hemocultivos periféricos (2), urocultivo y radiografía ó escáner de tórax de estar éste último disponible en forma expedita. Si clínicamente hay un foco posible, se debe intentar muestras para cultivo. Si además hay sospecha de cuadro viral por situación clínica y estacionalidad, debiera agregarse el panel viral.

Si el paciente tiene CVC, se debe tomar muestras de arrastre junto con las muestras de sangre periféricas para el método de tiempo diferencial, (un cultivo por cada lumen), además, siempre se debe incluir la toma de cultivo del catéter de reservorio de éste estar presente.

Diagnóstico diferencial

Fiebre de origen tumoral o neoplásica en pacientes neutropénicos es un importante desafío diagnóstico. Inicialmente es muy difícil determinar si un paciente neutropénico tiene fiebre como manifestación de infección o corresponde a su patología oncológica, por ello se inicia antimicrobianos en todos. Si los cultivos seriados son negativos, no existe localización clínica ni en imágenes y la fiebre no determina deterioro del paciente, es planteable la fiebre de origen tumoral. En estos casos, se puede suspender la terapia antimicrobiana y manejar la fiebre con antiinflamatorios, pero esta situación se plantea infrecuentemente.

Otros diagnósticos diferenciales son fiebre por drogas, tromboflebitis, enfermedad tromboembólica, reabsorción de hematomas, etc.

Tratamiento

Está demostrado que el enfrentamiento de estos pacientes requiere una estratificación de riesgo. Se recomienda usar criterios MASCC, para definir **neutropenia febril de alto** (score MASCC < 21) o **bajo riesgo** (score MASCC > 21).

Tabla 1: Sistema de puntuación para riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos febriles, basado en el modelo predictivo Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC).

Característica	Puntuación
Severidad de la enfermedad	
*Ausencia de síntomas o síntomas leves	5
*Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4
Tumor sólido o ausencia de infección micótica en tumor hematológico	4
Paciente ambulatorio	3
Ausencia de deshidratación	3
Edad <60 años	2

El máximo valor en este sistema es 26, y un puntaje de ≥ 21 predice un riesgo < 5% para complicaciones severas y una muy baja mortalidad (<1%) en pacientes neutropénicos febriles. También se puede utilizar una evaluación de riesgo de acuerdo a otros criterios clínicos. Se considera de alto riesgo en casos de:

Neutropenia prolongada >7 días y profunda <100 cel/mm³, comorbilidades y complicaciones (inestabilidad hemodinámica, neumonía o hipoxemia en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, dolor abdominal de inicio reciente, náuseas y vómitos o diarrea, cambios neurológicos, mucositis que impide alimentarse, infección de CVC. Insuficiencia hepática o renal).

La terapia antibiótica empírica inicial en **neutropenia febril** se basa en 3 pilares: categorización de riesgo, manifestaciones clínicas que orienten a un foco infeccioso y la microbiología de cada centro.

a. **NF de bajo riesgo (NFBR)**: uso de antibióticos orales ha demostrado similar resultado que antibióticos endovenosos en este grupo de pacientes, tanto en mortalidad como falla de tratamiento. Esquemas utilizados en adultos incluyen **quinolonas (levofloxacino) y betalactámicos asociados a quinolonas (amoxicilina/ac. clavulánico más ciprofloxacino).**

b. NF de alto riesgo (NFAR): el esquema empírico debe ser endovenoso, de amplio espectro y hospitalizado.

Este esquema debe contemplar un beta-lactámico que puede o no tener acción antipseudomonas. La cobertura de *Pseudomonas* se debe considerar en centros donde se demuestre su aislamiento en estos pacientes. Se han usado como monoterapia ceftazidima, cefepime, imipenem, meropenem y piperacilina/tazobactam.

La asociación de éstos antimicrobianos con aminoglucósidos no ha demostrado ser superior a la monoterapia pero sí se asocia a mayor toxicidad renal. Sin embargo, en centros donde los bacilos gram negativos presentan alto porcentaje de resistencia a betalactámicos (BLEE+), es una estrategia válida inicial para ampliar cobertura.

En el caso del HCSBA, el 10% de los aislados de *E coli* y hasta el 58% de *K pneumoniae* son BLEE (+). Ambos patógenos tienen susceptibilidad de 99% y 98% a amikacina, por lo que es el antibiótico de elección cuando se considere el uso combinado en el esquema de primera línea en neutropénicos.

La asociación con terapia anticocáceas gram positivas no se recomienda de entrada. Se debe considerar en grupos específicos, como sospecha de infección relacionada a CVC, infección de piel, partes blandas u óseo, neumonía o inestabilidad hemodinámica.

La elección entre vancomicina o betalactámico antiestafilocócico dependerá de la prevalencia de SAMR y de los riesgos individuales de cada paciente, además de la alergia a betalactámicos.

El uso de terapia antifúngica empírica se fundamenta en que hasta 20% de pacientes con neutropenia profunda y prolongada tendrán infección fúngica invasora, principalmente *Candida sp* y *Aspergillus sp*.

Con la idea de disminuir la mortalidad asociada a estas infecciones, se sugiere agregar tratamiento antifúngico al 4°-7° día de fiebre y neutropenia mantenida, sin foco clínico identificado.

Es de suma importancia en esta etapa realizar todos los esfuerzos posibles para objetivar la infección fúngica invasora. Para esto se debe solicitar: fondo de ojo, biopsia/cultivo de lesiones de piel, escáner de tórax, abdomen/pelvis y cavidades paranasales, determinación de galactomanano en sangre en forma seriada (al menos 2 tomas) y, eventualmente, galactomanano en lavado broncoalveolar.

El antifúngico recomendado será según sospecha clínica, pudiéndose utilizar equinocandinas (anidulafungina, caspofungina), voriconazol o amfotericina B deoxicolato.

No se recomienda fluconazol, por la posible resistencia de algunas especies de cándida.

El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (GM-CSF) no se recomienda en general, pero se puede considerar en pacientes en los cuales el riesgo anticipado de fiebre y neutropenia es >20%.

Tabla 2: Tratamiento neutropenia febril alto riesgo

Situación	Antimicrobiano	Comentarios
Pacientes sin antibióticos previos	<p>1. Ceftriaxona 1 g c/12 h + amikacina 15 mg/kg/día ev</p> <p>2. Ceftazidima 2 g c/8 h + amikacina 15 mg/kg/día ev</p>	<p>1. Primera elección</p> <p>2. En sospecha fundada de <i>P.aeruginosa</i></p>
Cobertura anti anaeróbica	<p>Metronidazol (500 mg c/8 hrs. ev, primera opción)</p> <p>ó</p> <p>clindamicina 600 mg c/8 h. ev) si no se sospecha de colitis necrotizante o <i>C.difficile</i>.</p>	<p>Sospechar anaerobios si hay: evidencia de mucositis necrotizante, absceso sinusal o periodontal, celulitis o absceso perianal, infección pélvica o intraabdominal, tiflitis o colitis necrotizante del neutropénico</p>
Pacientes con antibiótico previos u hospitalización reciente (evaluación caso a caso)	<p>1. Piperacilina/tazobactam 4,5 g c/6 h + amikacina 15 mg/kg/día ev</p> <p>2. Imipenem 0,5 g c/6 h ó meropenem 1 g c/8 h</p> <p>3. Imipenem 0,5 g c/6 h + amikacina 15 mg/kg/día ev</p>	<p>En casos de hospitalización de mas de 2 semanas durante el episodio de neutropenia febril proceder como si hubiera uso de antibióticos previos</p>
Adición de Vancomicina	<p>Dosis carga 20–30 mg/kg luego 15-20 mg/kg cada 12 hrs y ajustar con niveles después de 4° dosis (nivel de 15-20 mcg/mL)</p>	<p>Considerar en pacientes con infección de piel, sitio inserción CVC, flebitis, historia de colonización por <i>S. aureus</i> meticilino resistente o profilaxis reciente con quinolonas.</p>
Ajustes	<p>Si la fiebre remite dentro del tercer día: continuar mismo esquema</p>	<p>Ajustar terapia si se aísla agente etiológico asegurando antimicrobiano bactericida</p>
Fiebre al 4°-7° día de terapia antibiótica ya modificada	<p>Agregar:</p> <p>Amfotericina B deoxicolato 0.5-1 mg/kg/día</p> <p>ó</p> <p>Voriconazol 6 mg/ kg c /12 hrs primer día y luego 4 mg /kg c /12 hrs)</p> <p>ó anidulafungina (carga: 200 mg y luego 100 mg/día ev).</p>	<p>Sin documentación etiológica y deterioro clínico. La elección del antifúngico según sospecha clínica. Su uso no requiere documentación etiológica.</p>

Monitorización

La evaluación debe ser diaria, hasta que RAN sea $> 500 \text{ cel/mm}^3$ y complete 48 hrs afebril. La terapia antibiótica será evaluada a las 72 hrs de iniciada y luego cada 3 días hasta su resolución. Si no se aísla *S aureus* y en ausencia de foco clínico sospechoso de cocáceas gram positivas se debe suspender vancomicina.

Los parámetros a monitorizar serán clínicos: hemodinamia, curva térmica, examen físico; y de laboratorio: evolución del hemograma, RAN, curva de PCR. La duración habitual de la fiebre en NFAR en adultos es de 10 días.

Siempre que exista hemocultivos positivos ya sea a bacterias u hongos, se deben tomar hemocultivos de control hasta que éstos sean negativos, desde las primeras 72 hrs. Si evolución es favorable, se mantiene terapia antibiótica de amplio espectro, incluso con foco precisado, hasta que RAN sea igual o mayor a 500 cel/mm^3 . En ese momento se puede ajustar a los hallazgos de cultivos. Se podría cambiar a terapia oral si el RAN está recuperado y ha existido una respuesta favorable, con amoxicilina/ac. clavulánico más ciprofloxacino oral.

Si la evolución es desfavorable: fiebre persistente, aparición de nuevo foco, persistencia de cultivos positivos a las 72 hrs: reevaluación del paciente, toma de nuevos cultivos y cambio antibiótico.

En este escenario, se debe agregar al examen físico meticuloso, toma de imágenes (escáner de senos paranasales, tórax, abdomen y pelvis), ecocardiograma si hay CVC, etc. según la orientación clínica. La cobertura antibiótica debe incluir bacterias gram positivas y negativas resistentes.

Si antes de 72 hrs de iniciado el cuadro se produce agravamiento de paciente o shock séptico, entonces se debe cambiar antibióticos para cubrir bacterias resistentes según perfil de susceptibilidad de cada centro, además de traslado a unidad de pacientes críticos para el soporte necesario.

Duración de terapia: los antimicrobianos se extienden hasta que el paciente esté afebril por 48 hrs y RAN $>500 \text{ cel/mm}^3$, con un mínimo de 7 días.

Si está clínicamente estable, afebril, pero no se recupera RAN, podría extenderse para completar 14 días y luego suspender.

En el caso de foco clínico identificado o cultivos positivos, la duración será de acuerdo al microorganismo aislado y al sitio de infección (por ej bacteremia 14 días al menos).

Si se descarta infección fúngica invasora o es posible, pero se resolvió la neutropenia, las imágenes no son sugerentes y paciente clínicamente estable, se puede suspender antifúngicos a los 14 días.

Si existe infección fúngica demostrada la duración del tratamiento será de manejo por especialidad.

Medidas de control

Precauciones estándar en forma estricta: lavado de manos, uso de guantes, mascarilla y delantal. Lo ideal es habitación individual, para minimizar exposición a pacientes con infecciones virales altamente transmisibles o infectados/colonizados con bacterias multirresistentes.

Mantener objetos de uso personal limpios y de uso individual.

Restringir visitas y evitar las que cursen con cuadros infecciosos.

Uso de delantal como precauciones de contacto en pacientes infectados/colonizados con bacterias multirresistentes, infecciones de piel como impétigo extenso e infección por VHS. Alimentos y agua deben ser todos cocidos y blandos.

Asegurar tránsito intestinal diario, no uso de enemas ni de inyecciones intramusculares

Se recomienda enjuagues orales con antisépticos.

No llevar flores ni plantas a esa habitación

Bibliografía

1. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2011; 52.
Consenso Manejo Racional del Paciente con Cáncer, Neutropenia y Fiebre. Rev Chil Infect 2005; 22 (supl 2):

13.- Peritonitis Bacteriana Espontánea (PBE)

Definiciones

Peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o primaria: inflamación peritoneal causada por la invasión de bacterias en esta cavidad, la cual no es explicable por un foco infeccioso intraabdominal (ej. apendicitis, perforación de víscera hueca).

Bacterioascitis: cultivo de líquido ascítico positivo asociado a un recuento de neutrófilos <250 cél/ μ l. Puede representar una colonización transitoria del líquido ascítico o el estadio inicial de una PBE.

De acuerdo al contexto clínico, la PBE ha sido clasificada en tres grupos:

- Adquirida en la comunidad:** diagnóstico realizado en ≤ 48 hrs de hospitalización y en pacientes sin contacto con el sistema de salud en los 3 meses previos (ej. quimioterapia, hemodiálisis, visitas a unidad de emergencia).
- Asociada a cuidados de salud:** diagnóstico realizado en ≤ 48 hrs de hospitalización en pacientes con contacto reciente con el sistema de salud.
- Nosocomial:** diagnóstico realizado >48 hrs desde la admisión del paciente (y la patología no estaba presente al momento de ingreso).

Epidemiología

La PBE se presenta a todas las edades. Su incidencia ha disminuido en niños, pero es común en adultos, especialmente en aquellos con cirrosis hepática y ascitis. Los pacientes afectados generalmente tienen comorbilidades tales como cirrosis (alcohólica, post necrótica), hepatitis crónica activa, hepatitis viral aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, metástasis hepáticas, lupus eritematoso sistémico o linfedema. Asimismo, existen factores adicionales de riesgo para desarrollar PBE con daño hepático: cirrosis avanzada (Child-Pugh C), hemorragia gastrointestinal activa, episodios previos de PBE, una baja concentración de proteínas en líquido ascítico ($<1-1,5$ gr/dl), aumento de la bilirrubinemia ($>2,5$ mg/dl) y uso de inhibidores de la bomba de protones.

Etiología

La PBE es una infección monomicrobiana. Los agentes más comunes en la PBE adquirida en la comunidad son los bacilos gramnegativos entéricos (69%), siendo el más frecuente *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae*. Otros: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* (raro, asociado a erosión de hernia umbilical). Los anaerobios son muy raros. En las PBE nosocomiales predominan las cocáceas grampositivas.

Manifestaciones clínicas

La presentación de la PBE es aguda. Habitualmente se presenta en el contexto de un paciente con cirrosis avanzada, con hipertensión portal y ascitis evidente (preexistente).

Puede manifestarse por fiebre de bajo grado (50-80%), dolor o sensibilidad abdominal (pueden ser leves), alteración del estado mental o descompensación de una cirrosis previamente estable. Otros casos pueden ser asintomáticos, siendo diagnosticados en pacientes cirróticos hospitalizados por otras razones.

Métodos diagnósticos

Estudio de líquido ascítico

Se debe obtener una muestra de líquido ascítico mediante paracentesis realizada con técnica aséptica, idealmente antes del inicio del tratamiento antibiótico. Para su estudio se debe solicitar:

Recuento celular total y diferencial

Un recuento de neutrófilos >250 cél/ μ l en líquido peritoneal (determinado por microscopía) es compatible con el diagnóstico de PBE, incluso en presencia de cultivos negativos, pero se debe asegurar un predominio de neutrófilos y ausencia significativa de otras células. En caso de que el líquido ascítico sea hemorrágico, debe restarse 1 neutrófilo/ μ l por cada 250 eritrocitos/ μ l.

Tinción de gram

Cuando es positiva puede considerarse diagnóstica, pero su sensibilidad es baja (hasta 20%). Dado que la PBE es casi siempre monomicrobiana, si la tinción de gram evidencia múltiples morfologías debe sospecharse peritonitis bacteriana secundaria (PBS). Se requiere muestra adicional a frasco de cultivo.

Citoquímico

En la PBE la concentración de proteínas en líquido ascítico es habitualmente <1 gr/dl y la concentración de glucosa es >50 mg/dl; lo opuesto ocurre en la PBS.

Cultivos

Se debe inocular **inmediatamente** al menos 10 ml de líquido ascítico en una botella de hemocultivos aeróbicos. La inoculación inmediata aumenta la sensibilidad de los cultivos desde 50-77% (inoculación retardada) a 80-100%. Los cultivos de líquido ascítico pueden resultar negativos en hasta el 40-60% de los pacientes con PBE.

Hemocultivos

Se recomienda obtener al menos 2 sets de hemocultivos, dado que permiten el diagnóstico etiológico en pacientes con cultivos de líquido ascítico negativo (18,3% de los casos en una cohorte española).

Estudios imagenológicos

Los estudios de imágenes del abdomen se deben realizar ante la sospecha fundada de peritonitis bacteriana secundaria (ver diagnóstico diferencial), no de rutina.

Diagnóstico diferencial

Algunos de los diagnósticos diferenciales más importantes son:

- a. **Peritonitis bacteriana secundaria:** sospechar si hay dolor abdominal localizado, presencia de múltiples organismos en la tinción de gram o cultivo, concentración de neutrófilos y/o proteínas muy elevada en el líquido ascítico, falta de respuesta adecuada al tratamiento.
- b. **Hepatitis alcohólica:** cursa a menudo con fiebre, dolor abdominal y leucocitosis. Sin embargo, el recuento de neutrófilos en líquido ascítico es <250 cél/ μ l.
- c. **Carcinomatosis peritoneal:** El líquido ascítico puede tener un recuento de neutrófilos >250 cél/ μ l, pero habitualmente predominan otras células y el paciente está afebril.
- d. **Peritonitis tuberculosa:** Puede darse en contexto de pacientes cirróticos. Su presentación no es aguda. El líquido peritoneal evidencia pleocitosis linfocítica, pero en algunos casos puede haber predominio de neutrófilos.

Tratamiento

El tratamiento de la PBE es exclusivamente médico, a menos que exista sospecha de PBS, en cuyo caso se requiere una laparoscopia o laparotomía exploradora.

Aquellos pacientes con bacterioascitis sintomática deben ser tratados como PBE; por el contrario, aquellos con bacterioascitis asintomática deben ser sometidos a una nueva paracentesis en 48 hrs. Si el recuento de neutrófilos aumenta a >250 cél/ μ l, deben ser tratados como PBE. En caso contrario, deben ser observados.

Además del tratamiento antibiótico, está recomendada la administración de albúmina (1,5 g/kg al momento del diagnóstico más 1 g/kg el día 3), lo que ha demostrado disminuir el riesgo de síndrome hepatorenal y muerte.

Tratamiento antibiótico empírico

Debe iniciarse tratamiento empírico al momento del diagnóstico de PBE, sin esperar el resultado del cultivo. No se ha demostrado superioridad de un esquema terapéutico por

sobre otro, ni de la vía intravenosa por sobre la oral, en cuanto a la disminución de mortalidad. No obstante, las cefalosporinas de tercera generación son hasta ahora la terapia de elección (cefotaxima, ceftriaxona) e incluso son efectivas en pacientes con PBE comunitaria que reciben profilaxis con quinolonas.

Como alternativa terapéutica pueden utilizarse las quinolonas, excepto en pacientes que las están usando para profilaxis o en PBE nosocomiales. Los aminoglucósidos no están recomendados, por el riesgo de nefrotoxicidad. En la tabla N°1 se presentan los esquemas sugeridos para el tratamiento empírico:

Tabla N°1. Alternativas para el tratamiento empírico de la PBE	
Contexto del paciente	Opciones de tratamiento y dosis
PBE comunitaria SIN profilaxis con quinolonas.	Ceftriaxona 1 gr c/12 hr IV o 2 gr c/24 hrs Ciprofloxacino 400 mg c/12 hr IV o vía oral 500 c/ 12 hrs
PBE comunitaria Y uso de profilaxis con quinolonas.	Ceftriaxona 1 gr c/12 hr IV
PBE en paciente con larga estadía hospitalaria y uso previo de antibióticos	Piperacilina/tazpobactam 4.5 g c 8hrs ev o un carbapenémico en dosis habituales

* Regimen de Ceftriaxona 2 gr/día en 1 dosis, se puede utilizar si albumina >2gr/dL

Tratamiento antibiótico definitivo

Debe definirse según la evolución del paciente y el resultado de los cultivos. En casos de infección demostrada por agentes resistentes a antibióticos, el paciente debe ser evaluado por equipo de infectología para definir la terapia. Si los cultivos resultan negativos pero el diagnóstico de PBE está adecuadamente fundamentado (neutrófilos >250 célula/ μ l), el tratamiento antibiótico debe completarse.

Duración del tratamiento

La mayor parte de los pacientes pueden ser tratados por 7 días, dado que la eficacia es similar a tratamientos más largos (10 días).

Monitorización

Se debe monitorizar al paciente en forma clínica (resolución de síntomas) y también mediante exámenes de laboratorio, especialmente la función renal. En los casos en que la evolución clínica no ha sido satisfactoria o si los cultivos resultaron positivos para un agente inusual (o resistente a antibióticos), debe realizarse una segunda paracentesis a las 48 hrs de tratamiento antibiótico. En caso de cultivo negativo con buena respuesta clínica se puede postergar 1-2 días la punción ascítica para mejor evaluar la desinflamación peritoneal con disminución de la celularidad. Se espera que el recuento de neutrófilos en el líquido ascítico haya disminuido al menos un 25% respecto al basal.

Medidas de control

Antibióticos para prevención de PBE

El uso de antibióticos para la prevención de PBE debe restringirse a los pacientes que por sus características, tienen alto riesgo de desarrollar esta infección: a) los que cursan con hemorragia digestiva aguda; b) algunos pacientes con proteínas <1,5 g/dl en líquido ascítico; c) los que han tenido PBE.

Pacientes con hemorragia gastrointestinal aguda

El uso de antibióticos profilácticos en pacientes con hemorragia digestiva aguda y cirrosis disminuye el riesgo de PBE (RR=0.29 [IC 95%= 0.15, 0.57]) y la mortalidad.

Esquemas recomendados:

- a. **Elección:** ceftriaxona 1 gr/día iv (inicial), seguida de ciprofloxacino 500 mg c/12 hr vo (a las 48-72 hrs, en cuanto el paciente se estabilice y pueda recibir fármacos por vía oral). Duración total: 7 días.
- b. **Alternativa:** ciprofloxacino 400 mg c/12 hr iv (inicial), seguido de ciprofloxacino 500 mg c/12 hr vo (en cuanto el paciente se estabilice y pueda recibir fármacos por vía oral). Duración total: 7 días.

Pacientes con proteínas en líquido ascítico < 1,5 g/dl y sin historia de PBE (prevención primaria)

Se recomienda profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg/día en forma indefinida en pacientes sin historia de PBE, que tienen proteínas en líquido ascítico <1,5 g/dl asociado a alguna de las siguientes:

- a. Falla renal (creatininemia $\geq 1,2$ mg/dl, BUN ≥ 25 mg/dl o natremia <130 meq/l) O
- b. Falla hepática (Child-Pugh ≥ 9 puntos y bilirrubinemia ≥ 3 mg/dl).

Pacientes con antecedentes de PBE (prevención secundaria)

Los pacientes que se recuperan de un episodio de PBE tienen una probabilidad de 70% de presentar un nuevo episodio en el siguiente año. Es por ello que se recomienda prevención secundaria con ciprofloxacino 500 mg/día en forma indefinida. Los esquemas intermitentes (semanales o 5 veces a la semana) podrían ser menos eficaces (debido al desarrollo de resistencia antibiótica) por lo cual no se consideran de elección.

14.-Infecciones en pie diabético (IPD)

Definición

Infecciones en pie diabético (IPD): invasión y multiplicación de microorganismos en los tejidos infra maleolares de pacientes diabéticos, con compromiso de una o más de las siguientes estructuras: piel, partes blandas, articulaciones o huesos.

Epidemiología

Las IPD son comunes. Usualmente complican úlceras primariamente no infectadas, las que se originan por traumas menores, en presencia de neuropatía y frecuentemente, enfermedad arterial periférica. Entre 15-25% de los pacientes diabéticos desarrollarán úlceras en los pies a lo largo de su vida y de ellos, hasta el 24% tendrán infecciones. Las IPD causan la mayor parte de las hospitalizaciones relacionadas a diabetes y >50% de las amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores.

Etiología

Las IPD pueden ser causadas por un amplio espectro de patógenos, lo que se relaciona con su extensión y profundidad (ver diagnóstico), uso previo de antibióticos y presencia de factores locales, tales como isquemia, necrosis, maceración, etc (tabla N°1).

Celulitis o úlceras superficiales con infección leve	Cocáceas grampositivas (Staphylococcus aureus, Streptococcus β-hemolítico)
Úlceras crónicas o previamente tratadas con antibióticos	Cocáceas grampositivas +, incluidos enterococos Bacilos gramnegativos entéricos
Úlceras crónicas refractarias, asociadas a isquemia, necrosis o formación de gas	Cocáceas grampositivas Bacilos gramnegativos Anaerobios (Peptostreptococcus spp., Bacteroides spp., etc) Eventualmente hongos
Úlceras maceradas	Patógenos previamente mencionados+ Bacilos gramnegativos no entéricos (ej. Pseudomonas aeruginosa).
Osteomielitis	Frecuentemente <u>polimicrobiana</u> : Staphylococcus aureus (~50%) Staphylococcus coagulasa negativa (~25%) Streptococcus spp. (~30%) Enterobacterias (~40%).

Las bacterias comensales de la piel (*Staphylococcus coagulasa negativa*, *Corynebacterium spp.* o *Bacillus spp.*) habitualmente no son la causa de las IPD, a menos que exista material de osteosíntesis u otros dispositivos similares. Algo similar ocurre con *Enterococcus spp.* (agente de baja virulencia), que habitualmente puede ser ignorado a menos que se haya aislado en cultivos profundos tomados con técnica aséptica o en presencia de material de osteosíntesis.

Manifestaciones clínicas

Cualquier úlcera pedia en un diabético puede estar infectada. Sin embargo, las IPD habitualmente se manifiestan por signos de inflamación (eritema, calor local, edema, sensibilidad o dolor), secreción (purulenta o no purulenta), friabilidad y descoloración de los tejidos o mal olor. Pueden asociarse signos de respuesta inflamatoria sistémica (fiebre, taquicardia, taquipnea, leucocitosis o elevación de reactantes de fase aguda), aunque su ausencia no descarta una IPD.

Diagnóstico

Se debe evaluar la herida misma, la extremidad afectada y al paciente como un todo. El diagnóstico de IPD se basa en la presencia de al menos 2 síntomas/signos clásicos de inflamación o la presencia de secreción purulenta.

Clasificación de severidad

Al momento del diagnóstico se debe clasificar la severidad de la infección. Para ello existen diferentes clasificaciones, la escala propuesta por IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot) o IDSA, aunque en el medio local es más frecuente el uso de la clasificación de Wagner (tabla N°2).

Tabla N°2. Clasificación de Wagner	
Grado	Descripción
Wagner 0	Sin úlcera (lesión pre o post ulcerativa)
Wagner 1	Úlcera superficial
Wagner 2	Úlcera profunda (puede exponer tendones o cápsula articular)
Wagner 3	Úlcera hasta el plano óseo
Wagner 4	Gangrena parcial (antepie)
Wagner 5	Gangrena del pie completo

Exámenes a realizar

Laboratorio general

- Hemograma, VHS, proteína C reactiva, creatinemia, glicemia

Estudio microbiológico

- Tinción de Gram y cultivo de tejido blando profundo, obtenido por biopsia o curetaje, después de adecuado aseo y desbridamiento de la herida. **No realizar cultivos de muestras obtenidas “en sala” por hisopado de la herida**, dada su pobre correlación

con los cultivos de tejido profundo. Si hay colecciones en partes blandas, obtener una muestra por punción. Repetir cultivos sólo si el paciente no evoluciona bien.

- Cultivo óseo, ante evidencia o sospecha de osteomielitis. Si se realiza durante un procedimiento de amputación, la muestra debe ser del hueso remanente (“proximal”) y no del hueso amputado.
- Hemocultivos (2), en caso de infecciones severas.

Estudios imagenológicos

- Radiografía (RX): buscar destrucción ósea, gas en tejidos blandos o cuerpos extraños radio-opacos. En caso de sospecha persistente de osteomielitis puede ser útil repetirla después de al menos 2 semanas.
- Resonancia nuclear magnética (RNM): en sospecha de abscesos de partes blandas u osteomielitis no evidentes al examen clínico o radiológico, es el examen de imagen de mayor precisión

Estudio histopatológico

- Biopsia ósea, en caso de sospecha de osteomielitis. Si se realiza durante una amputación, obtener la muestra del hueso proximal.

Diagnóstico diferencial

Otras causas no infecciosas de inflamación del pie, entre otras: trauma, gota, trombosis, estasis venoso.

Osteomielitis en pie diabético

La infección ósea casi siempre se produce por contigüidad de una úlcera crónica infectada, habitualmente en el antepie. Se puede encontrar osteomielitis en hasta el 15% de los pacientes con pie diabético ulcerado, en 20% de todas las IPD y en alrededor del 50% de las IPD severas. Puede ser difícil de diferenciar de la osteoartropatía de Charcot.

Sospecha de osteomielitis

Se debe sospechar osteomielitis en los siguientes casos:

- Úlceras grandes (>2 cm²) o profundas, especialmente si son crónicas y ubicadas sobre prominencias óseas.
- Úlceras que no sanan después de 6 semanas de tratamiento.
- Hueso visible a través de la herida.
- Hueso palpable a través de la herida mediante un estilete estéril (*probe-to-bone test*). Este test tiene un alto valor predictivo positivo en pacientes de alto riesgo.
- Presencia de un ortejo rojo y edematoso (dedo en “salchicha”).
- VHS >70 mm/hr.
- Radiografía con signos compatibles (reacción perióstica, erosiones óseas, esclerosis ósea, secuestro, involucro, etc)
- RNM con hipointensidad focal en T1 e hiperintensidad en T2.

Diagnóstico de osteomielitis

Diagnóstico definitivo: biopsia ósea compatible (inflamación aguda o crónica, necrosis) y aislamiento de bacterias desde una muestra ósea representativa, obtenida con técnica aséptica.

Diagnóstico probable: si no se realiza biopsia, el diagnóstico se basa en elementos clínicos, de laboratorio (incluyendo cultivos) e imageneológicos.

Tratamiento de IPD

Se recomienda hospitalizar a pacientes con: a) infecciones severas; b) infecciones moderadas que tienen complicaciones asociadas (ej. enfermedad arterial periférica severa); c) incapacidad de adherir a tratamiento ambulatorio; d) falta de mejoría con tratamiento ambulatorio.

El tratamiento óptimo de las IPD implica terapia antibiótica sistémica asociada a cuidados de la herida, eventualmente incluyendo procedimientos quirúrgicos.

Tratamiento antibiótico empírico

Si es posible debe iniciarse después de que se haya obtenido las muestras de tejido para cultivo. La elección del esquema antibiótico debe basarse en la severidad de la infección, entre otros factores (tabla N°3). En caso de infecciones severas, la vía de administración debe ser intravenosa, al menos inicialmente.

Tabla N°3. Terapia empírica recomendada para IPD.	
Infección leve	Úlcera con inflamación superficial, poco extensa y sin toxicidad sistémica
Sin factores especiales	Oral: Cefadroxilo 1 gr c/12 hr vo ó Cloxacilina 500-1000 mg c/6 hr vo (segunda opción) Parenteral: Cefazolina 2 gr c/8 hr iv ó Cloxacilina 2-3 gr c/-6 hr iv
Alergia o intolerancia a β -lactámicos	Moxifloxacino 400 mg/día vo ó Clindamicina 300 mg c/8 hr vo
Infección moderada o severa	Úlcera con inflamación profunda o extensa o acompañada de toxicidad sistémica
Adquirida en la comunidad (terapia empírica)	Ampicilina + sulbactam, 3 gr c/6 hr iv ó Ceftriaxona 2 gr/día iv + metronidazol 500mg c/8 hrs iv ó Ceftriaxona 2 gr/día iv + clindamicina 600mg c/8hrs iv ó

	Ciprofloxacino 400mg c/12 hrs iv (o 500mg c/12 hrs vo, según caso) + metronidazol 500mg c/8hrs iv
Hospitalización reciente, fracaso terapéutico o paciente grave	Piperacilina/tazobactam 4,5 gr c/8 hr iv + vancomicina carga de 20-30 mg/kg iv por 1 vez, luego 15-20mg/kg c/12 hrs iv ó Ertapenem 1 gr/día iv + vancomicina carga de 20-30 mg/kg iv por 1 vez, luego 15-20mg/kg c/12 hrs iv
Osteomielitis (ver guía infecciones óseas)	Si es posible, basarse en el resultado del cultivo óseo. Si requiere antibiótico en forma perentoria por compromiso de partes blandas, basarse en recomendaciones de esta tabla.

Tratamiento antibiótico definitivo

Se debe elegir considerando el resultado de cultivos, la sensibilidad de los agentes aislados y la respuesta al tratamiento antibiótico empírico.

Duración del tratamiento

Se sugiere que la duración de la terapia se ajuste a la severidad de la IPD:

- IPD que compromete partes blandas leve: 1-2 semanas
- IPD que compromete partes blandas moderada-severa: 2-3 semanas.
- IPD con compromiso óseo sin resección completa del tejido infectado: 4-6 semanas.
- IPD con compromiso óseo y resección completa del tejido infectado: 2-5 días a contar desde la amputación.

La biopsia ayuda a determinar duración de la terapia

Tratamiento quirúrgico

Evaluar por cirujano a los pacientes con úlceras moderadas o severas. Esta evaluación debe ser realizada en forma urgente cuando se estime que hay riesgo vital o de pérdida de la extremidad. Además, en caso de sospecha de isquemia, el paciente debe ser evaluado por un cirujano vascular.

Se recomienda desbridar cualquier herida con tejido necrótico o callo periférico. El procedimiento requerido puede ser menor o mayor.

Se recomienda **cirugía urgente** en casos de abscesos profundos, síndrome compartimental e infecciones necrotizantes de partes blandas. Debe considerarse tratamiento quirúrgico en forma menos urgente cuando hay una cantidad significativa de tejido no viable.

En el caso de la osteomielitis, algunos casos seleccionados pudieran ser tratados primariamente con antibióticos. Sin embargo, se favorece el tratamiento quirúrgico en casos de osteomielitis en que haya significativa necrosis ósea o exposición articular, cuando el pie no impresione rescatable desde el punto de vista funcional, pacientes previamente postrados, infecciones por agentes resistentes a antibióticos o isquemia no revascularizable.

Monitorización

La evolución del paciente debe ser monitorizada en forma clínica, así como también a través de exámenes de laboratorio (hemograma, VHS, PCR). Vigilar y optimizar el control glicémico. En caso de buena evolución no tomar nuevos cultivos. En caso de sospecha persistente de osteomielitis no evidente en radiografía inicial, repetirla luego de al menos 2 semanas.

Medidas de control

Dado que la mayor parte de las IPD se originan en úlceras no infectadas, la mejor forma de evitar las infecciones es mediante la prevención y diagnóstico precoz de las úlceras pedias. Para ello, se recomienda el examen periódico de los pies, evitar actividades que puedan lesionarlos, uso de calzado adecuado y tratamiento de cualquier lesión pre-ulcerativa. Para los pacientes que ya tienen úlceras no infectadas se recomienda la remoción de callos y detritus, descargar la presión de las zonas ulceradas, cubrir la herida con apósitos que controlen el exceso de exudado pero que mantengan cierto grado de humedad. No se recomienda el uso rutinario de antibióticos tópicos para prevenir infección.

Bibliografía

1. Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2015.
2. Gemechu FW, Seemant F, Curley CA. Diabetic foot infections. *Am Fam Physician* 2013;88:177-84.
3. Pasternack MS, M. Cellulitis, Necrotizing Fasciitis, and Subcutaneous Tissue Infections. In: Bennett J. DR, Blaser MJ., ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014:1194-215.
4. Ramsey SD, Newton K, Blough D, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:382-7.
5. Uckay I, Aragon-Sanchez J, Lew D, Lipsky BA. Diabetic foot infections: what have we learned in the last 30 years? *Int J Infect Dis* 2015;40:81-91.
6. Uckay I, Gariani K, Pataky Z, Lipsky BA. Diabetic foot infections: state-of-the-art. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014;16:305-16.
7. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:e132-73.
8. Pérez E, Mancilla C, Hernández S, Cifuentes M. Manual de toma y transporte de muestras. In: *Laboratorio clínico HCSBA*, ed.2011:1-83.
9. Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32 Suppl 1:16-2

15.-Infecciones de piel y tejidos blandos

Las infecciones de estas zonas corresponden a diversas entidades, con características clínicas particulares, aunque a veces sobrepuestas y etiologías diversas, aunque también con frecuencia compartidas.

Entidades	Definición
Dermatitis Seborreica	Aéreas escamosas, piel roja de preferencia en cuero cabelludo, componente infeccioso menor pero asociada a dermatomicosis
Impétigo	Infección bacteriana superficial más frecuente en niños. Habitualmente estreptocócica
Foliculitis	Inflamación superficial o profunda del folículo piloso. Se encuentran pústulas y pápulas eritematosas en piel pilosa.
Furúnculo	Infección del folículo piloso con extensión a través de la dermis hasta el celular subcutáneo donde se forma un absceso
Ántrax o Carbunco	Abscesos más extensos que se extienden a grasa subcutánea Es causado por estafilococos y no debe confundirse con carbunco que es la infección por <i>Bacillus anthracis</i> (aunque los nombres se sobreponen)
Erisipela	Infección de dermis superficial y vasos linfáticos. Bordes definidos.
Celulitis	Infección de dermis profunda y grasa subcutánea. Bordes difusos.
Fasceitis necrotizante	Infección subcutánea agresiva que compromete todo el tejido entre la epidermis y la fascia superficial (no la fascia muscular)
Piomiositis	Colección localizada en el músculo que produce necrosis. Puede ser secundaria a ejercicios o injuria de músculo.
Gangrena gaseosa o mionecrosis	Infección muscular grave. Se desarrolla en forma contigua o hematógena desde el tracto gastrointestinal. Signos sistémicos asociados

Entidades	Etiología
Impétigo	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>
Ectima	<i>S. pyogenes</i>
Foliculitis	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>C.albicans</i> , <i>Micobacterias atípicas</i>
Furúnculo-Carbunco	<i>S. aureus</i>
Erisipela	<i>Streptococcus</i> spp (principalmente pyogenes)
Celulitis	<i>S. pyogenes</i> otros - <i>S aureus</i> .

Celulitis asociada a mordedura	Perro: <i>Pasteurella canis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Bacteroides sp</i> , <i>Fusobacterium sp</i> , <i>Capnocytophaga sp</i> . Gato: <i>Pasteurella multocida</i> , <i>S aureus</i> . Humana: <i>S. viridans</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S epidermidis</i> , <i>Corynebacterium sp</i> , <i>Eikenella sp</i> , <i>Bacteroides sp</i> , <i>Peptoestreptococcus sp</i> .
Fasceitis necrotizante	<i>Streptococcus sp</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Clostridium sp</i> , polimicrobiana.
Piomiositis	<i>S aureus</i> , <i>Streptococcus sp</i> , Bacilos Gram (-), Anaerobios.
Gangrena gaseosa	<i>Clostridium perfringens</i> (95%)
Herida relacionada a agua	<i>Aeromona hydrophila</i> (agua dulce), <i>Vibrio vulnificus</i> (agua salada, agua caliente), <i>Micobacterium marinatum</i>

Métodos diagnósticos

El diagnóstico es fundamentalmente clínico.

- En infecciones superficiales (foliculitis, furúnculos y carbunco) se puede realizar punción con gram y cultivo de exudado.
- En celulitis y erisipela puede puncionarse borde de lesión e instilar suero fisiológico y re-aspirar, (efectividad baja).
- En fasceitis necrotizante y gangrena gaseosa se recomienda cirugía precoz con toma de cultivos y biopsia. Las imágenes pueden ayudar a definir la extensión.
- Para el diagnóstico de piomiositis y otras infecciones profundas la técnica más adecuada es obtener una resonancia nuclear magnética. También se pueden utilizar tomografía computada y ultrasonido. Siempre que exista colección debe realizarse drenaje.

En todas las infecciones con síntomas sistémicos tomar hemocultivos periféricos (2) previo al inicio de tratamiento antibiótico.

Tratamiento

Impétigo:

1. Pocas lesiones: Mupirocina crema al 2% por 3 veces al día o ácido fusídico crema al 2% por 5 días.
2. Lesiones extensas: Amoxicilina 500 mg cada 8 hrs por
Cefadroxilo 500 mg cada 12 hrs
Penicilina Benzatina 1,2 millones intramuscular
Clindamicina 300 mg cada 6-8 hrs

Foliculitis:

Generalmente no requiere antibióticos. Evitar rasurados zonas afectadas.
Mupirocina crema si es para *S. aureus*.

Furúnculo:

La mayoría se trata con calor local.

Requiere antibióticos en caso de carbunco, celulitis, fiebre, lesiones de cara.

Antibióticos: Cefadroxilo 1 gr c/12 hrs vo, clindamicina 300 mg c/8 hrs vo, cloxacilina 500 cada 6 hrs vo, flucloxacilina 500 cada 6-8 hrs vo.

Erisipela y celulitis:

Cefazolina 1 a 2 gr cada 8 horas iv ó

Clindamicina 600 -900 mg cada 8 horas iv

Casos leves:

Cefadroxilo 1 gr cada 12 horas o 500mg c/ 8hrs vo.

Amoxicilina/acido clavulánico 875/125 mg cada 12 horas vo

Cotrimoxazol forte 1 cada 12 horas (sólo *S. aureus*, especialmente SAMR-AC)

Clindamicina 300mg cada 8 horas vo

Celulitis asociadas a mordedura

Perro y Gato: amoxicilina/ acido clavulánico 875/125 mg 2 veces al día.

Alternativa: Clindamicina 300mg por 3 veces más Ciprofloxacino 500 mg cada 12 hrs. En casos graves usar Amoxicilina/Ac. Clavulánico o Ampicilina/sulbactam.

Terapia profiláctica de 3 a 5 días en toda mordedura de gato y en mordedura de perro en inmunosuprimidos (diabetes, asplenia, daño hepático crónico)

En ambas mordeduras profilaxis post exposición a rabia según normativa local.

Toxoide antitetánico (más de 10 años de última vacunación)

Humana:

Precoz (herida no infectada aún):

Profilaxis amoxicilina/acido clavulánico 875/125 mg por 2 veces por 5 días. También puede ser usada en casos leves ya con manifestaciones de infección.

Infectada: ampicilina/sulbactam 1.5- 3 gr. iv cada 6 horas, luego puede continuarse con amoxicilina/ácido clavulánico oral.

Frente a infección estafilocócica secundaria a flora cutánea del afectado, tratar como celulitis.

Alergia a penicilina: clindamicina +ciprofloxacino o levofloxacino.

Fasciitis necrotizante: (Incluye Gangrena de Fournier)

1. Exploración quirúrgica precoz.
2. Ceftriaxona + clindamicina, en caso de gas adicionar penicilina (*Clostridium*)
3. Ajustar con cultivos

Tratamiento específico:

- a. *Streptococcus* sp. → Penicilina sódica 20-24 mill/día iv más clindamicina 600-900 mg cada 8 horas iv
 Uso inmunoglobulina I.V. en casos graves.
 Dosis 1er: día 1 gr por kg/día
 2 y 3 día: 0.5 gr por kg/día
- b. *Clostridium* sp: Penicilina sódica 20-24 mill/día iv más clindamicina 600-900 mg cada 8 iv

Piomiositis:

1. *S. aureus* meticilino sensible: cloxacilina 12 gr cada/día iv o cefazolina 6 gr c/día iv
 2. *S. aureus* meticilino resistente: vancomicina 20-30 mg/kg carga por vez, luego 15 mg/kg cada 12 hrs iv
- En pacientes inmunosuprimidos o con trauma muscular abierto agregar cobertura para bacilos gram negativos.

Sospecha anaerobios: agregar metronidazol o clindamicina en dosis habituales.

Mionecrosis: penicilina sódica 20-24 millones c/día iv+ clindamicina 600-900 mg cada 8 horas iv

***Staphylococcus aureus* meticilino resistente asociado a la comunidad (MRSA-AC)**

- Es un patógeno emergente en el mundo.
- Produce infecciones de piel y tejidos blandos y con menos frecuencia infecciones graves.
- Tiene mala de respuestas a los betalactámicos.
- Tratamiento: cotrimoxazol, clindamicina , si se decide terapia oral
- Vancomicina si requiere hospitalización o terapia intravenosa

16.-Prostatitis infecciosa

Definición

Inflamación de origen infeccioso del parénquima prostático.

Manifestaciones clínicas

Se caracteriza por inicio agudo de síntomas asociados con infección del tracto urinario inferior como disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, acompañado de síntomas prostáticos como disminución del calibre miccional, dolor perineal o peneano, eyaculación dolorosa e incluso retención urinaria aguda; síntomas sistémicos como fiebre, compromiso del estado general, vómitos y náuseas. Es una infección grave, por lo que el paciente se ve séptico comúnmente.

Al examen físico se puede objetivar fiebre y dolor abdominal hipogástrico o sensibilidad a la palpación suprapúbica. La palpación prostática desencadena dolor, con próstata tensa y aumentada de volumen.

Ante sospecha de prostatitis el masaje prostático está contraindicado.

Etiología

Gram negativos como *E coli*, *Klebsiella* y *Proteus* son los causales en >60 a 80% de los casos. También pueden aislarse *P aeruginosa* y *Enterococcus spp*.

Epidemiología

Se estima que el 50% de los hombres experimenta síntomas de prostatitis a lo largo de la vida. La prevalencia es de 2 a 16%. Es el diagnóstico urológico más frecuente en hombre < de 50 años. Otro grupo no menor se presenta en pacientes que han tenido un procedimiento genitourinario reciente. En este contexto, la probabilidad de agentes resistentes a quinolonas es alta y se debe considerar en la elección del tratamiento empírico. Un factor de riesgo que frecuentemente no se investiga es el trauma menor y repetido perineal (moto, de tierra o agua, ciclismo, cabalgata, etc)

Métodos diagnósticos

Se debe realizar orina completa, urocultivo y hemocultivos periféricos en todos los pacientes. Se debe evaluar la repercusión sistémica de la infección con hemograma, PCR o VHS, creatinina, nitrógeno ureico.

Orina completa muestra piuria, bacteriuria con o sin hematuria. El urocultivo y/o los hemocultivos nos permitirán ajustar la terapia empírica iniciada.

La interpretación del antígeno prostático debe ser valorada criteriosamente, pues se puede encontrar elevado en pacientes con hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata. Un valor normal al inicio, probablemente apunte a descartar prostatitis aguda, pero si hay una elevación importante por sobre un valor previo y síntomas sugiere el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

Considerar otros cuadros agudos como torsión testicular, infecciones de transmisión sexual, orquiepididimitis, pielonefritis aguda

Tratamiento

El tratamiento inicial es empírico luego de la toma de cultivos (orina y sangre). Se recomienda terapia endovenosa asociada en el contexto de aumento de *E coli* resistente a ciprofloxacino y de enterobacterias BLEE (+). Se recomienda:

- Amikacina 15 mg/kg/día iv ó

- Ceftriaxona 2 gr c/ día iv

* En hombres jóvenes, sin patología prostática o uso ITU previa, considerar enfermedad de transmisión sexual.

Está demostrado que la llegada de los antibióticos al tejido prostático inflamado es alta, de modo que la terapia inicial es efectiva incluso para antibióticos que en otras condiciones no penetran la próstata como betalactámicos.

La terapia se debe ajustar al cultivo, considerando que se debe completar 3-4 semanas en total. El paso a terapia oral se debe plantear una vez que el paciente esté estable, afebril, con tolerancia oral. En este escenario se sugiere preferir antibióticos que tienen buena concentración en tejido prostático como quinolonas (dosis altas, ciprofloxacino 750 mg cada 12 hrs) y cotrimoxazol.

Monitorización

La respuesta adecuada al tratamiento se verá con la defervescencia de fiebre, disminución del dolor perineal y mejoría del estado general. Si los síntomas persisten dentro de los primeros 3-4 días de tratamiento, se debe ampliar el estudio en búsqueda de complicaciones como absceso prostático. Se sugiere realizar estudio de imágenes.

Medidas de control

En caso de aislar agentes resistentes, aplicar precauciones de contacto hasta el alta.

Otra medida importante es evaluar factores obstructivos de vía urinaria como hiperplasia prostática que pueden determinar la no resolución del cuadro o la recaída.

Bibliografía

1. Mc Gowan C and Krieger J. Chap 112: Prostatitis, Epididymitis and Orchitis. Mandell, Douglas and Benett. Principles and Practice of Infections Diseases, eighth edition.
2. Informe de vigilancia epidemiológica de las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) año 2015, HCSBA.
3. Grabe M et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. European Association of Urology 2010.
4. Lipsky BA et al. Treatment of bacterial prostatitis. Clin Infect Dis. 2010 jun 15; 50(12); 1641-52.

17.- Sepsis de foco desconocido en pacientes con y sin antibióticos previos, con y sin instrumentalización

Sepsis es un síndrome de alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección. Su incidencia ha aumentado, reflejando mayor envejecimiento y comorbilidades de los pacientes, como también mayor reconocimiento de la entidad. Causa importante mortalidad y los pacientes que logran sobrevivir, a menudo tienen discapacidades físicas, psicológicas y cognitivas a largo plazo.

Definiciones actuales

- Sepsis: se define como disfunción de órganos causada por una respuesta inflamatoria disregulada del huésped secundaria a una infección.
La disfunción orgánica puede ser identificada por un score de SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score) >2 puntos. Esto atribuye un riesgo de mortalidad de aproximadamente 10%.

Pacientes con sospecha de infección, en un servicio de urgencia o sala de medicina, pueden ser rápidamente identificados con Quick SOFA (qSOFA): alteración del estado mental, presión arterial sistólica <100 mmHg, o frecuencia respiratoria <22 / min (al menos 2).

- Shock séptico: se define por el requisito de necesitar drogas vasopresoras para mantener una presión arterial media de 65 mmHg o mayor y el nivel de lactato en suero mayor que 2 mmol/L (> 18 mg / dL) en ausencia de hipovolemia. Esta combinación se asocia con tasas de mortalidad hospitalaria > 40%.

Enfrentamiento inicial

- Realizar una anamnesis próxima y remota detallada (comorbilidades, antecedentes epidemiológicos, hospitalizaciones previas, uso previo de antibióticos, instrumentalización, cirugías recientes, infecciones previas y microorganismos aislados, etc.)
- Examen físico completo en búsqueda de hallazgos que sugieran un eventual foco.

Exámenes diagnósticos

Generales

1. Hemograma/VHS
2. Perfil bioquímico completo (que incluya pruebas hepáticas, LDH, función renal, etc.).
3. Examen de orina completa y sedimento urinario
4. Proteína C reactiva (PCR)
5. Gases en sangre arterial, ácido láctico (en caso de severidad), electrolitos plasmáticos.
6. Otros exámenes: función pancreática, ecocardiograma, punción lumbar para estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR), etc según cuadro clínico.
7. Imágenes: radiografía de tórax, ecografía abdominal, radiografía de cavidades paranasales, según cuadro clínico. Considerar tomografía computarizada (torax, abdomen pelvis, cavidades paranasales según sospecha clínica)

Microbiológicos:

- a. Tomar 2 hemocultivos periféricos en distintos sitios de punción. Se pueden tomar más hemocultivos, pero consignando la razón en la solicitud del examen (en endocarditis por ejemplo).
 - b. Si se sospecha sepsis por catéter venoso central (CVC) y no se va a retirar se pueden tomar hemocultivos con tiempo diferencial. Tomar cultivo de todos los lúmenes del CVC + 2 HC periféricos en sitios diferentes.
 - c. Si hay signos inflamatorios locales o sospecha alta del catéter como puerta de entrada y/o sitio de infección en paciente inestable, retirar el catéter y enviar la punta para cultivo semicuantitativo (técnica de Maki) más 2 hemocultivos periféricos (según norma).
 - d. Sospecha foco urinario, orina y urocultivo, constatar si examen fue tomado con cateter urinario permanente (CUP).
 - e. Sospecha de cuadro respiratorio: cultivo de expectoración u obtención de una muestra de origen respiratorio a través de una técnica más invasiva de acuerdo a la disponibilidad de recursos de la institución (fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar o cepillo protegido). Según estacionalidad y clínica, eventualmente solicitar además panel viral.
 - f. Sospecha de infección del sitio quirúrgico: cultivo de herida operatoria previo aseo con suero fisiológico. De ser posible cultivo en pabellón (ver guía respectiva).
 - g. En caso de diarrea, si se desarrolla en el contexto nosocomial más el antecedente de uso de antibióticos previos y/o contacto con pacientes con *C. difficile*, basta solicitar estudio de toxina ó PCR para *C.difficile* (según disponibilidad). El coprocultivo tiene un rendimiento cercano a cero en la diarrea nosocomial, se desaconseja su uso. Leucocitos fecales es de muy bajo rendimiento e interpretación incierta.
 - h. Se cultivarán otros sitios normalmente estériles de acuerdo a sospecha clínica: cultivo de líquido ascítico, cultivo de líquido articular, cultivo de líquido pleural, LCR etc.
- Dificultades en el aislamiento, crecimiento lento o en medios de cultivo *in vitro* complejos, baja actividad en las pruebas bioquímicas, ausencia o baja efectividad de técnicas serológicas, son situaciones en que se puede acceder a las técnicas moleculares.

Tratamiento antimicrobiano: opciones empíricas

Tipo de infección	Comentario	Antibiótico
Foco pulmonar extra - hospitalario (Ver norma de neumonía adquirida en la comunidad)	Ingreso a sala de medicina: Sospecha neumonía adquirida en la comunidad (NAC) típica	Ceftriaxona 2 gr día iv
	Ingreso a sala de medicina: Sospecha de NAC atípica	Ceftriaxona 2 gr c/día iv + Levofloxacino 500 mg c/día vo/iv ó Moxifloxacino 400 mg c/ día vo ó Azitromicina 500mg c/día vo ó Claritromicina 500mg c/12 hrs vo/iv
	Ingreso a sala de medicina: Sospecha de aspiración	Ceftriaxona 2 gr día iv + Clindamicina 600 mg c/8 h iv ó Metronidazol 500 mg c/8 h iv
	Ingreso a unidad de pacientes críticos (UPC)	Ceftriaxona 2 gr /día ev + Levofloxacino 500-750mgc/día iv ó Claritromicina 500 mg c/12 h iv * Considerar Oseltamivir según estacionalidad y clínica
	Sospecha neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> en VIH(+)	Cotrimoxazol 15-20 mg/kg/día ev o vo (en base a trimetropin) Si hipoxemia: Prednisona 80/mg día por 5 días vo, 40 mg por 5 días vo, 20 mg/día por 11 días vo ó 75% de su equivalente iv Optativo: dejar a todos los pacientes con sospecha alta de PCP
Foco pulmonar intra - hospitalario	Conocer agentes y sensibilidad local anual. Ver recomendación en guía de neumonía nosocomial.	
Foco urinario	Extrahospitalario ó sin antibióticos previos ó sin CUP	Ceftriaxona 2 gr c/24 iv ó Amikacina 15 mg/kg/día ev en una dosis (Evitar en >70 años, nefrópatas o daño hepático crónico (DHC)).
	Intrahospitalario ó uso ATB previos ó usuario de CUP	Amikacina 15 mg/kg/día ev en una dosis. Ajustar luego según antibiograma Alternativas: Cefepime 2 gr c/12 hrs iv ó Piperacilina/tazobactam 4,5 gr c/8h iv

Sospecha sepsis por cateter *Revisar guía ITS	Cateter venos central (CVC) diálisis doble lumen extrahospitalario.	Vancomicina carga 20-30mg/kg, luego 15-20mg/kg cada 12 hrs Retiro catéter si hay evidencia de infección. Ajustar con sensibilidad (alta probabilidad <i>S aureus</i> meticilino sensible SAMS)
	CVC tradicional (1-3 lúmenes)	Vancomicina carga 20-30mg/kg, luego 15-20mg/kg cada 12 hrs
	Introduccion para Swan-Ganz CVC doble lumen diálisis intrahospitalario	Considerar cobertura anti gram negativo (obligatorio en UPC, neutropénicos y en receptores recientes de vancomicina) Retiro catéter si hay evidencias de infección.
Sospecha herida operatoria	Revisar guía ISQ	
Foco intestinal nosocomial	Sospecha <i>C.difficile</i>	Según severidad, revisar guía específica
	Sospecha foco intraabdominal	Sin uso de ATB previo: a.- Ceftriaxona 2 g/24 h iv + Metronidazol 500 mg c/8 hr iv b.- Ampicilina/Sulbactam 1,5-3gr c/6 hrs iv Con uso de ATB previos: - Ertapenem 1 gr c/día iv - Piperacilina /tazobactam 4,5gr c/8 h iv - Cefepime 1-2 g c/12 hrs iv + Metronidazol 500mg c/8hrs iv
Foco neurologico	Meningitis	Ceftriaxona 2 g c/12 h iv

	Ancianos, alcohólicos, embarazadas o inmunodeprimidos	Ceftriaxona 2 gr c/12 hrs iv + Ampicilina 2 g c/6 h iv
	VIH (+): látex, tinta china o cultivo (+) Considerar <i>Cryptococcus</i> .	Amfotericina B 50 mg/día iv más fluconazol 800 mg/d ev
	Sospecha ventriculitis Ver guía de meningitis posoperatoria	Dosis máxima de antibiótico elegido de acuerdo a sospecha etiológica. En el caso de vancomicina 3 gr/día iv.
Foco endocardico	Sospecha de endocarditis bacteriana	<p>Válvula nativa:</p> <p>Subaguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ampicilina 12 gr c/día iv ó penicilina sódica 20-24 mill/día iv + Gentamicina 1 mg/kg c/8 hrs iv <p>Aguda:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ampicilina 12 gr c/día iv ó penicilina sódica 20-24 mill/día iv + gentamicina 1 mg/kg c/8 hrs iv + cloxacilina 12 gr/día iv o cefazolina 6 gr/día iv <p>Válvula protésica:</p> <p>Precoz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina 15-20 mg/kg/día iv + rifampicina 600mg c/8hrs +cefepime 2 gr cada 12 hrs iv <p>Tardía:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento válvula nativa + vancomicina en dosis ya descritas
Foco ginecológico		<ul style="list-style-type: none"> - Ceftriaxona 2 g c/24 h ev + metronidazol 500mg o clindamicina 600-900 mg c/8hrs iv - Ampicilina/sulbactam 3 gr cada 6 hrs iv - Doxicilina según clínica o etiología

Duración de los esquemas

Las terapias tendrá una duración habitual de 10-14 días, excepto en localización ósea, meníngea, endocárdica o en presencia de cuerpo extraño.

En todo paciente en que se aísle *Staphylococcus coagulasa* negativo en 1 de 2 o 3 frascos de hemocultivos, se deberá tomar un nuevo set de hemocultivos antes de iniciar terapia antibiótica, si ésta no se ha iniciado o si tiene menos de 48 hrs de ella, para descartar contaminación del frasco.

Sepsis por hongos

Los casos de sepsis por invasión sistémica de hongos han aumentado progresivamente en las unidades de pacientes críticos y se asocian a una alta mortalidad (46% al 75%). Más del 90% se deben a las especies cándida, de las cuales predomina la *C. albicans* (>80%). Según el denominado Score Cándida, la suma de 3 puntos o más, tiene un alto valor predictivo de la existencia de candidemia, a fin de iniciar la terapia empírica.

Los factores de riesgo, como nutrición parenteral, hallazgo de *Cándida spp* en 2 ó más lugares que no sean la sangre, se les otorga 1 punto a cada uno, en tanto que a la presencia de sepsis se le otorga 2 puntos.

Según recomendaciones actuales de IDSA (Sociedad Americana de Infectología) se recomienda el inicio de terapia empírica con equinocandinas en las dosis descritas a continuación:

- Anidulafungina 200 mg dosis de carga, luego 100 mg/ día o
- Caspofungina 70 mg dosis de carga, luego 50 mg/día ó
- Micafungina 100 mg/día.
- Amfotericina B 0,5 a 1 mg/kg/día, es una alternativa en pacientes que no pueden recibir azoles.

Una vez identificada la especie de *Candida*, con suceptibilidad demostrada a fluconazol, se puede realizar un traslape en pacientes estables con hemocultivos de control negativos. La duración total de la terapia será al menos 14 días una vez que se demuestre clearance de infección.

El uso de amfotericina B queda relegado a situación de no disponibilidad o intolerancia de otros antifungicos.

Seguimiento

Toda terapia empírica deberá ser reevaluada a la luz de los resultados microbiológicos. Evaluar siempre uso de la terapia más eficaz simple y menos costosa, sin que ello reduzca la expectativa terapéutica del paciente y ni aumente sus riesgos.

En aquellos pacientes con tratamiento antibiótico que persisten febriles o desarrollan un cuadro séptico estando con antibióticos, se recomienda suspender el esquema en curso. Si el paciente se objetiva estable, puede darse un intervalo de 24-48 hrs para recultivar e iniciar un esquema antibiótico nuevo en caso de ser necesario (“ventana antibiótica”). Si la condición del paciente es de inestabilidad, se recultivará completamente sin suspensión de antimicrobianos.

- Guía preparada por la Unidad de Infectología del Hospital San Borja Arriarán durante el año 2016

Equipo estable, Drs.:

1. Marcelo Wolff
2. Rebeca Northland
3. Claudia Bustamante
4. Raúl Quintanilla
5. Laura Orellana
6. Macarena Silva
7. Macarena Bonacic
8. Carolina Galindo
9. Catalina Novoa
10. Claudia Garreaud
11. Isabel Campos
12. Claudia Cortés
13. Marcela Candia

Becados, Drs:

1. Lorena Rodríguez
2. Fernanda Rodríguez
3. Erika Rubilar
4. Renato Ocampo
5. Mónica Pinto
6. Alejandra Gavrilovics
7. Rodrigo Rojas

Octubre de 2016