

**Atención farmacéutica en enfermedades infecciosas. Uso racional de antibióticos.**

**JM Eiros Bouza**

**B Hernández Novoa**

**MP Ortega Lafont**

**C Labayru Echeverria**

ISBN: 84-931297-3-9

Depósito legal:

Editor: José María Eiros Bouza

Imprime: MATA Digital S.L.  
Plaza de la Universidad, 2  
47002 Valladolid

## **Autores**

### **José María Eiros Bouza**

Doctor en Medicina y Cirugía

Especialista en Microbiología

Hospital Universitario de Valladolid y Facultad de Medicina de Valladolid

### **Beatriz Hernández Novoa**

Licenciada en Farmacia

Especialista en Microbiología

Facultad de Medicina de Valladolid

### **María del Pilar Ortega Lafont**

Licenciada en Farmacia

Residente de Microbiología de 4º año

Hospital Universitario de Valladolid

### **Cristina Labayru Echeverría**

Licenciada en Medicina

Residente de Microbiología de 4º año

Hospital Universitario “Río Hortega”

## **Presentación**

En los albores del siglo XXI no necesita destacarse la importancia que mantienen las enfermedades infecciosas. Su abordaje conceptual en las diferentes titulaciones en Ciencias de la Salud, lejos de efectuarse desde una óptica simplista, afecta a un número creciente de estudiosos tanto en el ámbito de pregrado como en los ciclos de postgrado y especialización, así como en los cursos de formación continuada.

En el presente volumen nuestro objetivo no es otro que ofertar al farmacéutico una visión actualizada de diferentes temas de mantenido interés en el ámbito de la antibioterapia de las enfermedades infecciosas de la comunidad. La metodología adoptada es acorde con el modelo de “revisión” estructurada y su resultado es fruto de nuestra reflexión, fundamentalmente orientada a la Atención Primaria de Salud.

Su contenido agrupa temas desde un doble enfoque. Por una parte se han replanteado cuestiones ya establecidas y permanentemente debatidas a lo largo de las dos últimas décadas, cuyo paradigma son las consecuencias del excesivo consumo de antimicrobianos. Por otra se presentan aspectos inherentes a las focalidades infecciosas más prevalentes en el ámbito extrahospitalario con especial énfasis en su abordaje terapéutico y a las que por su actividad profesional el farmacéutico puede acceder. Todo ello motivado por el papel que éste desarrolla en la asistencia sanitaria, tanto en materia de información de medicamentos como de promoción y educación sanitarias o en tareas de farmacovigilancia.

Como en otras ocasiones nuestras expectativas se verán colmadas si el presente libro, fruto de la iniciativa impulsada por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valladolid y gracias a la siempre cordial acogida de JA Pérez Pereira, sirve de ayuda a cuantos como nosotros ejercen su actividad profesional en el marco del sistema sanitario.

Los autores

## INDICE

---

Tema 1. Consumo y prescripción de antimicrobianos	6
Tema 2. Automedicación con antibióticos	25
Tema 3. Uso racional de los principales grupos de antibióticos en la comunidad	37
Tema 4. Aproximación al diagnóstico del paciente potencialmente infectado	51
Tema 5. Síndrome febril en atención primaria	59
Tema 6. Infecciones respiratorias de vías altas	63
Tema 7. Infecciones respiratorias de vías bajas	67
Tema 8. Infecciones del tracto urinario	73
Tema 9. Infecciones gastrointestinales	82
Tema 10. Enfermedades de transmisión sexual	89
Tema 11. Infecciones de la piel y de los tejidos blandos	98
Tema 12. Infecciones del sistema nervioso central. Meningitis agudas	105
Caso para interconsulta I	114
Caso para interconsulta II	118
Caso para interconsulta III	125
Preguntas para autoevaluación	130
Bibliografía general recomendada	136

---

## **Tema 1. CONSUMO Y PRESCRIPCIÓN DE ANTIMICROBIANOS**

### **Consumo de antimicrobianos: situación actual**

Para exponer de una manera esquemática una visión actualizada del consumo de antibióticos abordaremos los aspectos relativos a su producción, desarrollo, estimación del mismo, y sistemas de comparación de datos.

Entre los acontecimientos más importantes de la historia de la medicina se encuentra el descubrimiento de la penicilina, que abrió el campo de la terapia antibiótica. Desde entonces se han descubierto, comercializado y empleado una gran cantidad de antibióticos. Su uso y abuso ha provocado un desafío a las bacterias que tenían contacto con estos medicamentos. Hay que considerar que en nuestro organismo tenemos un número superior de bacterias que células eucariotas que lo componen y que los tratamientos antibióticos no sólo afectan a las bacterias patógenas, sino también a las comensales. Además es bien conocido que ciertas especies bacterianas han conseguido adaptarse a los antibióticos mediante selección progresiva de los clones resistentes (la resistencia confiere una capacidad adaptativa). En ocasiones la resistencia no sólo es transmitida a sus “descendientes”, sino también a otras bacterias de la misma o de distinta especie.

En una revisión exhaustiva de la bibliografía Holmberg et al<sup>1</sup>. concluyeron que las infecciones por bacterias resistentes se asocian a mayor morbilidad, mortalidad y coste del tratamiento que aquellas causadas por bacterias sensibles de la misma especie.

El problema de la resistencia y del incremento de su prevalencia a nivel mundial ha sido abordado por su interés y actualidad, por conocidos especialistas en publicaciones de máximo prestigio.

La resistencia a antibióticos existía antes del uso de estos fármacos por el hombre y su prevalencia era baja. Los estudios realizados con bacterias obtenidas en los años previos al descubrimiento de los antibióticos o con bacterias de poblaciones humanas que no habían tenido acceso a éstos lo demuestran. Desde la introducción de los antibióticos y su uso masivo se ha constatado a nivel mundial un aumento importante de la prevalencia de las resistencias. Una valoración superficial lo atribuiría únicamente al consumo, pero esto no es del todo cierto. Evidentemente la resistencia bacteriana a antibióticos es un hecho predecible y probablemente inevitable del uso de antibióticos, pero tanto en la aparición como en su posterior extensión influyen otros factores que desglosaremos posteriormente.

España es un país conocido en el mundo desarrollado por dos hechos bien comprobados. De una parte la alta prevalencia de resistencias, sobre todo en especies que causan infecciones fundamentalmente extrahospitalarias: el neumococo, el meningococo, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* o *Escherichia coli*. Por otra parte es también uno de los países con mayor consumo de antibióticos por habitante. Por ello la pertinencia de desarrollar trabajos que aporten luz en cualquiera de estos dos campos está fuera de toda duda.

### Producción de antimicrobianos

La progresiva introducción y disponibilidad de los antibióticos en la prescripción clínica, permitió históricamente controlar de manera eficiente las enfermedades infecciosas y redujo notablemente su incidencia, mejorando la calidad y las expectativas de vida de las poblaciones.

En términos absolutos el mercado mundial de antibióticos movía, a mediados de la década de los 80, aproximadamente 10.000 millones de dólares. Entre 1980 y 1984 subió en más del 28%, mientras que la población mundial creció en este mismo periodo un 7,2%. Estos valores claramente sesgados a favor del consumo, podrían indicar que el acceso a los antibióticos es cada vez mayor.

La producción mundial de antibióticos era en 1980 de 25.000 toneladas, concentrándose fundamentalmente en la producción de penicilinas (17.000 toneladas), seguida por tetraciclinas (5.000 toneladas), cefalosporinas (1.200 toneladas) y eritromicina (800 toneladas). La capacidad de producción de penicilinas era en ese año suficiente como para tratar al menos una vez al año a cada individuo que habita la Tierra. La cantidad total de penicilina producida por persona era de aproximadamente 3,85 gramos, siendo algo menor para la tetraciclina y mucho menor para el resto de los antibióticos (0,27 g para las cefalosporinas y 0,18 g para la eritromicina).

Estas cifras pretéritas, de casi dos décadas atrás, permiten concederles la importancia que necesariamente tienen, ya que si se considera la repercusión que tal producción genera sobre la biosfera, la cantidad producida cada año podía ser suficiente para cubrir toda la superficie de la Tierra con una capa de 1 cm de espesor con actividad antibiótica suficiente para inhibir el crecimiento bacteriano.

## Desarrollo de nuevos antibióticos

El panorama descrito anteriormente contrasta con la situación actual del desarrollo de nuevas fórmulas. La evolución de la resistencia bacteriana ha creado nuevas necesidades, pues además de aumentar el número de enfermedades infecciosas es necesario producir nuevos compuestos que actúen frente a microorganismos resistentes.

En este sentido, en 1994 la FDA (Food and Drug Administration) no llegó a aprobar ningún antibiótico de nueva creación, surgiendo así un ambiente propicio para pensar en el temor que puede generar la no existencia de nuevas fórmulas o la carencia de incentivos económicos suficientes como para desarrollarlas. De esta forma la vida media de un nuevo antimicrobiano puede verse amenazada por la aparición de resistencias en periodos más cortos de lo previsto, e inferiores a aquellos que aseguren una rentabilidad y beneficios a la empresa investigadora-productora. Desde esa fecha se encuentran esperando su aprobación por la FDA un número creciente de nuevos antimicrobianos. Tan sólo dos terceras partes del más de medio centenar de antibióticos que desarrolló la industria a partir de los años 1960 recibieron la aprobación de la FDA, que requirió entre 10 y 20 años para su tramitación. La mayoría de los antibióticos que en la actualidad esperan su aprobación no son “nuevos” en sus mecanismos de acción, sino que son derivados o nuevas aplicaciones de antibióticos que ya están en el mercado.

Los métodos tradicionales de búsqueda de productos naturales están siendo sustituidos por sistemas informatizados, tecnologías de ADN recombinante y nuevos métodos químicos de síntesis. Estos productos deben ser evaluados por técnicas microbiológicas, con fases de ensayo en animales y finalmente en el hombre. Los estudios preclínicos son pruebas de eficacia y toxicidad en animales; las fases I, II y III, en humanos, son las que establecen finalmente la ausencia de riesgo del fármaco y su eficacia. Así, el tiempo que exige habitualmente una nueva fórmula antimicrobiana para completar sus distintas fases es por término medio diez años. Las cantidades de producción de un fármaco que se requieren a lo largo de las diferentes etapas del proceso de evaluación van siendo mayores para hacer efectiva su manufacturación y distribución.

El tiempo que puede requerir aceptación de un producto por el correspondiente organismo oficial ha variado mucho en los últimos años. En la década de 1980 oscilaba entre 10 y 20 años el periodo en el que podía llegar a conseguirse su aceptación. En el momento

actual la media no llega a superar los 2 años, e incluso en situaciones especiales la aparición de un producto eficaz se contempla de forma particular, con prioridad frente a los otros productos y por tanto acortándose los pasos habituales a unos pocos meses. El dinamismo con el que se implanta la utilización de fármacos con actividad antiinfecciosa tiene su expresión más paradigmática en la velocidad con la que se incorporan nuevos antiviricos con actividad antirretroviral al arsenal terapéutico.

La resistencia bacteriana podría ser un estímulo suficiente para la investigación de nuevos productos. Sin embargo, se establece una situación contradictoria ya que la misma resistencia bacteriana se cierne como una amenaza que puede acortar la vida de todo nuevo producto en el mercado.

El lanzamiento de un fármaco nuevo exige por parte de los productores un estudio a fondo de los posibles beneficios. El control de la resistencia puede asegurar su mantenimiento en el mercado, y la existencia de un solo producto frente a un microorganismo multirresistente podría justificar un precio muy alto del mismo.

La industria farmacéutica, muchas veces dirige sus esfuerzos en investigación a otras sustancias, con distintos fines terapéuticos, asumiendo como prioridad aquellos procesos que tienden a la cronicidad y de esta forma aseguran una mayor estabilidad y seguridad del producto en el mercado.

#### Estimación del consumo

Existen diferentes estrategias para realizar una estimación sobre el consumo de antibióticos. En primer término se puede efectuar considerando su disponibilidad, que se obtiene sumando a la producción local de antibióticos la importación y restando la exportación. La disponibilidad vendría a equivaler a la cantidad de productos antibióticos dispuestos para su venta potencial.

Globalmente la disponibilidad debe aproximarse al consumo real, suponiendo que existe un escaso porcentaje de antibióticos inutilizados y otros prescritos pero no consumidos. Si las diferencias entre disponibilidad y consumo fuesen altas, habría que valorar las condiciones de mantenimiento (previsiones sobre caducidad, fallo por almacenamiento, etc.) o eventualmente la posibilidad de una utilización ilícita de estos antibióticos. En este último punto podría sugerirse el uso como suplementos no autorizados en alimentación humana y

animal o en agricultura, la liberación de antibióticos deteriorados al medio ambiente o incluso la desviación de estos productos a mercados no oficiales. La retención de cantidades de antibióticos para asegurar el mantenimiento de beneficios para la empresa podría ser otro factor que explicara esta desviación.

Estas situaciones fraudulentas pueden darse fundamentalmente en países no desarrollados, donde las aportaciones internacionales de productos sanitarios se desvían hacia formas no oficiales de distribución, y los organismos institucionales deben comprar en ese mercado ilegal los medicamentos que han sido donados.

Existe una empresa privada, denominada International Marketing Services (IMS), de la que puede obtenerse la información que se refleja en la Tabla 1.

**Tabla 1. Información proporcionada por la empresa International Marketing Services (IMS) relativa al consumo de antimicrobianos**

- 
- Cifra acumulativa anual de unidades de antibióticos
  - Valores acumulativos anuales por grupos y subgrupos terapéuticos
  - Crecimiento porcentual de los costes respecto al año anterior
  - Número de prescripciones realizadas de cada grupo y subgrupo terapéutico por especialidades
  - Porcentaje y número de médicos prescriptores de cada subgrupo terapéutico
  - Indicaciones de cada subgrupo terapéutico analizadas mediante impresos de prescripción
  - Prescripción por especialidades médicas en porcentaje (medicina general, pediatría, aparato digestivo, medicina interna, tocoginecología. etc.)
  - Tipo de especialidades farmacéuticas y sus presentaciones
  - Intencionalidad en la prescripción por parte del facultativo
- 

La metodología adoptada para alimentar la base de datos de IMS es recoger del registro realizado por las farmacias seleccionadas, todos los productos que se dispensen en ellas, tanto con receta como sin ella. La información obtenida en esta muestra representativa de farmacias se traslada al ámbito nacional, y de ésta se deduce el consumo global, ya sea público, privado con prescripción o por automedicación.

En España, el consumo de medicamentos, de la Seguridad Social, fue inicialmente competencia de la Dirección General de Farmacia, Ministerio de Sanidad y Consumo. Desde 1987 se implantaron las Bases de Datos de Especialidades (ESPES), que se elaboraron con las

Bases de Datos de Fármacos, las Bases de Datos de Medicamentos, las Bases de Datos de Consumo y las Bases de Datos de Productos Medicinales. En julio de 1997 este organismo se reestructuró con la creación de la Agencia Española del Medicamento, que se encarga del registro de los fármacos y de la farmacovigilancia. Son funciones de esta agencia de nueva creación conceder la autorización de comercialización, así como la revisión y adecuación de las especialidades ya comercializadas, evaluación de ensayos, autorización de laboratorios, farmacovigilancia, inspección, gestión de la Farmacopea Española, instrucción en las infracciones y las competencias relativas a estupefacientes y psicotrópicos.

La Base de Datos ESPES contiene los datos más relevantes de los medicamentos que están comercializados, y el ECOM (Banco de Datos de Consumo) contiene los datos del consumo de medicamentos extrahospitalarios y de las recetas del Sistema Nacional de Salud a partir del año 1981. El CINIME (Centro de Información Farmacológica de Medicamentos) clasifica los datos según la especialidad farmacéutica, el año y la provincia. Esta información contiene, además, variables relacionadas con la población y la Base de Datos ESPES, por lo que es posible correlacionar la especialidad farmacéutica con una composición deseada, o su pertenencia a un subgrupo terapéutico y saber cuál ha sido su consumo en ese año, ya sea en todo el país o por provincias. El análisis de consumo desde una perspectiva cualitativa es posible en la actualidad a través de los bancos de datos que permiten acceder a los consumos extrahospitalarios por grupos terapéuticos y especialidades, totales y por provincias. Esta realidad abre un inmenso campo de análisis cuya meta es establecer relaciones con la morbilidad e introducir la racionalidad en el consumo de medicamentos.

#### Fuentes de información y sistemas de comparación de datos

Es innegable que existe una preocupación creciente por estudiar el consumo de antibióticos y su relación con la aparición de resistencias. Inicialmente la atención se dirigió al consumo en hospitales, pero cada vez más se extiende esta necesidad al consumo extrahospitalario, lo cual constituye un reto para el sistema de Atención Primaria de Salud. La posibilidad de medir el consumo de antimicrobianos en la población es un sistema apto para evaluar la aparición de resistencias y su utilización justificada o no. Tal y como apuntan Seppala et al.<sup>2</sup>, también puede ser una manera de evaluar la eficacia de las recomendaciones nacionales que se consideren oportunas. En este sentido este grupo finlandés redujo el consumo nacional de macrólidos durante un número de años y cuantificó posteriormente sus consecuencias en la reducción de las resistencias a este subgrupo terapéutico para determinados microorganismos.

Existe un sistema internacional de agrupación de medicamentos, ampliamente aceptado y que está continuamente en revisión. Este sistema es conocido como clasificación de la EPhMRA (European Pharmaceutical Market Research Association). Se basa en una división inicial de los medicamentos en grupos terapéuticos designados por letras, que a su vez están divididos cada uno de ellos en subgrupos terapéuticos y éstos en diferentes apartados a los que corresponde un código alfanumérico. En el caso de los antibióticos el grupo de antiinfecciosos utilizados por vía general es el Grupo J y dentro de él los Antibióticos usados por vía general (Grupo J01) con distintos subgrupos Grupo J (J01A, J01B, J01C, J01C1, J01C2, J01C3, J01C4, J01D, J01E, J01F, J01G, J01H, J01J, J01K1, J01K2, J03A, J03A1, J03A2, J03B, J04A). Se excluyen los antivíricos y las vacunas, e incluyen dentro del Grupo G, exclusivamente a G04A1 y G04A2. Los subgrupos terapéuticos corresponden a los siguientes preparados: tetraciclinas (J01A), cloranfenicol (J01B), penicilinas de espectro reducido (J01C, C1, C2), penicilinas de amplio espectro (J01C3, C4), cefalosporinas (J01D), rifampicina (J01D), macrólidos (J01F), estreptomina (J01G), aminoglucósidos (J01H), otros (J01J), asociaciones (J01K) que incluyen fosfomicina y eritromicina (J01K1), amoxicilina-ácido clavulánico y ampicilina-sulbactam (J01K2), sulfamidas (J03), otros quimioterápicos (J03B, fundamentalmente quinolonas) y antituberculosos (J014). Del grupo G se recogen los antiinfecciosos de indicación genitourinaria. Estos subgrupos se reflejan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Diferentes subgrupos terapéuticos del Grupo de antiinfecciosos utilizados por vía general de acuerdo con la clasificación propuesta por la “European Pharmaceutical Market Research Association”**

<b>Grupo</b>	<b>Fármaco antimicrobiano</b>
J01A	Tetraciclinas
J01B	Cloranfenicol
J01C, C1, C2	Penicilinas de espectro reducido
J01C3, C4	Penicilinas de amplio espectro
J01D	Cefalosporinas
J01E	Rifampicina
J01F	Macrólidos
J01G	Estreptomina
J01H	Aminoglucósidos
J01J	Otros
J01K	Asociaciones
J01K1	Fosfomicina y Eritomicina
J01K2	Amoxicilina-Acido clavulánico y Ampicilina-Sulbactam
J03	Sulfamidas
J03B	Otros quimioterápicos (fundamentalmente quinolonas)
J04	Antituberculosos

Como complemento a esta clasificación general de los antibióticos, los estudios comparativos requieren unidades de medida que sean universalmente aceptadas y utilizadas. La unidad más simple para ello podría ser el envase, pero tendría el inconveniente de la variabilidad en la presentación del fármaco según el país. Sin embargo, en países socioeconómicamente semejantes las unidades-envase suelen ser bastante parecidas y ello podría permitir la elaboración de estimaciones comparativas válidas.

El desarrollo del concepto de la DDD supone un importante avance en la determinación de la unidad técnica ideal para el establecimiento de datos comparativos entre medicamentos. Existen varios ejemplos en publicaciones recientes de grupos de trabajo de gran prestigio que utilizan como medida de comparación de consumos la DDD.

En los textos de referencia en Enfermedades Infecciosas tales como el elaborado por Amsden y Schentag, en la cuarta edición de “Principios y Práctica en Enfermedades infecciosas”<sup>3</sup>, se incluyen en las tablas de agentes antimicrobianos las DDD de cada uno de ellos. En la Tabla 3 se refleja además de la propuesta de estos autores la postulada por otros organismos y autores<sup>4</sup>.

**Tabla 3. Cálculo de la Dosis Diaria Definida de algunas penicilinas según diferentes Autores/Organismos**

<b>Antimicrobiano</b>	<b>Pallarés<sup>4</sup></b>	<b>Ministerio de Sanidad y Consumo</b>	<b>Amsden y Schentag<sup>3</sup></b>
Ampicilina	4 g	2 g	4 g
Ampicilina-Sulbactam	3 g		4 g
Amoxicilina		1 g	1,5 g
Amoxicilina-Clavulánico			1,5 g
Cloxacilina	6 g	2 g	2 g

Las DDD se obtienen a partir de la dosis media diaria que se utiliza en las principales indicaciones de cada medicamento, por lo que no son idénticas a las dosis recomendadas para tratamiento, sino sólo unidades técnicas de medida que permiten comparar consumos o costes de preparaciones alternativas. Generalmente se basan en dosis para adultos y, según la vía de administración del fármaco, se ajustan las dosis en su equivalencia terapéutica. No obstante, no cabe duda de que esta medida está sujeta a una serie de limitaciones, ya que las pautas terapéuticas pueden variar entre países y entre distintas zonas de un mismo país.

Además de las referencias citadas puede ser útil como fuente de información las DDD de los países nórdicos que han sido publicadas en el ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) Index with DDDs-1998 (WHO Collaborating Center for Drugs Statistics and Methodology, Oslo, Norway).

En la Tabla 4 se presentan los denominadores utilizados en distintos estudios referidos a las DDD de antimicrobianos. Parece obvio que la DDD debería establecerse como una medida estándar, de carácter internacional, con un mismo numerador y denominador, según sea su aplicación para medición de consumo en hospitales o fuera del hospital. De esta forma sí podría considerarse una medida del consumo, de tendencias del mismo y de valoración de la eficacia de las medidas de control y por lo tanto sería la herramienta fundamental para relacionar las variaciones del consumo con la aparición de resistencias bacterianas.

**Tabla 4. Diferentes denominadores empleados en distintos estudios referidos a las DDD de antimicrobianos**

<b>Autor</b>	<b>DDD</b>
Stobberingh <sup>5</sup>	DDD/100 camas
Pallarés <sup>4</sup>	DDD/1000 estancias
Pérez-Gorricho <sup>6</sup>	DDD/1000 habitantes/día

En nuestro medio es útil retener las DDD estimadas por subgrupos terapéuticos tal y como son consideradas por el Ministerio de Sanidad y Consumo para sus estimaciones; y que se expresan por grupos de antimicrobianos de acuerdo con el modelo adoptado por Amsden y Schentag en la Tabla 5.

**Tabla 5. Estimación de las DDD propuesta por el Ministerio de Sanidad y Consumo expuesta de acuerdo con el modelo adoptado por Amsden y Schentag**

<b>Grupo de Antimicrobianos</b>	<b>DDD</b>	<b>Grupo de Antimicrobianos</b>	<b>DDD</b>
– Penicilinas:	Amoxicilina 1 g Ampicilina 2 g Cloxacilina 2 g	– Tetraciclinas:	Tetraciclina 1 g Doxiciclina 0,1 g
– Cefalosporinas:	Cefaclor 1,5 g Cefalexina 2 g Cefazolina 3 g Cefotaxima 6 g Cefoxitina 6 g Ceftriaxona 2 g	– Anfenicoles:	Cloranfenicol 3 g
– Macrólidos:	Eritromicina 1 g Azitromicina 0,3 g Claritromicina 0,5 g Roxitromicina 0,3 g	– Aminoglucósidos:	Amikacina 1 g Tobramicina 0,24 g Gentamicina 0,24 g
– Glucopéptidos:	Vancomicina 2 g	– Carbapenemes:	Imipenem 2 g
– Quinolonas:	Ciprofloxacino 0,5 g		

#### Cálculo de las DDD

Adicionalmente se expresan dos parámetros para el cálculo de las DDD tanto en el ámbito extrahospitalario como en el intrahospitalario y se presentan en la Tabla 6.

**Tabla 6. Cálculo de las DDD**

---

– Extrahospitalaria: DDD/1000 habitantes/día	– Hospitalaria: DDD/100 estancias
--	-----------------------------------

---

$\frac{\text{Consumo total en gramos x 1000 habitantes x día}}{\text{DDD x población total x 365 días}}$	$\frac{\text{Consumo total en gramos x 100 estancias}}{\text{DDD x número de estancias x 365 días}}$
--	--

---

El resultado del cálculo extrahospitalario indica las personas por cada 1000 habitantes que se encuentran bajo ese tratamiento antibiótico. El cálculo de las DDD hospitalarias indica el número de pacientes que se encuentran bajo ese tratamiento antibiótico por cada 100 estancias.

Los datos aportados por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria relativos al año 1997 y expuestos en DDD/100 estancias/día se reflejan en la Tabla 7. Es de resaltar el papel cuantitativo que suponen conjuntamente los betalactámicos, entre los que ocupan un lugar destacado las penicilinas, seguidas de las cefalosporinas.

**Tabla 7. Datos de la SEFH**

<b>DDD/100 estancias/día</b>	<b>1997</b>
Penicilinas	39,20
Cefalosporinas	14,02
Quinolonas	8,24
Macrólidos	5,21
Aminoglucósidos	5,47
Glicopéptidos	2,90
Carbapenemicos	2,06
Otros antibióticos	10,38
Antimicóticos	3,58
Antivirales	2,38
<b>TOTAL</b>	<b>95,21</b>

---

Uso no humano de antimicrobianos

Entre los usos no humanos de los antimicrobianos podemos destacar el que se hace en agricultura y sobre todo en veterinaria. La utilización veterinaria de antimicrobianos puede tener lugar como medida terapéutica de infecciones presentes, como medida profiláctica para evitar la infección animal y como factores promotores del crecimiento. El primer uso es similar al que se hace en humanos e incluye todo tipo de animales, ya sea a título individual o como parte de un colectivo e implica el empleo de dosis controladas de antibióticos. El uso profiláctico y como promotor del crecimiento, incluyendo no sólo el engorde sino también el aumento de

producción (leche, miel...), son propios de colectividades relacionadas con la explotación alimentaria y su propósito pertenece al ámbito de la producción industrial, escapando así del campo sanitario. Este último uso consiste en añadir antibióticos al agua de bebida o a los piensos. Las cantidades de antibióticos utilizados en la producción animal son enormemente elevadas y en los países industrializados son equiparables en incluso superiores al total empleado en medicina humana.

Desde el inicio de la utilización de antimicrobianos en la industria alimentaria animal existe la preocupación sobre sus posibles repercusiones en el hombre. Actualmente en la comunidad científica existe un gran debate acerca del peligro del uso de antimicrobianos como aditivos alimentarios, hasta tal punto que se ha propuesto su total eliminación como promotores del crecimiento. Dicha polémica fue ocasionada por la aparición de resistencias cruzadas entre cepas bacterianas de origen animal y humano, y especialmente desde la sugerencia de que el uso de avoparcina como aditivo alimentario en el pienso fuese la causa de la resistencia a vancomicina observada en cepas de enterococos.

Además de los usos descritos, se han realizado algunos intentos de introducir los antimicrobianos en agricultura con el fin de mejorar la producción. Otro aspecto de su empleo en este campo es su posible aplicación en la conservación o preservación de alimentos.

## **Prescripción**

### La prescripción de antibióticos

En la conferencia de consenso relativa a un “Informe sobre resistencia microbiana” publicada en 1995 se hace referencia a una encuesta española realizada en 1994 sobre 48076 pacientes vistos en centros de Atención Primaria, el 22% de los mismos se diagnosticaron de algún tipo de enfermedad infecciosa; la mayoría de ellas (14,4%) del tracto respiratorio. Entre éstas la distribución fue como sigue: faringoamigdalitis (36%), catarro común (30%), bronquitis aguda (19%), otitis (11%), sinusitis (5%), laringitis (3,8%), gripe (2,9%) y neumonía (1,9%). Se prescribieron antibióticos en las dos terceras partes de los casos, con el siguiente perfil: penicilinas (51,6% del total de los casos con antibióticos), cefalosporinas (22,3%), macrólidos (19,1%), fluoroquinolonas (4,4%) y cotrimoxazol (0,5%). En general, las prescripciones se consideraron inapropiadas en el 36,5% de los casos, siendo este hecho más frecuente en los diagnosticados de bronquitis y laringitis.

Recientemente se han publicado diferentes estudios relativos a la variabilidad e idoneidad de la prescripción antibiótica en Infecciones Respiratorias, tomando como observatorio los Servicios de Urgencias<sup>7-10</sup> entre los que se incluyen algunos en los que nuestro grupo ha participado. Estos trabajos hacen referencia a los hábitos de prescripción seguidos en los referidos Servicios de diferentes hospitales españoles con distinta configuración funcional. La línea metodológica tiene como referencia las recomendaciones de un panel interdisciplinario no gubernamental que responde a preguntas específicas realizadas por el grupo investigador. La línea teórica de sus aportaciones está recogida en una monografía, que revisa las recomendaciones del tratamiento antimicrobiano de las infecciones respiratorias comunitarias para la infancia<sup>11</sup>.

### Bases científicas de la prescripción

La metodología adoptada por el referido grupo de trabajo para establecer las recomendaciones científicas de la prescripción se realiza clasificando su “robustez” que se establece de acuerdo con una jerarquización de la evidencia científica a aplicar cuando se evalúan los datos disponibles de eficacia y seguridad de los antimicrobianos, de la epidemiología de las resistencias y del impacto de los antibióticos sobre el desarrollo de éstas. Esta información se establece en tres rangos. Primero, la “Recomendación basada en una evidencia científica bien demostrada”, cuando está apoyada en ensayos controlados bien diseñados, en la población objeto de la recomendación y utiliza variables de medida clínicas y bacteriológicas (Evidencia A). En segundo lugar la “Recomendación sugerida por una evidencia científica”, cuando está basada en ensayos no controlados, o en ensayos controlados pero realizados en una población diferente a la que es objeto de la recomendación (Evidencia B). Se considera asimismo en este apartado la información epidemiológica sobre microorganismos causantes de las infecciones respiratorias agudas (IRA) y sobre las resistencias de los mismos a antimicrobianos (“plausibilidad biológica” del beneficio terapéutico de los antibióticos). En tercer lugar, la denominada “Recomendación basada en opinión de expertos”, cuando en ausencia de datos procedentes de ensayos, se tiene en cuenta la experiencia clínica habitual, tanto la descrita en la literatura como la aportada por los miembros del panel de la Conferencia de Consenso (Evidencia C).

Además de lo expuesto está bien probado que las bases científicas para la prescripción de antibióticos en las infecciones comunitarias son con frecuencia poco utilizadas. La mayoría de las infecciones comunitarias se localizan en el tracto respiratorio y la causa de muchas de

ellas es vírica, por lo que no requieren antibióticos. Una cierta presión en favor de la prescripción por parte de los pacientes, la percepción de que unas consultas sobresaturadas fuerzan en parte la hiperprescripción de los médicos, así como una formación poco adecuada y una presión postcomercialización o de lanzamiento de fármacos, son factores que enturbian el proceso de toma de decisión sobre la prescripción de antibióticos, haciéndolo menos riguroso y dándole en parte un carácter defensivo.

### Significado de la resistencia bacteriana

El significado e importancia clínica de la resistencia bacteriana a los antibióticos en relación a la terapia de las enfermedades infecciosas sigue siendo poco evidente para muchos profesionales sanitarios, en parte debido a la dificultad de correlacionar con objetividad –aún desde la práctica diaria- el valor predictivo del antibiograma, y en particular del aislamiento de una bacteria resistente, en relación a la respuesta clínica. Muchas infecciones bacterianas leves son autolimitadas y el aislamiento de una bacteria resistente en una muestra clínica puede no representar necesariamente el verdadero agente etiológico con significado patogénico. También algunas infecciones causadas por microorganismos consideradas resistentes *in vitro* por los microbiólogos pueden ser tratadas con éxito *in vivo* con los mismos antimicrobianos a dosis elevadas. En muchos casos, el facultativo de Atención Primaria detecta la existencia de este problema cuando necesita prolongar un tratamiento antibiótico para mejorar al paciente o porque aparece una recurrencia inesperada.

### Elementos para la mejora de la calidad de la prescripción

Existen diferentes elementos o estrategias a considerar de cara a establecer una mejora en la calidad de la prescripción de antibióticos, algunos de los cuales se recogen en la Tabla 8.

**Tabla 8. Diferentes elementos o estrategias a considerar de cara a optimizar la calidad de la prescripción de antibióticos**

- 
- Información periódica enviada a los prescriptores relativa a los perfiles farmacoterapéuticos y de sensibilidad de los antimicrobianos
  - Comunicación actualizada a los prescriptores de recomendaciones de las Conferencias de Consenso sobre los aspectos diagnósticos y terapéuticos de las infecciones comunitarias
  - Accesibilidad de los profesionales de Atención Primaria al diagnóstico microbiológico y a los datos locales sobre resistencia bacteriana a los antibióticos
  - Promoción de la formación sobre el uso racional de los antibióticos
  - Optimización de las condiciones laborales y de la gestión de las consultas de Atención Primaria
  - Establecimiento de comisiones interdisciplinarias de Política Antibiótica a nivel nacional, regional y de áreas sanitarias
- 

La información periódica enviada a los prescriptores relativa a los perfiles farmacoterapéuticos y de sensibilidad de los antimicrobianos que emplean es un elemento clave en la mejora de la calidad de la prescripción. Esta información periódica desde los servicios centrales de las entidades gestoras del Sistema Nacional de Salud no significa una actitud represiva por parte de las autoridades sanitarias a la libertad de prescripción de los facultativos. El objetivo de esta información debe ser el comunicar los patrones de prescripción y ser la vía de retroacción para el análisis y una eventual autorregulación de la misma en la línea de un uso más racional de los antibióticos. Una política que no esté en esta línea de mejora de la calidad y que pretenda ser represiva puede producir reacciones negativas e innecesarias a un proceso global de racionalización del uso de antibióticos. Parece aquí pertinente recordar el término prescripción racional de los medicamentos, tal como fue hace años definido por la OMS: “la prescripción racional se consigue cuando un profesional bien informado, haciendo uso de su mejor criterio, prescribe un medicamento bien seleccionado, en la dosis adecuada y durante el tiempo apropiado, y al menor coste posible”.

La comunicación actualizada de las recomendaciones de consenso sobre aspectos diagnósticos y terapéuticos de las infecciones comunitarias reviste una gran importancia. Esta comunicación debe ser el complemento de lo señalado anteriormente, debiendo aportarse guías de práctica clínica elaboradas con metodología rigurosa por grupos de expertos bien reconocidos e independientes. Estas guías deben ser distribuidas ampliamente mediante boletines siendo la publicación “Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud” una vía posible para poder implementar este objetivo. Las guías pueden adaptarse localmente a las peculiaridades de la práctica asistencial que se lleve a cabo en cada área de salud.

En tercer término es preciso garantizar la accesibilidad de los profesionales de Atención Primaria al diagnóstico microbiológico y a los datos locales sobre resistencia bacteriana a antibióticos. Aquellos deben conocer las situaciones en las es pertinente realizar sistemáticamente una aproximación de diagnóstico microbiológico en los pacientes con patología infecciosa. En muchas ocasiones, el tratamiento antibiótico se realiza –y ello es correcto-, de acuerdo con bases empíricas, pero en otras es necesario un abordaje microbiológico. Este tema debiera ser revisado de una forma coordinada y multidisciplinaria por parte de los médicos y farmacéuticos de Atención Primaria, microbiólogos, infectólogos, farmacólogos, y el resto de especialistas en función del tema a debatir. En esta línea, en un área determinada se debe disponer de los datos locales sobre resistencia bacteriana a antibióticos y sobre el consumo de antibióticos.

La promoción de la formación sobre el uso racional de los antibióticos es una de las actividades más relevantes en la mejora de la calidad en la prescripción. En este sentido las Facultades de Farmacia, Medicina y Veterinaria deben promover la enseñanza de los temas relacionados con la resistencia bacteriana a los antibióticos, y el uso apropiado de los antimicrobianos. Estos temas deben promocionarse en cursos de posgraduados y de formación continuada de los profesionales sanitarios como el presente. Las sociedades científicas y los colegios profesionales no debieran permanecer al margen de estas actividades y pueden aglutinar esfuerzos conjuntos en su consecución.

La optimización de las condiciones laborales y de la gestión de las consultas de Atención Primaria parece un elemento clave en el contexto de la mejora de la calidad. Parece obvio que las consultas sobrecargadas dificultan una asistencia con precisión diagnóstica y decisión terapéutica adecuadas. Es preciso en este sentido, y es fundamental, explicar a los pacientes la posología de cualquier pauta antibiótica y tratar de asegurar su cumplimiento. En un contexto de “medicina defensiva”, el médico suele ser “generoso” en la prescripción de antibióticos cuando el paciente tiene la tendencia a pedirlos a cambio del poco tiempo que puede habersele ha dedicado. Los modernos sistemas de gestión no debieran ser insensibles a esta dificultad.

El farmacéutico es, la mayor parte de la veces, el último profesional en establecer contacto con el paciente o con la persona que adquiere el antimicrobiano para éste, y se ha demostrado que cuanto mayor es su intervención mejor es el cumplimiento del tratamiento recomendado. No obstante, en ocasiones la dispensación se convierte en una mera entrega del producto, desaprovechándose de esta forma un potencial de educación sanitaria y terapéutica

extraordinario.

El farmacéutico es por ello importante en la mejora de la calidad de la calidad de los tratamientos antibióticos, pero para esto es fundamental que en primera instancia se niegue a dispensar antibióticos sin receta, cumpliendo de esta forma la ley vigente y que en segundo lugar colabore eficazmente en informar a los pacientes (de acuerdo con la receta médica) sobre la terapéutica a seguir, aconsejándoles en la administración del fármaco y advirtiéndoles de la información reflejada en el prospecto. Además debe colaborar estrechamente con el médico a través de una comunicación fluida y de una integración cada vez mayor en los equipos de Atención Primaria.

Por otra parte, es evidente que el establecimiento de comisiones de Política Antibiótica a nivel nacional, regional y de áreas sanitarias ha ofertado un excelente rendimiento en este campo. Actualmente los comités de antibióticos están establecidos por ley en los hospitales y son activos en muchos centros públicos. Estas comisiones deben ser complementadas con las iniciativas originales en la atención comunitaria, compartiendo unas responsabilidades que deben plantearse desde las perspectivas de cada área sanitaria. Algunas iniciativas procedentes de profesionales de Atención Primaria en este sentido deben de ser potenciadas. Estas comisiones deben elaborar protocolos sobre el uso de antibióticos basados en la epidemiología local de resistencias bacterianas a antibióticos, en concordancia con las guías de recomendaciones más generales del país. Tradicionalmente, las comisiones hospitalarias han elaborado listas periódicas de “antibióticos aprobados” para su uso en cada hospital. Las comisiones “de área” tienen una tarea más difícil, la selección de antibióticos en el medio comunitario, donde, no obstante, es también claramente necesaria una restricción en algunos casos.

Finalmente en este sentido cabe señalar que la valoración y el control de calidad de la prescripción se ha hecho extensiva desde los hospitales al ámbito de la Atención Primaria, y progresivamente se ha ido convirtiendo en uno de los instrumentos de garantía de calidad asistencial en los equipos de Atención Primaria. En una revisión realizada por Arnau et al.<sup>12</sup> sobre 130 estudios de utilización de medicamentos en Atención Primaria publicados en España, los antimicrobianos ocupaban el segundo lugar entre los grupos farmacológicos más estudiados.

Los estudios de su utilización en Atención Primaria realizados en nuestro entorno señalan el uso excesivo de antibióticos con las siguientes características: inadecuados para este nivel asistencial, con escasa experiencia de uso en comparación a otros del mismo grupo,

asociaciones a dosis fijas no justificadas, administración parenteral, coste elevado y escasas o nulas aportaciones en el espectro antimicrobiano.

La mayoría de estos estudios han analizado la calidad de la receta o del fármaco y son muy pocos aquellos que han abordado la calidad del tratamiento. En cualquier caso tal y como ya comentamos existen aportaciones recientes que prometen una línea de trabajo activa en el marco de la variabilidad de la prescripción y pueden constituir el punto de partida para iniciativas sólidas que identifiquen los problemas a resolver para mejorarla.

### **BIBLIOGRAFIA ESPECIFICA**

1. Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impacts of antimicrobial resistance. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 1065-1078.
2. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Varkila J et al. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 1997; 337: 441-446.
3. Amsden GW, Schentag JJ. Tablas farmacológicas de antimicrobianos. En: Mandell GL, Douglas RG, Dolin R (eds.) *Principios y práctica en enfermedades infecciosas*. 4<sup>th</sup> ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, 1997: 544-580.
4. Pallarés R, Dick R, Wenzel RP, Adams JR, Nettleman MD. Trends in antimicrobial utilization at a tertiary teaching hospital during a 15 year period (1978-1992). *Infect Control Hosp Epidemiol* 1993; 14: 376-382.
5. Stobberingh E, Janknegt R, Wijanands G. Antibiotic guidelines and antibiotic utilization in Dutch hospitals. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32: 153-161.
6. Pérez Gorricho B. Consumo de antimicrobianos. En: García Sánchez JE, López R, Prieto J, eds. *Antimicrobianos en medicina*. Prous Science SA, Barcelona. 1999: 175-191.
7. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Informe sobre resistencia microbiana: ¿qué hacer?. *Med Clin (Barc)* 1995; 106: 267-279.
8. Inglada Galiana L, Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C et al. Prescripción antibiótica en las infecciones respiratorias agudas del adulto: su variabilidad e idoneidad en diez hospitales españoles. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 59-65.
9. Lázaro A, Ochoa C, Inglada L et al. Variabilidad e idoneidad de la prescripción antibiótica en faringoamigdalitis aguda del adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 292-299.
10. Artero A, Eiros JM, Ochoa C et al. Estudio multicéntrico de variabilidad e idoneidad de la prescripción antibiótica en la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. *Rev Esp Quimioterap* 1999; 12: 252-258.
11. Ochoa Sangrador C, Eiros Bouza JM, Solís Sánchez G et al. Tratamiento antibiótico de las infecciones comunitarias respiratorias en la infancia. Grupo investigador del proyecto FIS 97/0053 "Estudio de la variabilidad e idoneidad de los tratamientos antibióticos de las

infecciones comunitarias respiratorias en la infancia”. Mata. Valladolid, 1999: 1-93.

12. Arnau JM, Vallano A, Artigas R et al. La investigación sobre la utilización de medicamentos en atención primaria en revistas nacionales. Aten Primaria 1991; 8: 932-936.

## **Tema 2. AUTOMEDICACION CON ANTIBIOTICOS**

En nuestro medio, se produce actualmente un hecho paradójico: mientras que el mercado de “especialidades farmacéuticas publicitarias” y productos de parafarmacia (de libre dispensación en las farmacias) se mantiene muy por debajo de otros países desarrollados, algunas de las “especialidades farmacéuticas éticas” (las cuales requieren prescripción médica para su dispensación) son adquiridas directamente por la población con relativa frecuencia, siendo los antibióticos uno de los grupos más representativos de este fenómeno.

Frente al hecho de la “automedicación responsable” de los síntomas menores a cuyo tratamiento están dirigidas las “especialidades farmacéuticas publicitarias”, no parece que el tratamiento de las enfermedades infecciosas por iniciativa propia del paciente - decisión personal y voluntaria de administrarse un antibiótico (o de los padres en el caso de los niños)- pueda considerarse ni conveniente ni adecuado tanto para el individuo como para la sociedad.

A pesar de que los antibióticos constituyen los medicamentos más consumidos después de los analgésicos y de existir una conciencia generalizada de que la automedicación antibiótica es un fenómeno común, los estudios realizados hasta el momento son escasos y, en la mayoría de las ocasiones, se han limitado a pequeñas áreas geográficas. Asimismo, contrasta la escasa realización de estudios sobre la utilización de antibióticos en Atención Primaria.

### **Importancia clínica y socioeconómica de los antibióticos**

Desde el descubrimiento y la introducción clínica de la penicilina hace ya más de medio siglo, los antibióticos han contribuido, como quizá ninguna otra medida terapéutica, a la reducción de las cifras de mortalidad general. En las tres últimas décadas ha tenido lugar una verdadera eclosión de los antibióticos lo que ha popularizado su uso en los países desarrollados. En la actualidad son los fármacos más utilizados después de los analgésicos y los que generan un mayor gasto farmacéutico tras los antihipertensivos. En España, los antibióticos constituyen un grupo farmacológico de enorme importancia tanto por sus beneficios terapéuticos y clínicos como por el impacto social y económico de su empleo. Se calcula que en el ámbito de la Atención Primaria se consumen actualmente alrededor de 77 millones de envases antibióticos anuales, con un gasto aproximado de 114.000 millones de pesetas (PVP), lo que supone el 9% en unidades y el 10% en valores del denominado “mercado farmacéutico de prescripción”.

Estas cifras se ven incrementadas notablemente si a los antibióticos sistémicos se añaden las asociaciones de antigripales/antitusígenos con antiinfecciosos y los distintos preparados tópicos en cuya composición entra a formar parte un antibiótico.

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud, los antibióticos representan el 12 y el 4%, respectivamente, de los medicamentos consumidos por los niños (0-15 años) y los adultos ( $\geq 16$  años) en los últimos 15 días. En el medio hospitalario, puede decirse que uno de cada tres pacientes ingresados están bajo tratamiento antibiótico (alrededor de 1.300.000 personas al año), bien como medida preventiva (profilaxis de infecciones quirúrgicas) o bien con finalidad curativa (tratamiento de infecciones de origen comunitario o nosocomiales), ascendiendo el coste del empleo de antibióticos en el hospital por encima de los 25.000 millones de pesetas, lo que representa el capítulo más elevado del gasto farmacéutico en hospitales.

En términos de dosis definida/día en el ámbito de la Atención Primaria se consume más del 90% del volumen global de antibióticos. Este se ha estabilizado en los últimos años, y ha descendido considerablemente en relación al año 1976, en el que se produjo el pico máximo de consumo antibiótico, con casi 110 millones de envases (esta reducción ha sido debida fundamentalmente al drástico descenso del empleo de antibióticos parenterales en la Atención Primaria). A pesar de ello, España sigue siendo uno de los países desarrollados con mayor consumo de antibióticos por habitante. Se estima que aproximadamente 24 individuos por cada 1.000 habitantes se encuentran diariamente bajo tratamiento antibiótico y que de las 12 prescripciones realizadas como promedio por habitante y año, al menos una corresponde a un antibiótico. Por otra parte, se ha puesto de manifiesto que el 88% de la población española toma antibióticos al menos una vez al año; que 4 de cada 5 médicos recetan uno o más antibióticos al día (9 de cada 10 en Atención Primaria), y que la mitad de los farmacéuticos recomiendan o atienden diariamente al menos una petición en este sentido.

En el medio extrahospitalario al contrario de lo que sucede, en el ámbito hospitalario la población española participa activamente en la utilización de antibióticos. A este hecho contribuye no sólo el papel que los pacientes tienen como responsables finales de la administración de los tratamientos prescritos por los médicos, sino también la demanda de prescripciones de antibióticos a los propios farmacéuticos. En esta línea existen otros factores tales como la adquisición directa de este tipo de fármacos en la farmacia por petición propia o recomendación del farmacéutico y el almacenamiento de envases antibióticos en el “botiquín casero”, origen del inicio de tratamientos por iniciativa de los mismos pacientes (o los padres en el caso de los niños), o la desviación de envases para su uso en veterinaria. Probablemente, en

ello tenga una gran influencia la actitud confiada y despreocupada de los españoles en relación con los antibióticos, a los que se considera medicamentos seguros y fiables, aspectos que se recogen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Factores que condicionan la utilización “activa” de los antibióticos en el ámbito comunitario**

---

– Prescripciones realizadas por los médicos
– Papel de los pacientes como “demandantes”
– Adquisición directa de los mismos:
• Por iniciativa propia
• Por recomendación del farmacéutico
– Almacenamiento en el botiquín “casero”
– Desviación de los mismos para uso veterinario y/o agrícola

---

Justamente este supuesto pragmatismo puede dar origen, con frecuencia, a un uso incorrecto o indiscriminado de antibióticos, lo que está siendo relacionado cada vez más con el aumento de la prevalencia de la resistencia bacteriana, la cual está llevando a la antibioterapia a una situación de auténtica “crisis mundial”, ya que la resistencia no es sólo transmitida por cada bacteria a sus descendientes, sino que, en ocasiones, también lo hace a otras bacterias de la misma o distinta especie. En este sentido, conviene subrayar que España ocupa un lugar destacado en el contexto mundial en la frecuencia de cepas resistentes de especies bacterianas responsables fundamentalmente de infecciones comunitarias, como es el caso de *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli* o *Salmonella*, entre otras. Las infecciones por bacterias resistentes se asocian a mayor morbilidad, mortalidad, demanda de atención sanitaria y coste del tratamiento. Además, el desarrollo de resistencias bacterianas deterioran la calidad de los tratamientos e introducen un nuevo criterio ético en el carácter normativo de la terapéutica farmacológica, puesto que el tratamiento individual de un paciente puede comprometer el tratamiento futuro de otros muchos enfermos.

### **El fenómeno de la automedicación**

La automedicación representa, junto a la utilización de antibióticos en procesos infecciosos no bacterianos y al incumplimiento terapéutico por parte del paciente, el principal problema que tiene planteado el empleo de antibióticos en el medio extrahospitalario, constituyendo una fuente importante del uso escasamente controlado de los antibióticos y de sus

graves consecuencias.

En las sociedades occidentales, la importancia de la automedicación corre paralela a la creciente preocupación de la población por el autocuidado de la salud y el desarrollo del mismo. Este hecho representa un fenómeno con una notable repercusión social y económica, sujeto a un amplio debate médico-terapéutico y con límites poco precisos.

Los estudios acerca de la automedicación son escasos, pero muy ilustrativos en cuanto a la dimensión social de esta conducta terapéutica, que puede ser considerada como la forma de autocuidado más frecuente en España. En una encuesta telefónica sobre el autocuidado de salud, publicada por Nebot et al.<sup>1</sup> en 1992, el 42% de las personas adultas entrevistadas había seguido una conducta de automedicación (sola o acompañada de otras medidas de autocuidado, consulta médica o ambas), siendo el tipo de síntoma, la edad y el sexo los factores más determinantes. En un trabajo de Clanchet et al.<sup>2</sup>, en el que se incluyeron todos los enfermos que acudían a consulta médica por una enfermedad iniciada en los últimos 15 días, siete de cada diez pacientes manifestaban haber utilizado medidas de autocuidado, que correspondían en el 76% de los casos a la automedicación.

Así mismo, de las estadísticas de consumo de medicamentos extraídas del IMS y de las cifras de gasto farmacéutico facilitadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo puede inferirse que la automedicación representa más del 30% de las especialidades farmacéuticas adquiridas en la farmacia, a pesar de que el “mercado OTC” (Over The Counter o “productos de mostrador”) apenas representa el 15% de las mismas. Comparativamente con otros países, la población española parece más propensa al autocuidado con medicamentos y menos al autocuidado con remedios no farmacológicos. Sin embargo, como hemos apuntado mientras que el mercado de especialidades farmacéuticas publicitarias, de libre dispensación en las farmacias sufre una cierta estabilización y permanece en niveles inferiores al de otros países de nuestro entorno, algunas de las denominadas especialidades farmacéuticas éticas son adquiridas directamente por la población con relativa frecuencia. En su conjunto, la automedicación podría representar en España alrededor de 140.000 millones de pesetas (PVP).

Profundizando en la dirección de este fenómeno conviene señalar que existen argumentos a favor y en contra de la automedicación. Entre los primeros se encuentran la accesibilidad, la comodidad y el menor coste en el tratamiento de ciertos síntomas; a ello se añaden la descongestión del sistema sanitario, la reducción de la pérdida de actividad laboral y escolar y el hecho de que si no existiera la posibilidad de automedicación, se buscarían otras

formas de autocuidado, probablemente menos fiables y sencillas. Entre los argumentos en contra se han señalado la capacidad de los medicamentos de producir efectos indeseables agudos o crónicos cuando son utilizados a dosis excesivas o durante periodos prolongados, la presentación de interacciones farmacológicas, el uso incorrecto en indicaciones no convenientes, el empleo en pautas posológicas inadecuadas y la posibilidad de que, en ocasiones, su utilización pueda enmascarar y retrasar el diagnóstico de una enfermedad que necesita cuidados médicos.

Con el objeto de evitar polémicas infructuosas se ha tratado de establecer algunas consideraciones para la utilización de fármacos en automedicación. Parece conveniente que no debieran necesitar supervisión profesional, podrían ser utilizados en síntomas o enfermedades que puedan ser reconocidas y diagnosticadas por la propia persona. En 1986, la Oficina Regional Europea de la OMS publicó una serie de directrices a modo de un compendio útil y breve de las características que debe poseer un fármaco para su empleo en automedicación. Según el informe, los medicamentos deben ser eficaces sobre los síntomas de naturaleza autolimitada que motivan su empleo y fiables para que sus efectos beneficiosos puedan ser percibidos de forma consistente y rápida. De igual manera deben ser de fácil empleo para que su administración no requiera precauciones complejas, y de amplio margen terapéutico, es decir, que los errores en la dosificación no tengan repercusiones graves así como de cómoda posología con objeto de facilitar el cumplimiento. También se recomienda que el prospecto sea claro y sencillo y especifique las situaciones en las que se deberá consultar al médico.

Entendida como la utilización durante períodos de tiempo limitados de especialidades que no requieren prescripción médica (también denominadas OTC o especialidades farmacéuticas publicitarias), el papel de la automedicación está siendo destacado por organismos científicos y administraciones sanitarias de todo el mundo y hasta la propia OMS ha tomado partido por ella aconsejando que “la política sanitaria pública debe tener en cuenta la automedicación y buscar la manera de optimizar el uso de esta importante práctica”. El problema reside en que, en la práctica, la automedicación no sólo abarca la utilización de “especialidades farmacéuticas publicitarias” sino también el consumo de “especialidades éticas”, que tanto desde el punto de vista legislativo como de criterios clinico-terapéuticos requieren ser prescritas por el médico, tras el diagnóstico adecuado de la enfermedad a tratar. En este contexto es donde se enmarca la automedicación con antibióticos, a la que dedicaremos el siguiente apartado.

## **Automedicación con antibióticos**

Las enfermedades infecciosas constituyen una de las áreas en donde el fenómeno de la medicalización es más acusado. Tal y como se ha comentado el impresionante desarrollo de los antibióticos ha tenido un enorme impacto tanto en los médicos como en la población general, habiendo adquirido los antibióticos una elevada popularidad, lo que ha llevado en la mayoría de los países occidentales – (entre los que se incluye España, en posición destacada)- a un consumo excesivo de los mismos.

A pesar de que los antibióticos constituyen los medicamentos más consumidos después de los analgésicos y de existir una conciencia generalizada de que la automedicación antibiótica es un fenómeno común, los estudios realizados hasta el momento son muy escasos y, en muchas ocasiones, se han limitado a pequeñas áreas geográficas. Así mismo, contrasta la escasez de estudios acerca de la automedicación con el elevado número de trabajos publicados acerca de la utilización de antibióticos tanto en el medio hospitalario como en la Atención Primaria, lo que proporciona una considerable información acerca del patrón de uso, actitud y comportamiento de los médicos, pero poco o nada indican acerca del usuario. Por otra parte, apenas existen datos que reflejen y analicen la “cultura antibiótica” de la población.

No todas las personas que padecen un cuadro infeccioso toman antibióticos, sino que se considera que esto sólo ocurre aproximadamente en la mitad de los casos. Aunque las enfermedades infecciosas -principalmente las respiratorias constituyen el motivo más frecuente de consulta, existe un buen porcentaje de individuos que trata el problema por su cuenta con remedios tradicionales o “con lo que tienen en casa”, sin acudir al médico o al farmacéutico. Por otra parte, es conocido el hecho de la utilización de antibióticos en procesos como la gripe o el catarro común.

La automedicación con antibióticos adopta diversas modalidades, algunas de las cuales se reflejan en la Tabla 2. Unas veces consiste en la reutilización de una receta anterior para la misma persona y el mismo problema, aunque sin consulta, o bien para una persona diferente: en ambos casos el envase antibiótico puede proceder del “botiquín casero” como consecuencia del tratamiento anterior o puede ser adquirido directamente en la farmacia. Otras veces, el antibiótico puede ser dispensado en la farmacia por solicitud directa de la persona que lo adquiere o con la mediación del farmacéutico o auxiliar a quienes se les ha pedido consejo. Finalmente, se puede acudir a la consulta del médico con la única finalidad de obtener una receta con la que adquirir posteriormente el antibiótico en la farmacia para consumo propio o

ajeno (“consulta por terceros”). Con frecuencia la demanda suele plantearse de forma específica mediante la presentación de los “cartoncillos” (parte del envase en la que figura la marca del producto), prospectos o papeles en los que está escrito el nombre comercial del antibiótico que se quiere obtener.

**Tabla 2. Algunas modalidades prácticas que adopta el fenómeno de la automedicación con antibióticos**

---

– Reutilización de una receta anterior para la misma persona
– Reutilización de una receta anterior para una persona distinta
– Administración a partir del botiquín “casero”
– Dispensación en la farmacia por solicitud directa del paciente:
• Oralmente
• A través de cartoncillos de envases ya utilizados
• Por medio de papeles con el nombre comercial escrito
– Dispensación a través de la medicación del farmacéutico o auxiliar

---

El “botiquín casero” es una importante fuente de automedicación, lo que no es de extrañar si se tiene en cuenta que los antibióticos ocupan el segundo lugar, tras los analgésicos/antipiréticos, entre los medicamentos que se guardan en casa (entre 7 y 28 especialidades de promedio) como refleja el hecho de que en el 42% de los hogares españoles existe al menos un envase de antibiótico. La mayoría de las veces, estos pequeños “almacenes” de antibióticos tienen su origen en el abandono o en el incumplimiento terapéutico de tratamientos prescritos por el médico, que afecta, por término medio, a la mitad o más de los tratamientos antibióticos; en la inadecuación de los formatos de las especialidades farmacéuticas a las recomendaciones terapéuticas realizadas por los expertos, organismos y sociedades científicas o en la adquisición directa de envases antibióticos en las farmacias para procesos ante los que se considera que pueden utilizarse durante unos pocos días y guardarlos y usarlos para otra ocasión, creándose, a veces, un indeseable círculo vicioso automedicación-almacenamiento-automedicación. La automedicación a partir del botiquín casero constituye el mayor factor de riesgo para los pacientes -especialmente los niños- que acuden previamente medicados con antibióticos a la consulta y son diagnosticados de una enfermedad infecciosa (del 3 al 20%). Así mismo, la automedicación iniciada en el domicilio permite el comienzo de tratamientos que posteriormente se continúan con envases adquiridos directamente en la farmacia.

Las solicitudes de medicamentos en las consultas médicas del Sistema Nacional de Salud constituyen frecuentemente una forma de “automedicación encubierta”, ya que muchas

veces estas consultas - realizadas por el propio paciente o por otra persona- no son aprovechadas para instruir al paciente, sino que la prescripción terapéutica se convierte en el escueto resultado de un comportamiento médico caracterizado por el mecanismo ambivalente de “defensa-complacencia” ante la reivindicación del enfermo. La dimensión del problema es considerable si se tiene en cuenta que las demandas de prescripción por cualquier motivo pueden alcanzar la mitad o más de las consultas en los centros de la Seguridad Social y que, en bastantes ocasiones, el número de antibióticos prescritos sin visita es similar a los recetados tras visita previa. Se ha señalado que los antibióticos son uno de los grupos de fármacos más solicitados por los pacientes, estimándose que constituyen alrededor del 10% de las demandas de medicamentos, y que esta forma de prescripción inducida representa el 7% de las recetas antibióticas realizadas por el médico de Atención Primaria.

La adquisición directa de antibióticos en las farmacias es un hecho en España y, aunque extensible a otros países, parece adquirir en el nuestro una dimensión poco frecuente. Los escasos datos disponibles han permitido señalar que los antibióticos son el tercer grupo de medicamentos con los cuales se automedica la población española, tras los analgésicos y los antigripales y que del 7% de los medicamentos “éticos” dispensados sin la prescripción médica requerida formalmente, los antibióticos representarían una tercera parte. En un estudio realizado dentro del Proyecto URANO (Uso Racional de los Antibióticos Orales), se ha encontrado una tasa de adquisición de antibióticos sin receta del 32%, siendo las infecciones respiratorias altas y las infecciones bucales las causas de mayor demanda de antibióticos por parte de la población<sup>3</sup>.

A pesar de que la solución o el alivio de multitud de molestias y pequeños problemas de salud se puede realizar desde la propia autonomía de un individuo o de una familia bien informada es deseable el uso de medicamentos útiles y seguros para este fin. Frente a la utilidad de la “automedicación responsable” de los síntomas menores con especialidades OTC durante periodos de tiempo limitados, no parece que el tratamiento de las enfermedades infecciosas por iniciativa propia del paciente pueda considerarse ni conveniente ni adecuado tanto para el individuo como para la sociedad.

En un área tan compleja como la infección, el profesional competente puede establecer un diagnóstico certero, conocer los patógenos previsiblemente causantes de la infección y prescribir el tratamiento antibiótico más adecuado teniendo en cuenta la sensibilidad de los patógenos, los parámetros farmacocinéticos, la eficacia y seguridad demostradas en los ensayos clínicos, las características del paciente y de la enfermedad. Además, el antibiótico que es útil

para un enfermo puede no serlo para otro.

### **Consecuencias derivadas de la Automedicación con antibióticos**

Las consecuencias de la automedicación con antibióticos son variadas y se pueden sistematizar de acuerdo con lo reflejado en la Tabla 3.

#### **Tabla 3. Relación de consecuencias que se derivan de la automedicación con antibióticos**

- Dispensación sin receta contraindicando la legislación vigente
- Uso innecesario en procesos no infecciosos
- Deficiencias en la pauta posológica y duración del tratamiento
- Almacenamiento en los hogares
- Potenciación de la antibioterapia “anónima”
- Génesis de iatrogenia y complicaciones
- Incremento del coste económico
- Alteración de la ecología bacteriana

En primer término conducen a la dispensación de medicamentos sin receta médica, contrariamente a lo establecido en la legislación vigente. En segundo lugar provocan, en no pocas ocasiones, su uso innecesario en procesos infecciosos no bacterianos e incluso en enfermedades no infecciosas. En tercera instancia aún cuando la indicación fuera correcta, el tratamiento suele ser deficiente en un buen número de casos por errores en la pauta posológica, régimen de dosificación y duración del tratamiento. En cuarto lugar son la principal causa, junto con el incumplimiento terapéutico, del almacenamiento de antibióticos en los hogares, lo cual es origen frecuente del inicio de tratamientos antibióticos y de nuevas adquisiciones en farmacias. En ocasiones, el antibiótico se adquiere en la farmacia y luego se solicita la receta al médico, lo que potencia la denominada “antibioterapia anónima”, es decir la que se produce sin diagnóstico preciso y sin criterios suficientes de aplicación y control. Esta práctica contribuye decisivamente a la iatrogenia, facilitando el hecho de que los antibióticos constituyan uno de los grupos farmacológicos más frecuentemente involucrados en la presentación de efectos secundarios adversos. Motivan además atención en los servicios de urgencia o ingresos hospitalarios, como consecuencia de la aplicación incorrecta del tratamiento o sus complicaciones. Finalmente generan un coste económico directo próximo a los 20.500 millones de pesetas, a lo que hay que añadir los importantes costes sociosanitarios indirectos e intangibles asociados al anterior. Además es un claro factor de alteración de la ecología bacteriana y, como consecuencia del uso incorrecto que en muchos casos se hace de ellos, de la

creación y desarrollo de resistencias bacterianas, probablemente el aspecto más crucial en este momento, puesto que el tratamiento antibiótico no afecta sólo al individuo que lo toma, sino al conjunto de la sociedad. En relación con este último punto, es necesario comentar que la automedicación es uno de los principales factores que contribuyen al uso y abuso de los antibióticos, aspecto que se ha identificado como la principal causa del aumento de la prevalencia de bacterias resistentes, que resulta especialmente preocupante en España para algunos de los microorganismos más frecuentes en las infecciones extrahospitalarias.

### Adopción de medidas preventivas

La persona que se automedica o medica a sus hijos no sólo gasta más y hace un uso personal irresponsable de los antibióticos - entre otras causas por una falta de diagnóstico certero -, sino que, además, está causando un mal a la colectividad, ya que la alta tasa de automedicación y la manera como se llevan a cabo los tratamientos a partir de ella pueden estar involucradas en el importante y progresivo aumento de las resistencias bacterianas en nuestro medio.

Por tanto, se impone la necesidad de establecer una serie de medidas para eliminar la automedicación y mejorar el uso de antibióticos en general. Nuestra propuesta de actuación estriba en las recomendaciones que se detallan a continuación (Tabla 4).

**Tabla 4. Medidas preventivas tendentes a eliminar la automedicación con antibióticos en función del organismo o colectivo que puede impulsarlas**

<b>Organismo/Colectivo</b>	<b>Medidas</b>
Autoridades sanitarias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poner en marcha Programas de Educación Sanitaria para concienciar del riesgo individual y social</li> </ul>
Farmacéuticos/Médicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adoptar actitud firme de no dispensar ni recomendar antibióticos sin la prescripción médica</li> <li>• Potenciar protocolos de uso y control</li> <li>• Instruir a los pacientes sobre las consecuencias negativas de la automedicación</li> </ul>
Administración	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crear órganos de evaluación de la epidemiología del uso y consumo de los antibióticos en la comunidad</li> <li>• Control del cumplimiento de la legislación vigente</li> <li>• Potenciar protocolos de uso y control</li> </ul>

Las autoridades sanitarias deben fomentar y poner en marcha programas de educación sanitaria, concienciando a la población del riesgo individual y social de la automedicación con antibióticos, aprovechando tanto a las instituciones sanitarias y educativas como a los

profesionales sanitarios y a los medios de comunicación.

Los farmacéuticos deberían adoptar una actitud firme y no dispensar ni recomendar antibióticos sin la debida prescripción médica. Por el contrario, dada su alta cualificación y nivel de calidad asistencial, deben desempeñar un papel fundamental en instruir a los pacientes en el uso correcto de los antibióticos e involucrarse activamente en programas de educación sanitaria. Además, es necesario utilizar de forma óptima el potencial que supone que los antimicrobianos sean uno de los primeros motivos por los que la población consulta al farmacéutico.

Los médicos deberían aprovechar aquellas consultas de los pacientes en las que la única finalidad es la consecución de una prescripción antibiótica, así como los casos en los que los pacientes acuden previamente medicados con antibióticos, para instruir a los pacientes en las consecuencias negativas de la automedicación.

Dada la influencia de la prescripción médica anterior en la adquisición directa y en los hábitos de uso de los antibióticos por automedicación, la comunidad científica debería diseñar una política de antibióticos a nivel comunitario con protocolos de uso, indicaciones, seguimiento y control, en la que deben involucrarse tanto los médicos como los farmacéuticos. En este sentido las sociedades científicas juegan un papel primordial y en este momento existe una activa campaña promovida por la Sociedad Española de Quimioterapia, presentada en el presente año de 2001 que incide en este aspecto.

A las diferentes comunidades autónomas compete impulsar la creación de mecanismos y órganos de evaluación que permitan establecer una epidemiología del uso y consumo de antibióticos en la comunidad, así como de las creencias, actitudes y comportamientos de los pacientes, mediante la realización de estudios de investigación periódicos. Por otra parte, se debería realizar un mayor control del cumplimiento de la legislación vigente.

Todas estas medidas se deben orientar a eliminar el fenómeno de automedicación con antibióticos, que como se ha expuesto resulta pernicioso para la salud individual y comunitaria.

## **BIBLIOGRAFIA ESPECIFICA**

1. Nebot M, Llauger MA. Autocuidado de los trastornos comunes de salud: resultados de una encuesta telefónica en la población general. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 420-424.
2. Clanchet T, Navazo I, Llor C et al. Medidas de autocuidado registradas ante patologías agudas en Atención Primaria. *Aten Primaria* 1993; 11: 165-169.
3. García Rodríguez JA, Gomis Gavilán M, González Núñez J y Grupo para el estudio del uso racional de los antibióticos orales (URANO). Informe acerca del uso racional de los antimicrobianos. Documento de consenso. Doyma. Madrid, 1999: 1-104.

### **Tema 3. USO RACIONAL DE LOS PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIBIOTICOS EN LA COMUNIDAD**

Ya hemos señalado en el primer capítulo (Consumo y prescripción de antimicrobianos) la necesidad de establecer una relación de los antibióticos a emplear en el medio comunitario. En esta línea apuntamos que en algunos casos es vital adoptar una estrategia que priorice el empleo de determinados grupos de fármacos y restrinja el de otros. De acuerdo con este planteamiento y en el contexto de un uso racional, nos proponemos revisar de forma pormenorizada aquellos que deben ser, en nuestra opinión, bien conocidos y manejados en Atención Primaria de Salud: betalactámicos, macrólidos y quinolonas.

#### **ANTIBIOTICOS $\beta$ -LACTÁMICOS**

Los  $\beta$ -lactámicos son el grupo de antimicrobianos más amplio en número y los más utilizados en la práctica clínica hospitalaria y ambulatoria. Este grupo de fármacos posee importantes ventajas derivadas de su mecanismo de acción bactericida, su escasa toxicidad, notable eficacia y amplio margen terapéutico. El mecanismo de acción de los  $\beta$ -lactámicos se basa en la inhibición de la síntesis de la pared celular, lo que explica la acción bactericida y la escasa toxicidad.

#### **Estructura química**

La estructura química de los  $\beta$ -lactámicos incluye un heterociclo de cuatro átomos (azetidín-2-ona) con un átomo de oxígeno en posición beta en relación al nitrógeno de la lactama. En las posiciones 1 ó 4 del nitrógeno se hallan fusionados o condensados anillos heterocíclicos que son los responsables de la clasificación de las distintas clases de  $\beta$ -lactámicos: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos, etc. Diversas cadenas cíclicas y acíclicas sustituidas sobre los heterociclos van a ser las responsables de características específicas de los distintos subgrupos de  $\beta$ -lactámicos en cuanto a espectro de acción, reacciones adversas, características farmacocinéticas y/o resistencia a  $\beta$ -lactamasas.

## **Mecanismos de resistencia**

Se conocen varios mecanismos de resistencia desarrollados por los microorganismos con el fin de evadir la actuación de los  $\beta$ -lactámicos. El principal es la producción de enzimas degradantes del antibiótico ( $\beta$ -lactamasas). La impermeabilidad de la membrana, la alteración de las proteínas fijadoras de penicilinas o PBPs (molécula diana para los  $\beta$ -lactámicos) o los mecanismos de expulsión activa del antibiótico son otros mecanismos de resistencia desarrollados. La resistencia a los  $\beta$ -lactámicos puede vehiculizarse genéticamente tanto en los cromosomas bacterianos como en elementos extracromosómicos (plásmidos y transposones).

## **Espectro de acción**

El espectro de acción de los  $\beta$ -lactámicos incluye bacterias grampositivas, gramnegativas y espiroquetas. De manera didáctica cabe retener que su espectro se va ampliando desde las penicilinas a las cefalosporinas, carbapenémicos y monobactamas. A continuación expondremos algunas características de cada uno de estos grupos. Entre los compuestos con mayor espectro de acción se incluyen: piperacilina, piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> generación, carbapenemes, y aztreonam. Determinados microorganismos se muestran naturalmente resistentes frente a algunos  $\beta$ -lactámicos limitando su posible utilidad en las infecciones originadas.

## **Penicilinas**

La estructura química de las penicilinas es el resultado de la condensación de valina y cisteína dando lugar al ácido 6-aminopenicilánico, al cual se une una cadena lateral variable. El desarrollo de las penicilinas sintéticas ha condicionado la aparición de fármacos con ventajas muy específicas en cuanto a farmacocinética, resistencias e indicaciones clínicas. La Tabla 1 resume las principales penicilinas englobadas dentro de cada grupo.

**Tabla 1. Clasificación de las principales penicilinas según su espectro de actividad**

– Penicilinas naturales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bencilpenicilina sódica/potásica</li> <li>• Bencilpenicilina procaina</li> <li>• Bencilpenicilina benzatina</li> </ul>
– Penicilinas orales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenoxibencilpenicilina</li> <li>• Feneticilina</li> </ul>
– Penicilinas anti-estafilocócicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meticilina</li> <li>• Nafcilina</li> <li>• Isoxazolpenicilinas: cloxacilina, oxacilina, dicloxacilina, flucoxacilina</li> </ul>
– Penicilinas de amplio espectro	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminopenicilinas: ampicilina, amoxicilina, ésteres de ampicilina</li> </ul>
– Penicilinas anti-pseudomónicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboxipenicilinas: carbenicilina, ticarcilina</li> <li>• Acilureidopenicilinas: piperacilina, mezlocilina, azlocilina</li> </ul>
– Penicilinas resistentes a $\beta$ -lactamasas de gramnegativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temocilina</li> </ul>

Las penicilinas presentan un amplio espectro de acción, por lo que han sido ampliamente utilizadas.

En la actualidad las penicilinas continúan siendo el tratamiento de elección en determinadas infecciones. Dentro de las infecciones originadas por cocos grampositivos son de elección en las originadas por *S. pneumoniae* (cuando este es sensible a ellas), *S. pyogenes*, *S. epidermidis* y *S. aureus*. Las infecciones originadas por *C. diphtheriae*, *B. anthracis*, *L. monocytogenes*, *P. multocida*, *B. pertusis*, *Capnocytophaga* y *T. pallidum* se tratan con penicilinas.

Además las penicilinas se utilizan con fines profilácticos de la fiebre reumática, en caso de implantes protésicos en articulaciones y válvulas cardíacas (infección por *S. aureus*).

## Cefalosporinas

Las cefalosporinas se caracterizan químicamente por la presencia de un anillo dihidrotiazidina. La presencia de diferentes radicales sobre el ácido 7-aminocefalosporánico origina modificaciones en su espectro, toxicidad, farmacocinética, etc. que han dado lugar a la clasificación de las cefalosporinas en cuatro generaciones:

- Las cefalosporinas de primera generación son estructuralmente muy diferentes pero poseen un espectro de acción muy similar que abarca grampositivos y las Enterobacterias más sensibles.
- La segunda generación se caracteriza por un incremento considerable de la actividad frente a *Haemophilus*, *Neisseria* y *Moraxella*, así como frente algunos bacilos gramnegativos. Dentro de esta generación de cefalosporinas se encuentran las cefamicinas. Estas poseen un grupo muy similar químicamente que se caracteriza por la presencia de un grupo 7- $\alpha$ -metoxi el cual le confiere diferencias importantes como son reacciones adversas características.
- La mayor parte de las cefalosporinas de tercera generación son moléculas monoaniónicas.
- Las cefalosporinas de cuarta generación son moléculas dianiónicas. La presencia de dos cargas negativas en la molécula le confiere la propiedad de penetrar con mayor facilidad la membrana de las bacterias gramnegativas.

Las Tablas 2 y 3 recogen las cefalosporinas desarrolladas dentro de las cuatro generaciones y el espectro de acción característico de cada generación.

**Tabla 2. Cefalosporinas clasificadas según las cuatro generaciones**

Primera generación	Segunda generación	Tercera generación	Cuarta generación
Cefalotina	Cefuroxima	Cefotaxima	Cefpiroma
Cefalexina	Cefamandol	Cefsulodina	Cefepima
Cefaloridina	Cefotiam	Cefoperazona	Cefclidina
Cefazolina	Cefaclor	Ceftriaxona	Cefozopran
Cefradina	Cefprozilo	Ceftizoxima	Cefluprenam
Cefradoxilo	Cefonicid	Ceftazidima	Cefoselis
Cefroxadina		Cefixima	
	Cefamicinas:	Cefpodoxima	
	– Cefoxitina	Ceftibuteno	
	– Loracarbef	Cefmenoxima	
	– Cefbuperazona		
	– Cefotetám		
	– Cefmetazol		
	– Cefminox		

**Tabla 3. Espectro de acción de las cuatro generaciones de cefalosporinas**

Generación	Espectro de acción
------------	--------------------

---

– 1ª generación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacterias grampositivas, excepto enterococos y estafilococos meticilin-resistentes</li> <li>• Cocos y bacilos gramnegativos, excepto <i>Pseudomonas</i>, <i>Serratia</i>, <i>Proteus</i>, <i>Enterobacter</i> y <i>Bacteroides fragilis</i></li> </ul>
– 2ª generación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Igual que las de primera generación a excepción de los cocos grampositivos</li> <li>• Activas frente a <i>Haemophilus</i>, bacilos gramnegativos productores de <math>\beta</math>-lactamasas y gonococo <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Cefamicinas: mayor eficacia frente a aerobios y anaerobios productores de <math>\beta</math>-lactamasas</li> </ul> </li> </ul>
– 3ª generación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor actividad frente a grampositivos</li> <li>• Mayor actividad frente a <i>Bacteroides fragilis</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Antipseudomonas: cefoperazona, ceftazidima, cefsulodina</li> </ul> </li> </ul>
– 4ª generación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Actividad frente a <i>Pseudomonas</i></li> <li>• Amplia actividad frente al resto de grampositivos</li> </ul>

---

### Carbapenemes

Los carbapenemes son los  $\beta$ -lactámicos de mayor espectro de acción y además poseen una elevada resistencia a las  $\beta$ -lactamasas. Estructuralmente presentan un anillo pirrolidínico. Existen dos representantes dentro de este grupo: imipenem y meropenem. La administración del primero de ellos debe llevarse a cabo en combinación con cilastatina que inhibe las dihidropeptidasas renales responsables de su degradación. La actividad de los carbapenems es diferente, es mayor frente a grampositivos para imipenem y mayor para gramnegativos en el caso del meropenem. Los dos antibióticos son de uso hospitalario en las infecciones quirúrgicas, post-cirugía, en las infecciones respiratorias que requieren hospitalización y empíricamente en el síndrome febril sin focolidad del paciente neutropénico.

### Monobactamas

Existe un único representante dentro de este grupo: el aztreonam. Este es activo sólo frente a microorganismos gramnegativos (fijación disminuida a las PBPs de bacterias grampositivas) y su utilización se restringe a las infecciones graves originadas por estos patógenos (sepsis, infecciones urinarias, neumonías y meningitis). Hasta el momento no se han

descrito reacciones de hipersensibilidad en aquellos pacientes alérgicos a las penicilinas.

### **Inhibidores de las $\beta$ -lactamasas**

Los inhibidores de  $\beta$ -lactamasas son químicamente compuestos  $\beta$ -lactámicos. Su actividad como antibióticos es muy limitada, sin embargo *in vivo* se unen a las  $\beta$ -lactamasas inhibiéndolas irreversiblemente. En la práctica clínica se utilizan en combinación con otros  $\beta$ -lactámicos, potenciando la actividad de estos al evitar la degradación de los mismos por las enzimas bacterianas. Las principales asociaciones utilizadas son ampicilina-sulbactam, amoxicilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam.

### **Reacciones adversas**

Finalmente las principales reacciones adversas de los antibióticos betalactámicos se reflejan en la Tabla 4.

**Tabla 4. Reacciones adversas de los  $\beta$ -lactámicos**

---

#### **Reacciones adversas asociadas a las penicilinas**

---

- Reacciones de hipersensibilidad:
    - Reacciones alérgicas inmediatas
    - Reacciones alérgicas aceleradas
    - Reacciones tardías
    - Enfermedad del suero
  - Molestias gastrointestinales: disbacteriosis y diarrea
  - Toxicidad hematológica: neutropenia reversible, disfunción plaquetaria
  - Toxicidad a nivel del SNC: convulsiones y crisis mioclónicas a dosis altas
  - Toxicidad renal: reversible
- 

**Tabla 4 (continuación)**

---

## Reacciones adversas asociadas a las cefalosporinas

---

- En general leves e infrecuentes:
    - Reacciones de hipersensibilidad
    - Toxicidad hematológica: leve y reversible (leucocitosis, trombopenia)
    - Alteraciones de las enzimas hepáticas y agravamiento de toxicidad renal preexistente
  
  - Cefamicinas:
    - Alteraciones de la coagulación
    - Interfieren en el metabolismo del alcohol
- 

## MACROLIDOS

### Introducción

Desde el punto de vista estructural están constituidos por un anillo lactónico macrocíclico, unido a uno o varios desoxiazúcares o aminoazúcares. A pesar de que en un principio el desarrollo temporal de los diversos componentes de esta familia impuso un conocimiento “histórico” de los distintos componentes, en la actualidad se sigue para su clasificación un criterio acorde con el número de átomos de su anillo macrocíclico. De este modo los macrólidos disponibles se agrupan en tres categorías:

- Aquellos con anillo lactónico de 14 átomos:
  - Eritromicina
  - Claritromicina
  - Roxitromicina
  - Diritromicina
  
- Aquellos con anillo lactónico de 15 átomos:
  - Azitromicina (que se incluye en ocasiones bajo la denominación de Azálidos)
  
- Aquellos con anillo lactónico de 16 átomos:
  - Espiramicina
  - Josamicina
  - Diacetilmidecamicina

Por su interés conceptual y práctico la Eritromicina es un referente en el contexto de este grupo. A ella dedicamos una reflexión más pormenorizada.

## **Eritromicina**

### Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción se basa en inhibir la síntesis proteica de las bacterias, al unirse de manera específica al sitio P en la subunidad 50S del ribosoma bacteriano.

Su efecto puede ser en principio bacteriostático, pero puede comportarse como bactericida en función del tipo de microorganismo, la concentración del antimicrobiano y el tiempo de exposición al mismo. Es más activa frente a grampositivos que frente a gramnegativos, debido a las diferencias existentes en la estructura de su pared bacteriana.

### Mecanismos de resistencia

Los mecanismos habituales por los que puede aparecer resistencia son cinco:

1. Disminución de la permeabilidad de la pared bacteriana
2. Modificación del sitio de unión ribosomal (debido a la aparición de mutaciones cromosómicas)
3. Alteración del ARN ribosomal (mediada por transferencia de plásmidos que codifican para el gen de la ARN metilasa)
4. Inactivación enzimática
5. Secreción activa del fármaco al exterior de la bacteria, mediante una “bomba” de la membrana que facilita la salida de los macrólidos con anillos de 14 y 15 átomos.

### Espectro de acción

Su espectro antimicrobiano es amplio, y aunque resulta más práctico reternerlo al hilo de las focalidades útiles para el farmacéutico de atención comunitaria es importante recordar que en conjunto resulta más eficaz frente a los microorganismos grampositivos. Se pueden excluir aproximadamente el 50% de los *Enterococcus* y *Staphylococcus epidermidis*, y el 15% de los *Streptococcus pyogenes*. Pero obviamente es importante recurrir a los datos locales, aportados por los estudios de sensibilidad realizados por los laboratorios de Microbiología clínica, que pueden ofrecer variaciones temporales y cuya actualización periódica resulta de inestimable ayuda para orientar el tratamiento.

Dentro de los microorganismos gramnegativos son sensibles al menos los siguientes: *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria*, *Bordetella pertussis*, *Haemophilus ducreyi*, *Gardnerella vaginalis*, *Legionella*, *Calymmatobacterium granulomatis* y *Campylobacter*.

Son activos además frente a treponemas, micoplasmas, clamidias y rickettsias. Determinadas micobacterias atípicas son también sensibles, como *Mycobacterium kansasii*.

### Farmacocinética

De las características farmacocinéticas puede resaltarse que la eritromicina base es inactivada por el pH ácido del estómago, por lo que debe administrarse con cubierta resistente o prepararse con diversas sales que le confieran estabilidad en el medio ácido. Con la administración intravenosa se alcanzan niveles plasmáticos más altos. La distribución es buena por todo el organismo y la unión a proteínas es del 40-60% (fundamentalmente alfa 1-globulina). Su eliminación es renal en forma activa. Se acumula en el hígado donde es parcialmente metabolizada por desmetilación y también es eliminada por la bilis, pudiendo ser en parte reabsorbida por el intestino y eliminada en heces en gran proporción. Su vida media de eliminación es de 1,5 horas.

La dosificación en adultos se establece a razón de 30-50 g/K/día, que desde el punto de vista práctico se puede repartir en dosis cada 6 ó 12 horas, hasta un máximo diario, en función de la gravedad y características clínicas del cuadro de 4 g.

### Reacciones adversas

En términos globales su seguridad es elevada y como efectos adversos más frecuentes se documentan alteraciones gastrointestinales.

### Indicaciones

Sus indicaciones terapéuticas son extensibles, con algunos matices al resto de los macrólidos y pueden esquematizarse en las focalidades que se exponen a continuación.

En infecciones del tracto respiratorio son fármacos de elección en las infecciones por *Legionella* y *Mycoplasma*. Presentan buena actividad, en general frente a los microorganismos convencionales implicados en la etiología de las infecciones respiratorias comunitarias.

En el aparato digestivo, los macrólidos son los antibióticos de elección frente a las infecciones por *Campylobacter jejuni* y mantienen buena actividad en infecciones por *Helicobacter pylori*.

La eritromicina se recomienda en las infecciones del trato genital ocasionadas por *Ureaplasma urealyticum* y *Chlamydia*.

### **Otros macrólidos**

De los nuevos macrólidos en uso destacamos algunas aportaciones “positivas” relevantes en cuanto a su espectro de actividad que merecen ser consideradas a la hora de repasar su aportación al arsenal terapéutico disponible en Atención Primaria de salud.

Claritromicina mantiene una buena actividad frente a *Mycobacterium avium-intracellulare* y otras micobacterias atípicas.

Roxitromicina tiene cierta actividad frente a *Toxoplasma* y *Cryptosporidium*

Azitromicina posee una vida media de 11-14 horas, y supera las 40 horas después de la primera dosis, lo cual permite una administración diaria durante tres días.

En términos globales puede mejorar la actividad, con respecto a eritromicina frente a espiroquetas, *M. pneumoniae* y la mayoría de los gramnegativos.

Josamicina mejora la actividad de la eritromicina frente a *M. hominis* y *C. jejuni*.

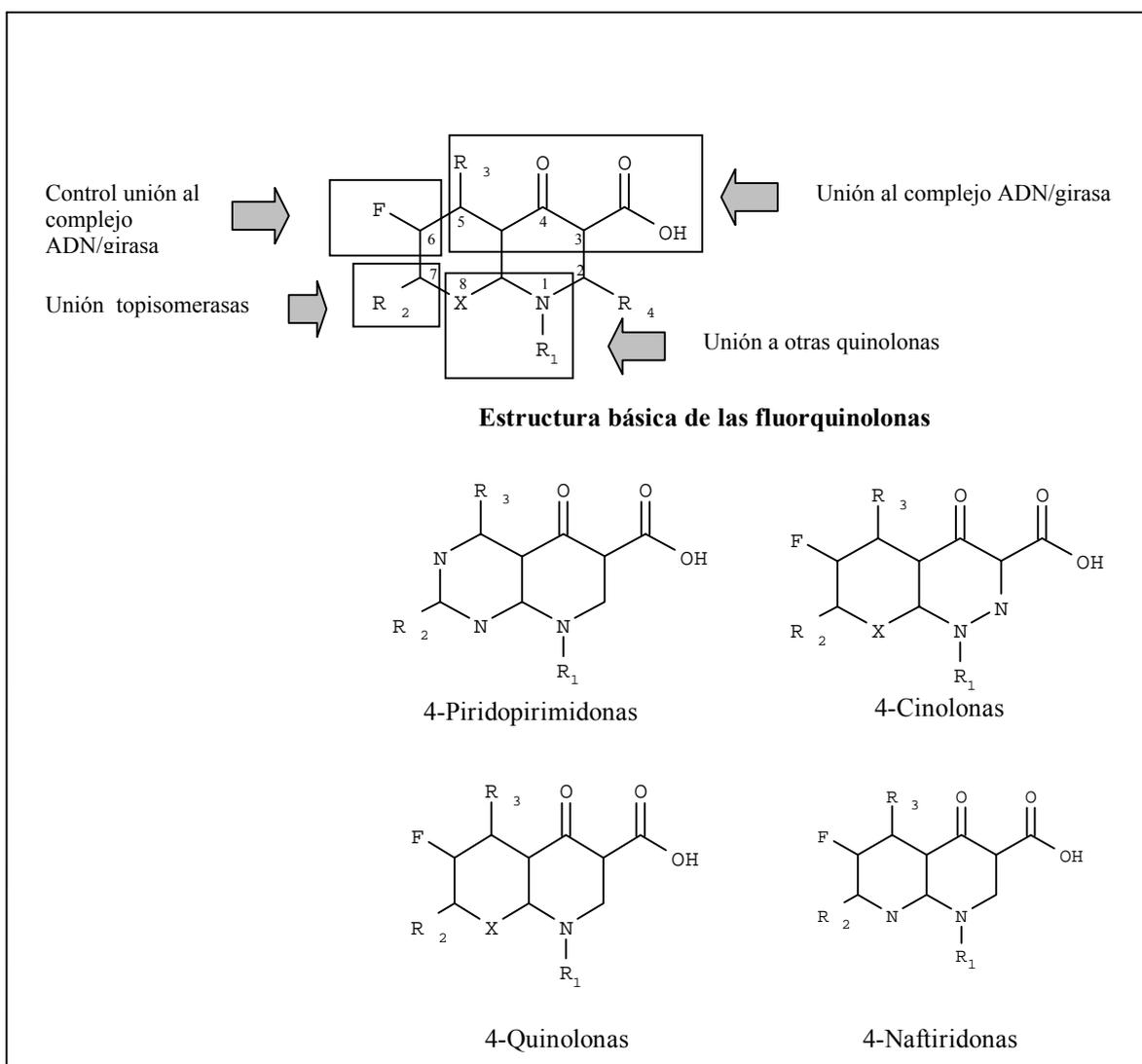
Diacetilmidecamicina es también mas activa frente a *M. hominis* y *U. urealyticum*.

Las bacterias grampositivas con resistencia inducible a la eritromicina son sensibles a josamicina y diacetilmidecamicina y a otros macrólidos de 16 átomos de carbono.

### **QUINOLONAS**

## Estructura

La estructura básica de las quinolonas y los principales grupos químicos de los que derivan éstas se muestran en la Figura 1.



**Figura 1. Estructura química de las fluorquinolonas** en al  
 grupo de las 4-quinolonas o al de las 4-piridopirimidonas debido a que estas estructuras son  
 las que mayor actividad proporcionan.

## Clasificación

Además de considerar su estructura química las quinolonas se clasifican en generaciones atendiendo a su actividad farmacológica, espectro de acción, características farmacocinéticas e indicaciones clínicas. En la Tabla 1 se muestra la clasificación de las principales quinolonas con expresión de su espectro, farmacocinética e indicaciones.

**Tabla 1. Clasificación de las principales quinolonas**

<b>Primera generación</b>
<i>Espectro de acción:</i> enterobacterias y en algunos casos <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Escasa actividad frente a grampositivos.
<i>Farmacocinética:</i> absorción oral. Escasa distribución a tejidos.
<i>Indicaciones:</i> infecciones del tracto urinario (ITU) y shigelosis.
<i>Ejemplos:</i> ac. nalidíxico, cinoxacino, ac. pipemídico, ac. oxolínico
<b>Segunda generación</b>
<i>Espectro de acción:</i> mayor actividad frente gramnegativos ( <i>P. aeruginosa</i> inclusive). Actividad moderada frente a grampositivos.
<i>Farmacocinética:</i> absorción oral. Buena distribución a tejidos. Vida media moderada-larga.
<i>Indicaciones:</i> ITU, infecciones entéricas, ETS, infecciones graves por gramnegativos.
<i>Ejemplos:</i> ciprofloxacino, ofloxacino, norfloxacino, pefloxacino, lomefloxacino
<b>Tercera generación</b>
<i>Espectro de acción:</i> actividad frente a gramnegativos similar o superior a ciprofloxacino. Mayor actividad frente a grampositivos.
<i>Farmacocinética:</i> buena absorción y distribución a tejidos. Vida media larga.
<i>Indicaciones:</i> las mismas que las de segunda generación e infecciones por grampositivos.
<i>Ejemplos:</i> esparfloxacino, gatifloxacino, clinafloxacino, levofloxacino
<b>Cuarta generación</b>
<i>Espectro de acción:</i> similar a las de tercera generación y anaerobios.
<i>Farmacocinética:</i> similar a las de tercera generación.
<i>Indicaciones:</i> las mismas que la tercera generación e infecciones por anaerobios y mixtas.
<i>Ejemplos:</i> moxifloxacino

## Mecanismo de acción

La actividad antimicrobiana de las quinolonas tiene lugar a nivel de la síntesis de ácidos nucleicos. Este grupo de fármacos ejerce su acción mediante la inhibición de dos enzimas bacterianas, la girasa (o topoisomerasa II) y la topoisomerasa IV. Ambas enzimas están implicadas en los procesos de superenrollamiento y desenrollamiento del ADN y en la reparación y separación de los cromosomas sintetizados tras la replicación. La molécula de quinolona se une al complejo ADN-topoisomerasa de forma que lo estabiliza e impide su

posterior escisión, impidiendo así la transcripción del ADN y dando lugar así a una acción rápida y fuertemente bactericida.

### **Mecanismos de resistencia**

La resistencia a las quinolonas se produce principalmente a través de dos mecanismos. En primera instancia, mediante mutaciones en las regiones genómicas que codifican para las topoisomerasas y en segundo lugar a través de alteraciones en la acumulación intracelular del fármaco, bien por un déficit de penetración debido a alteraciones en las proteínas de la membrana externa, bien por expulsión activa del fármaco mediante bombas de flujo.

### **Reacciones adversas**

Debido a su condrotoxicidad en sujetos jóvenes posiblemente a causa de su efecto quelante del magnesio, están contraindicadas en el embarazo y la lactancia y en niños y adolescentes.

Presentan además efectos adversos sobre el SNC, principalmente en forma de convulsiones, clásicamente achacados a su efecto antagonista del GABA pero también relacionados con la actividad quelante anteriormente mencionada.

La fototoxicidad se da en todas ellas en mayor o menor medida, pero es debida sobretodo a los radicales presentes en posición 8.

Diversas moléculas presentan cardiotoxicidad, manifestada básicamente por un alargamiento del QT.

Otras reacciones adversas menos importantes incluyen cristaluria, náuseas y vómitos. En la Tabla 2 se recogen las principales reacciones adversas de las quinolonas.

**Tabla 2. Principales reacciones adversas de las quinolonas**

---

Condrototoxicidad  
Convulsiones  
Fototoxicidad  
Cardiotoxicidad  
Cristaluria  
Náuseas y vómitos

---

## **Tema 4. APROXIMACION AL DIAGNOSTICO DEL PACIENTE POTENCIALMENTE INFECTADO**

### **Introducción**

El atractivo de la patología infecciosa está fuera de toda duda. Ello es debido a su enorme frecuencia, su carácter multisistémico, su importante morbilidad y mortalidad y la posibilidad de su diagnóstico y tratamiento eficientes. Desde un plano puramente economicista pocos enfermos tienen tantas posibilidades de reintegrarse a una actividad productiva útil como los que sufren infecciones.

A nuestro juicio la patología infecciosa en los textos clásicos se presenta de forma poco atractiva ya que las entidades son descritas a partir de su agente etiológico mientras que en la clínica se presentan enfermos con síndromes concretos, y el hallazgo del agente etiológico, cuando se logra, constituye el último eslabón de la cadena de acontecimientos.

Nuestro objetivo es ayudar a conocer una sistemática aplicable a todo paciente sospechoso de estar infectado y a comprender que sólo con el raciocinio y la metódica se pueden manejar correctamente enfermos infectados, evitando la frecuente e indiscriminada aplicación ciega de uno o más antimicrobianos a todo paciente febril.

### **Aproximación general al paciente con sospecha de infección**

Ante todo paciente con sospecha de infección es válido realizar sistemáticamente una mecánica de trabajo que podemos resumir en las siglas de la palabra "PASEO". Esta responde a las iniciales de Paciente, Antecedentes, Síndrome clínico, Etiología y Organización, cuyo significado se desglosa a continuación.

#### Paciente

Parece oportuno destacar en primer término que nada sustituye ni sustituirá a una buena historia y exploración clínicas. En el enfoque de un paciente potencialmente infectado son datos claves la edad, el sexo, el momento de aparición de las manifestaciones, la velocidad de progresión de las mismas y la forma de presentación. También lo son los datos obtenidos de una exploración y una observación detallada del enfermo.

Cada participante en un caso clínico debe obtener y valorar sus propios datos, evitando la consulta sesgada, consistente en proporcionar información de un enfermo en un pasillo o en un despacho y obligar a realizar un diagnóstico con ellos. Además de otra multitud de precisiones y matices, la historia clínica suele permitirnos realizar una clasificación de los pacientes en tres grandes grupos: los que no tienen patología previa, los que tienen compromisos defensivos locales y los que tienen compromisos defensivos generales. En estos últimos es importante distinguir los pacientes inmunodeprimidos y dentro de ellos especialmente los que tienen granulocitopenia grave (cifras inferiores a 500 granulocitos/ $\mu$ l).

### Antecedentes

Simultáneamente a la obtención de la historia, o a posteriori, se debe insistir en los antecedentes patológicos del paciente, remontándose a su nacimiento. Resulta de gran valor al tiempo que se documenta la historia de alergias o la ingestión de fármacos, conocer los hechos vitales desde el nacimiento referentes a periodos de hospitalización previa, intervenciones quirúrgicas o recepción de transfusiones. Además en el medio en que ejercemos hoy se hacen ya imprescindibles, de forma casi rutinaria, preguntas sobre adicción a drogas, estancias en prisión o hábitos sexuales. Los antecedentes familiares y del entorno personal del paciente tienen un máximo interés. Por último, se olvidan con gran frecuencia preguntas de carácter epidemiológico como la historia de viajes o residencia y la existencia de determinadas enfermedades en su entorno geográfico. Muchos de nosotros desconocemos al comienzo de nuestro ejercicio que los pacientes no inmunodeprimidos que no han salido nunca de España, prácticamente tienen descartadas las micosis sistémicas importadas, por lo que incluyendo esta sencilla pregunta en la historia clínica (realización de viajes fuera de la Península Ibérica) evitamos la realización indiscriminada de pruebas diagnósticas innecesarias.

La exploración física permite la obtención de datos objetivos y la corroboración de sospechas basadas en la anamnesis.

### Síndrome clínico

La exploración y los datos de la historia nos permitirán completar la información del paciente y establecer ya un diagnóstico sindrómico, dependiendo esencialmente de que existan o no datos de participación focal.

Es de destacar que tan importante es establecer la participación de un órgano o sistema como no encontrar datos focales, ya que ello restringe también las posibilidades etiológicas del paciente.

### Etiología

La información sindrómica, matizada con los datos del paciente, antecedentes y exploración, permite hacer una aproximación estadística al grupo de agentes que pueden responder del cuadro.

Nosotros lo hacemos regladamente, revisando mentalmente los grupos de microorganismos, cuya agrupación no es rigurosa desde el punto de vista taxonómico, pero es eminentemente práctica desde el punto de vista clínico y microbiológico. A continuación detallamos brevemente los grupos de microorganismos que pueden responder de un cuadro de infección.

### *Bacterias*

#### *Bacterias convencionales*

Las bacterias clásicas o eubacterias constituyen una de las causas más importantes de infección y la más frecuentemente considerada en el contexto sanitario asistencial.

Debe pensarse en enfermedad bacteriana prácticamente en todo tipo de infección. Por lo general, las enfermedades bacterianas son enfermedades agudas y de rápida evolución.

Para llevar siempre una sistemática de diagnóstico debe pasarse revista al grupo de las grampositivas, gramnegativas y anaerobias. Valgan como ejemplos dos situaciones. Un paciente epiléptico que ha sufrido crisis recientemente y tiene fiebre y un síndrome del tracto respiratorio inferior debe tener una neumonía por aspiración. Los microorganismos más frecuentemente responsables de dicho cuadro son una flora (microbiota) mixta bucal con importante participación de anaerobios. En el mismo sentido la causa más frecuente, en nuestro

medio, de un síndrome meníngeo agudo con manifestaciones cutáneas en un paciente joven previamente sano es *Neisseria meningitidis*.

Los microorganismos pertenecientes a la familia *Spirochaetaceae* son bacterias helicoidales cuyos géneros más significativos son: *Leptospira*, *Treponema* y *Borrelia*. Todas ellas son microorganismos que afectan al sujeto normal y en los que debe pensarse sólo en determinados contextos.

La leptospirosis se presenta en nuestro medio como enfermedad febril o meningitis aséptica y sólo en determinadas ocasiones con el cuadro franco de la leptospirosis icterohemorrágica.

La sífilis debe ser incluida en el diagnóstico diferencial fundamentalmente en tres situaciones: enfermedades agudas de transmisión sexual especialmente cuando existen lesiones ulceradas, lesiones cutáneas preferentemente exantemáticas y patología del SNC.

Las borrelias deben incluirse en el diagnóstico de procesos de fiebre recurrente y en la actualidad se conoce que España es un área endémica para la enfermedad de Lyme.

### Bacterias “altas”

Este grupo de bacterias formado por los géneros *Nocardia*, *Mycobacterium* y *Actinomyces* tienen como propiedad más característica su ácido alcohol resistencia y la tendencia a producir cuadros clínicos de instauración lenta e insidiosa caracterizados por la producción de lesiones granulomatosas que evolucionan a la cavitación y a la fistulización.

La actinomicosis es un cuadro clínico muy recortado y bien descrito que afecta a pacientes sin compromisos generales ni locales y que se caracteriza por la presencia de lesiones infiltrantes y fistulizantes que emiten un pus con frecuencia característico.

La nocardiosis y la tuberculosis pueden afectar tanto a pacientes normales como a inmunodeprimidos y tienen una preferencia por la participación respiratoria. Si bien esta última particularmente prevalente en nuestro país puede incluirse en el diagnóstico diferencial de un amplio universo de focalidades clínicas, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, generalmente en esta categoría de pacientes han cobrado también relevancia las denominadas micobacterias atípicas.

### Rickettsias

Son pequeñas bacterias pleomórficas, gramnegativas que se comportan como parásitos intracelulares obligados.

El clínico debe recordar que las rickettsias pueden afectar a todo tipo de pacientes y por tanto no son patógenos oportunistas. Las rickettsias, salvo *Coxiella burnetii* (agente causal de la fiebre Q) producen patología cutánea. Por tanto, la ausencia de lesiones cutáneas prácticamente las excluye. En nuestro medio la rickettsiosis que se diagnostica con más frecuencia es la fiebre botonosa mediterránea.

La fiebre Q también es frecuente entre nosotros y debe ser considerada fundamentalmente en las siguientes situaciones: cuadros febriles con mialgia y cefalea de resolución generalmente rápida y espontánea, cuadros de neumonía, y cuadros febriles de larga evolución, especialmente aquellos que cursen con granulomas hepáticos o bien con endocarditis y hemocultivos negativos.

### Clamidias

Las clamidias son microorganismos frecuentemente confundidos con virus, pero pertenecientes realmente a las bacterias. A diferencia de los virus tienen ADN y ARN, un diámetro de 250 a 500 nm y producen inclusiones citoplasmáticas características.

Las tres especies de Clamidias que se presentan en la práctica clínica son *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* y *Chlamydia pneumoniae*. Las clamidias deben ser tenidas en cuenta en pacientes no especialmente inmunodeprimidos que presentan patología de transmisión sexual, patología respiratoria o patología ocular.

### Micoplasmas

Los micoplasmas son los microorganismos más pequeños capaces de una existencia independiente. Carecen de pared semejante a la de las bacterias y tienen una membrana celular rica en esteroides. Precisan medios de cultivo especiales, pero no celulares.

Son patógenos habituales del joven previamente sano y han de considerarse fundamentalmente en síndromes respiratorios y en patología de transmisión sexual.

### *Virus*

Los virus son agentes subcelulares, compuestos por un core central de ácidos nucleicos, rodeados de una capa de proteínas (cápside) que a su vez puede estar envuelta por una membrana lipoproteica. Según que el ácido nucleico sea ADN o ARN se hace la subdivisión de los virus. Los aspectos estructurales inherentes a la simetría del cápside y a la existencia o no de envoltura completan su descripción.

La patología vírica es una de las más comunes y puede afectar a pacientes de todo tipo y edad. Por lo general, sin embargo, la patología vírica grave ocurre, con excepciones, en niños y en pacientes inmunodeprimidos o ancianos.

### *Hongos*

Las micosis que afectan a los órganos internos y vísceras (micosis sistémicas) pueden ser divididas a efectos prácticos entre aquellas que tienen una distribución universal y un carácter oportunista (candidiasis, cryptococosis, mucormicosis, aspergilosis) y las que tienen un carácter patógeno y una distribución “regional” (coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis, blastomicosis norteamericana, histoplasmosis, etc.) El clínico práctico puede descartar con razonable certeza una micosis siempre que no se encuentre ante un inmunodeprimido o ante un paciente que haya visitado otros continentes.

### *Parásitos*

A efectos prácticos las enfermedades parasitarias pueden dividirse entre aquellas que no abandonan la luz intestinal y aquellas que son capaces de producir cuadros sistémicos. Muchas de las sistémicas no son endémicas en España u ocurren sólo en inmunodeprimidos, y por tanto deben considerarse sólo en el contexto de pacientes comprometidos o sospechosos de padecer una enfermedad de importación.

En nuestra experiencia oferta un buen rendimiento el valorar nemotécnicamente mediante un repaso estructurado los principales parásitos. Este debe incluir en primer término a

los protozoos más importantes capaces de causar enfermedad en el ser humano (bien sean Amebas, Flagelados, Ciliados o de Ciclo Complejo). Entre los helmintos debemos incluir de una parte a los Nematodos (gusanos cilíndricos) y de otra a los Platelminfos (gusanos planos) que a su vez se dividen en Cestodos (Tenias) y Trematodos (Distomas) en función de si son gusanos segmentados o no.

Los artrópodos pueden parasitar al hombre o actuar como vectores (bien pasivos o mecánicos, bien activos o biológicos).

## **Organización**

Después de una buena historia y exploración física, la realización de un diagnóstico sindrómico y la evaluación presuntiva del agente o agentes más frecuentemente responsables del cuadro es preciso iniciar la organización y obtención de muestras para la realización de exámenes complementarios confirmatorios.

La microbiología tradicional es lenta y muy raramente proporciona diagnósticos inmediatos. No es menos cierto, sin embargo, que tanto los clínicos con su ignorancia de los recursos de laboratorio y de las posibilidades de las técnicas rápidas, como los microbiólogos con su tradicional encierro en el mismo y su dedicación a preciosismos de identificación, han contribuido en ocasiones a no obtener las máximas posibilidades de un diagnóstico rápido. Afortunadamente va imponiéndose una proximidad cada vez mayor de unos y otros y hoy es posible diagnosticar u orientar con gran rapidez el tratamiento de una enfermedad infecciosa con la ayuda de un laboratorio de microbiología medianamente dotado. La reina de las técnicas rápidas sigue siendo la tinción, fundamentalmente la de Gram para bacterias y la de detección de bacterias ácido alcohol resistentes (Ziehl o auramina rodamina). Junto a ello, las técnicas de detección de antígenos o anticuerpos o las destinadas a investigar la presencia de productos de determinados microorganismos pueden facilitar enormemente su objetivo.

Realizando sistemáticamente el ejercicio mental que hemos mencionado será posible haber acotado considerablemente las posibilidades diagnósticas de un paciente y poder decidir, con verdadera propiedad, sobre la necesidad de comenzar o no un tratamiento antimicrobiano de modo inmediato, y de ser así, sobre el agente o grupo de agentes que mejor pueden tratar el microorganismo o microorganismos potencialmente responsables.

En un curso sobre Atención farmacéutica en enfermedades infecciosas no e debe renunciar a conocer de cerca esta sistemática de aproximación a todo paciente potencialmente infectado. Ello redundará sin duda a efectos prácticos en el establecimiento de una orientación adecuada y eficiente de cada cuadro concreto.

## **Tema 5. SINDROME FEBRIL EN ATENCION PRIMARIA**

### **Introducción**

Entre los signos vitales más importantes se encuentra la determinación de la temperatura corporal. Esta se mantiene normal, pese a las variaciones térmicas ambientales, gracias a la capacidad del centro termorregulador para mantener en equilibrio la producción de calor por los tejidos (sobre todo en los músculos y el hígado) con la pérdida calorífica. En la fiebre este equilibrio se desvía hacia el aumento de la temperatura central.

A pesar de que se asume que la temperatura “normal” de los seres humanos es de 37°C, de acuerdo con las observaciones pioneras de Wunderlich ... hace más de un siglo, la temperatura normal media de los individuos sanos varía entre un mínimo a las 6 de la mañana y un máximo entre las 4 y las 6 de la tarde. Partiendo de estos criterios la fiebre podría definirse como una temperatura superior a 37,2°C por la mañana o mayor de 37,7°C por la tarde. La temperatura rectal suele ser 0,6°C más alta.

La percepción subjetiva de fiebre es muy variable de unos individuos a otros. Las manifestaciones que con frecuencia la acompañan y que caracterizan el síndrome febril son escalofríos, astenia y sudoración.

### **Síndrome febril agudo autolimitado**

Cuando el síndrome febril es de corta duración su causa más común son las infecciones víricas. Estos procesos autolimitados son frecuentes en la práctica médica, y en la mayoría de las ocasiones es imposible establecer el diagnóstico específico. Ello es debido a que no existe metodología diagnóstica disponible, asequible y coste efectiva. En las infecciones bacterianas, si bien los medios de diagnóstico microbiológico son más asequibles, también es frecuente -en primera instancia- prescindir de su uso.

Conviene considerar además que no todos los procesos febriles son de causa infecciosa. En función de determinadas características como la edad o la patología de base se puede apuntar también hacia la existencia de enfermedades autoinmunes, tumorales, o hacia la fiebre asociada al consumo de medicamentos y a la simulada.

Entre los síntomas y signos que sugieren una etiología infecciosa cabe reseñar los siguientes:

- Inicio brusco
- Malestar general
- Fiebre alta
- Escalofríos
- Cefalea
- Fotofobia
- Artromialgias
- Síntomas focales
  - Náuseas-Vómitos-Diarrea
  - Disnea-Semiología respiratoria
  - Signos meníngeos
  - Dolor lumbar-Disuria
- Leucocitos:  $>12.000$  o  $<4.000/\text{mm}^3$

A pesar de la utilidad de las pruebas complementarias de diagnóstico para esclarecer el origen de la fiebre, tal y como apuntamos en el capítulo relativo a la aproximación general al paciente potencialmente infectado nada sustituye ni va a sustituir jamás a una buena historia y una minuciosa y reiterada exploración física.

Conviene repasar aquí las variables apuntadas en el acrónimo de “PASEO” y establecer una manera reglada de efectuar tanto la anamnesis como la exploración. Sólo desde una sistemática reiteradamente aplicada puede el facultativo establecer un diagnóstico específico. La realización anárquica de pruebas complementarias es una realidad cuyas consecuencias no deben ser minimizadas.

En nuestro criterio resulta útil la fidelidad a un modo concreto de interrogar y explorar y en el mismo sentido representa una ayuda de inestimable valor la interconsulta veraz con un colega ante los casos fuera de nuestro alcance. En muchas ocasiones es la observación continuada la que aporta la clave para etiquetar determinados síndromes febriles sin focalidad. Cualquier manual de semiología y exploración aporta claves suficientes al profesional motivado para actuar con corrección en este campo ... sin embargo sólo el rigor y disciplina de cada participante en un caso clínico conducen al éxito. La lógica impone solicitar exámenes complementarios con un grado de complejidad creciente y orientados por la semiología y

sintomatología. Para ilustrar esta idea baste señalar que siempre la realización de un sistemático de sangre, una bioquímica elemental, un sistemático de orina y una radiografía de tórax, deben preceder a las exploraciones de radiodiagnóstico complejas.

### **Fiebre de origen desconocido**

Hablamos de fiebre de origen desconocido (FOD) cuando ésta es la manifestación dominante o única que presenta el paciente y tras dos semanas de estudio del caso (que ha de incluir una historia clínica detallada y una exploración física exhaustiva) no se ha llegado a un diagnóstico etiológico. Además antes de esta catalogación han de haberse realizado una serie de exámenes complementarios cuyo resultado negativo permite afirmar la existencia de FOD.

La FOD suele deberse a enfermedades habituales que se presentan con manifestaciones y/o evolución atípicas. Las infecciones son la causa más frecuente de FOD (alrededor de un 40%) seguidas de otras etiologías como son enfermedades neoplásicas y autoinmunes. Hasta un 15% de los casos de FOD quedan sin filiar a pesar del seguimiento y de una investigación lo más completa posible.

Dentro de las FOD que se logran diagnosticar en nuestro medio un 50% de los casos se atribuye de una parte a causas infecciosas como tuberculosis, brucelosis, endocarditis bacteriana, fiebre tifoidea, fiebre Q, infecciones víricas (mononucleosis infecciosa, infección por citomegalovirus), abscesos intraabdominales, infecciones del árbol biliar y abscesos hepáticos y de otra a enfermedades no infecciosas como tumores sólidos, linfomas, vasculitis y lupus eritematoso sistémico. Otras dos causas de FOD son la reacción adversa a medicamentos (salicilatos, penicilina, anfotericina B, cefalosporinas, etc.) y la fiebre simulada.

### Metodología diagnóstica de la FOD

Debido a la amplia variedad de posibles causas y a la dificultad por tanto de elaborar protocolos universales, este reto diagnóstico que pone a prueba la capacidad y sentido común del médico ha de individualizarse a cada caso.

En este contexto contamos con dos herramientas insustituibles, la elaboración de una historia clínica detallada, minuciosa, sistemática y ordenada, junto con una exploración física

completa y frecuentemente repetida.

Además se han categorizado en función del rendimiento y la “agresividad” de la prueba las exploraciones complementarias a realizar, de forma que en función del riesgo-beneficio se permite la flexibilidad jerárquica necesaria para cada caso concreto.

Se debe recordar que una proporción importante de pacientes con FOD son susceptibles de mejorar su condición con un tratamiento específico para el cual son imprescindibles dos circunstancias, en primera instancia la consecución de un diagnóstico etiológico y en segundo lugar que éste se logre en el menor tiempo posible. A menudo el análisis retrospectivo revela que en algunos pacientes no se llegó al diagnóstico etiológico porque no se solicitó alguna prueba que pudiera haber sido útil o por no valorar adecuadamente algún resultado obtenido.

Como conclusión se puede extraer que utilizando racionalmente el potencial técnico disponible la proporción de FOD que deberían quedar sin diagnosticar no debiera ser superior al 10% de los casos.

## Tema 6. INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VÍAS ALTAS

En este grupo de infecciones se incluyen cuadros clínicos muy variados y de etiología diversa. En la Tabla 1 se muestran las principales entidades clínicas.

**Tabla 1. Principales infecciones respiratorias de vías altas**

---

– Resfriado común
– Faringitis
– Laringitis aguda
– Laringotraqueobronquitis aguda (crup)
– Otitis media
– Sinusitis
– Epiglotitis

---

### Resfriado común

Este cuadro consiste en una rinosinusitis aguda de etiología viral. Los virus más frecuentemente implicados son rinovirus, seguidos de coronavirus y con menor frecuencia de virus influenza, virus parainfluenza y virus respiratorio sincitial (VRS).

El diagnóstico es clínico, y a pesar de que existen algunos agentes antivirales activos frente a rinovirus, no tienen utilidad práctica. El tratamiento es por tanto sintomático.

### Faringitis

La prevalencia de los distintos agentes causantes de faringitis varía en función de la edad del paciente y estación del año. Los virus respiratorios constituyen los agentes más comunes, generalmente en el contexto de un resfriado, una bronquitis o un síndrome gripal, seguidos por el estreptococo betahemolítico del grupo A (*S. pyogenes*).

En la Tabla 2 se representan los principales microorganismos implicados.

**Tabla 2. Microorganismos más frecuentemente implicados en la causa de faringitis**

- 
- Virus
    - Adenovirus
    - Rinovirus
    - Virus parainfluenza
    - Virus Coxackie (herpangina)
  - Bacterias
    - *S. pyogenes*
- 

La faringoamigdalitis estreptocócica es más frecuente en niños de 5-15 años en las etapas finales del invierno. A menudo se observa en la superficie amigdalar un exudado purulento y se aprecian adenopatías cervicales anteriores.

Los cuadros de etiología viral son autolimitados y no requieren diagnóstico microbiológico. La infección estreptocócica se puede diagnosticar mediante pruebas de detección rápida de antígeno (aglutinación mediante partículas de látex) o cultivo de un frotis faríngeo.

Ante un resultado positivo de una prueba rápida se debe instaurar tratamiento etiológico frente a *S. pyogenes*, pero en ausencia de esta posibilidad y de cara a evitar complicaciones puede estar justificado un tratamiento empírico.

El tratamiento de elección sigue siendo la penicilina, pero debido a su posología más cómoda se puede recurrir a amoxicilina o a una cefalosporina de primera generación.

### **Laringitis aguda**

La inflamación de la laringe, incluyendo las cuerdas vocales, suele ser de etiología viral, siendo los principales agentes implicados virus influenza, parainfluenza, rinovirus, adenovirus y VRS. Debido a ello y a su curso autolimitado, no se requiere diagnóstico microbiológico y el tratamiento es exclusivamente sintomático con reposo de la voz.

### **Laringotraqueobronquitis (crup)**

Esta entidad clínica se observa en niños de tres meses a tres años de edad y está ocasionada por virus, siendo el más frecuente el virus parainfluenza aunque pueden ocasionarla también en menor medida otros virus respiratorios.

En general no es necesario el diagnóstico etiológico y el tratamiento es fundamentalmente sintomático a fin de reducir el edema especialmente en la región subglótica y aliviar la obstrucción.

### Otitis media

En más del 50% de los casos la otitis media está producida por *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae* o ambos. En la Tabla 3 se recogen también otros microorganismos implicados en menor medida. En el caso infecciones crónicas con perforación timpánica se encuentra una microbiota polimicrobiana aerobia (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Proteus*, *E. coli*) y anaerobia con menor frecuencia.

**Tabla 3. Microorganismos causantes más frecuentemente implicados en la etiología de la otitis media**

Situación clínica	Microorganismos
Aguda	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobacterias
Crónica supurada	Infección polimicrobiana con flora mixta

El diagnóstico sindrómico se establece mediante otoscopia. Si existe perforación timpánica con supuración espontánea se puede tomar una muestra para análisis microbiológico mediante cultivo.

La elección de tratamiento empírico requiere la consideración de que en España más del 40% de cepas de neumococo muestran cierto grado de resistencia a penicilina y que el 30% de cepas de *H. influenzae* y el 80% de las de *M. catarrhalis* son productoras de betalactamasas. Para la administración oral de antibióticos de forma que se garanticen buenos niveles en el lugar

de acción se requieren dosis altas y fármacos con buena biodisponibilidad, como amoxicilina-clavulánico o cefuroxima-axetilo.

### **Sinusitis**

Los principales agentes causantes de sinusitis aguda extrahospitalaria son los mismos que los de otitis media, de forma que lo comentado referente al tratamiento antimicrobiano en el apartado anterior es perfectamente aplicable en el caso de este cuadro.

El diagnóstico recae fundamentalmente en técnicas de imagen, por tanto la obtención de muestras de secreciones nasales no proporciona información fiable por la contaminación con flora normal nasal. En caso de necesitarse un diagnóstico etiológico ha de recurrirse a la punción directa del seno.

### **Epiglotitis**

Consiste en la infección de la epiglotis y estructuras supraglóticas. Se documenta con mayor frecuencia en niños de uno a seis años, aunque puede observarse en el adulto. El agente implicado con mayor frecuencia es *H. influenzae* de tipo b, de modo que la inclusión de la vacuna frente a este agente en el calendario vacunal ha originado un importante descenso en la prevalencia de esta patología.

El diagnóstico se sospecha por la presentación clínica con instauración aguda de fiebre, odinofagia y disnea que obligan al niño a estar sentado inclinado hacia delante babeando, con estridor pero sin afonía ni tos. La simple observación de la faringe con ayuda de un depresor lingual permite documentar la obstrucción aguda de forma que inmediatamente se debe proceder a la intubación de forma que se asegure la ventilación o en su defecto realizar una traqueostomía, como medida urgente antes de poner en práctica cualquier otra medida. Los hemocultivos son positivos en el 80% de los niños y en menos del 30% de los adultos.

El tratamiento antibiótico se realiza con una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftriaxona).

## Tema 7. INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VIAS BAJAS

Los principales cuadros clínicos englobados bajo este epígrafe se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Infecciones respiratorias de vías bajas**

---

Bronquitis aguda
Bronquitis crónica y exacerbaciones infecciosas agudas
Bronquiolitis
Neumonía aguda
Infecciones pulmonares de la fibrosis quística

---

### **Bronquitis aguda**

La bronquitis aguda es un trastorno inflamatorio del árbol traqueobronquial que suele asociarse con una infección respiratoria generalizada. Se presenta sobre todo durante los meses de invierno. El síndrome se asocia especialmente con virus respiratorios, dentro de los cuales se incluyen virus del resfriado común como los rinovirus y los coronavirus, y virus con mayor capacidad invasora del tracto respiratorio inferior como los adenovirus e influenzavirus.

El diagnóstico es básicamente clínico y no es necesario un diagnóstico microbiológico.

El tratamiento es sintomático enfocado fundamentalmente al control de la tos.

### **Bronquitis crónica y exacerbaciones infecciosas agudas**

Se denomina bronquitis crónica al trastorno que se presenta con tos y secreción excesiva de moco durante la mayoría de los días de un periodo de tres meses consecutivos como mínimo a lo largo de más de dos años sucesivos.

Existen tres factores que contribuyen con particular importancia a la bronquitis crónica, el tabaquismo, la infección y la inhalación de polvo. Se trata de un trastorno frecuente que afecta al 10-25% de la población, y en mayor medida a hombres de más de 40 años.

La mayoría de los casos de bronquitis aguda son de origen vírico, produciéndose sobreinfecciones bacterianas (habitualmente causadas por *H. influenzae*, *M. catarrhalis*,

neumococos y estafilococos) en el 5 al 20% de los pacientes. Estos patógenos predominan en pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, que son casi siempre de origen bacteriano. Se consideran exacerbaciones agudas cuando se producen un incremento de la tos, un aumento de expectoración respecto a frecuencia y purulencia, y un incremento de la disnea en ausencia de evidencia de neumonía.

La importancia del cultivo de esputo previo a la instauración de tratamiento es dudosa debido a que a menos que se trate de un esputo de calidad (purulento y proveniente de las vías respiratorias bajas) es fácilmente contaminado por la flora bucal de forma que puede no ser representativo del proceso infeccioso.

El tratamiento de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica va dirigido fundamentalmente frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* de forma que tanto amoxicilina-clavulánico como cefuroxima-axetilo son antibióticos útiles en esta situación.

### **Bronquiolitis**

Este proceso consiste en una infección viral aguda del tracto respiratorio inferior que se presenta dentro de los dos primeros años de vida. El principal agente etiológico es el VRS, seguido en frecuencia por el virus parainfluenza. Muestra un patrón estacional coincidente con los meses de invierno hasta comienzos de la primavera y su incidencia es máxima entre los dos y diez meses de vida, siendo responsable de una proporción importante de los ingresos hospitalarios de lactantes en el primer año de vida.

El diagnóstico se hace de acuerdo con la clínica y la confirmación microbiológica se obtiene por cultivo viral de una muestra de lavado nasofaríngeo y posterior tinción con anticuerpos monoclonales frente a VRS y/o virus parainfluenza. Existen además técnicas de inmunofluorescencia directa y ELISA (detección de antígeno) que permiten el diagnóstico rápido de VRS en esta misma muestra, a fin de evitar el contagio en salas de lactantes mediante aislamiento, ya que es una causa importante de infección nosocomial en estos pacientes.

El tratamiento además de la oxigenoterapia se puede hacer de forma etiológica con rivabirina, un antiviral de amplio espectro, análogo de nucleósido que se administra hospitalariamente en forma de aerosol en el tratamiento de la bronquiolitis por VRS.

## Neumonía aguda

La neumonía presenta elevada morbimortalidad de forma que cada año fallecen en el mundo a causa de una neumonía adquirida en la comunidad alrededor de cinco millones de personas. En España la neumonía comunitaria presenta una incidencia de 2-3 casos por cada 1000 habitantes. Alrededor de un 35% de los pacientes requieren ingreso hospitalario. La trascendencia de la infección y su potencial gravedad junto con el hecho de que hasta en la mitad de los casos no se llega a un diagnóstico etiológico, justifican la instauración de un tratamiento precoz que en la mayoría de los casos es empírico. Por tanto la elección del agente antimicrobiano requiere tener presentes los siguientes aspectos:

1. Etiología más probable
2. Sensibilidad antimicrobiana de los agentes causales más prevalentes
3. Características del paciente
4. Gravedad de la infección

### Etiología

*S. pneumoniae* continúa siendo el principal agente causal de la neumonía comunitaria, seguido de *H. influenzae*, *L. pneumophila* y otras bacterias causantes de “neumonía atípica” cuya participación es variable en función del área geográfica y la población considerada. Clínicamente, en la práctica resulta útil dividir la neumonía comunitaria en tres grandes grupos, neumonía “clásica”, “atípica” y neumonía por aspiración (producida fundamentalmente por microorganismos anaerobios). La neumonía por aspiración es más frecuente en pacientes alcohólicos, epilépticos y enfermos con cualquier otra circunstancia que pueda producir una disminución del nivel de consciencia que favorezca la aspiración. Es además común la existencia de mala higiene bucal, enfermedad periodontal y/o gingivitis. En la Tabla 2 se muestran los principales microorganismos implicados en estas tres entidades.

**Tabla 2. Microorganismos más frecuentemente implicados en la neumonía comunitaria**

Neumonía “clásica”	Neumonía “atípica”	Neumonía por aspiración
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Prevotella</i> spp
<i>H. influenzae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Bacteroides</i> spp
<i>S. aureus</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Peptostreptococcus</i> spp
	<i>Chlamydia psitacci</i>	<i>Porphyromonas</i> spp
	<i>Coxiella burnetti</i>	Estreptococos microaerófilos
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> *	
	Virus respiratorios	

\* A incluir en el diagnóstico diferencial en nuestro medio

### Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas junto con la exploración física y el examen radiológico constituyen la base del diagnóstico cuya confirmación etiológica en el caso de la neumonía “clásica” en ocasiones se consigue mediante la tinción de Gram y el cultivo de un esputo de calidad obtenido por expectoración. La calidad del esputo se establece en función del predominio de leucocitos PMN frente a células epiteliales presentes por campo en la observación microscópica a bajo aumento de la tinción de Gram. Se recomienda además la extracción de hemocultivos. En el caso de la neumonía “atípica” el diagnóstico es fundamentalmente serológico. Existen técnicas de detección en orina de antígeno de neumococo y de *L. pneumophila* que proporcionan resultados en un espacio de tiempo muy corto. Ante la sospecha de infección por *Mycobacterium tuberculosis* la realización de una tinción de Ziehl del esputo proporciona una importante ayuda diagnóstica, que exige confirmación posterior mediante cultivo o identificación genómica.

### Tratamiento

El tratamiento ambulatorio se realiza por vía oral y en aquellos pacientes que requieran ingreso hospitalario por la gravedad del cuadro se optará por la vía intravenosa.

Dado que frecuentemente se recurre al tratamiento empírico se deben cubrir todas las posibles etiologías de forma que en la neumonía “clásica” se administrará amoxicilina-clavulánico o cefuroxima-axetilo, debido a la proporción creciente de neumococos con sensibilidad disminuida a la penicilina y a la producción de betalactamasas por parte de *H. influenzae*. Es importante resaltar el hecho de que en nuestro país la resistencia del neumococo a los macrólidos es un problema en aumento. En el caso de que se sospeche etiología “atípica” se añadirá eritromicina a cualquiera de los dos agentes anteriores o se empleará directamente

claritromicina o azitromicina (a expensas de un aumento en el coste del tratamiento).

### **Infecciones pulmonares de la fibrosis quística**

En 1989 se identificó el gen responsable de esta enfermedad en el brazo largo del cromosoma 7 y desde entonces se ha avanzado en el conocimiento de este trastorno genético autosómico recesivo, pero su patogenia es compleja y el síndrome clínico variable. Por lo general se considera una enfermedad infantil pero actualmente hasta un tercio de los pacientes identificados son adultos.

Las características clínicas habituales incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, presencia de flora característica en el esputo (*Pseudomonas aeruginosa* mucóide y *S. aureus*) e insuficiencia pancreática exocrina. El diagnóstico clínico se ve apoyado por una anomalía analítica que consiste en una concentración elevada de cloro en el sudor. Las manifestaciones clínicas reflejan la obstrucción de los órganos por la presencia de secreciones viscosas y la presencia de una infección bacteriana pulmonar crónica. Las anomalías del transporte iónico que caracterizan a esta enfermedad afectan al volumen y composición de las secreciones que revisten las superficies de la vía aérea. Además las infecciones persistentes al daño de la pared de esta vía.

*S. aureus* y *P. aeruginosa* mucóide son los principales agentes etiológicos en la infección respiratoria de los pacientes con fibrosis quística. Hasta la aparición de la penicilinas antiestafilocócicas la infección pulmonar por *S. aureus* era la principal causa de muerte de estos pacientes. La infección por este microorganismo se controla con oxacilina o nafcilina, siendo inusual la resistencia a estos fármacos. Los primeros aislados de *P. aeruginosa* de un paciente son sensibles a los betalactámicos antipseudomonas, pero estos pacientes en la infancia o adolescencia temprana quedan crónicamente infectados por este microorganismo. La presión selectiva de los antibióticos así como la producción de alginato por parte del microorganismo que le confiere características mucoides que dificultan la penetración del antibiótico, conduce a la reducción del arsenal terapéutico para tratar esta infección de forma que llega a limitarse a polimixina B y colistina.

El aumento en la expectativa de vida producido en estos pacientes ha dado paso a un tercer agente etiológico en la infección pulmonar, *Pseudomonas cepacia* que en algunos pacientes produce un síndrome conocido como “síndrome cepacia”. Este consiste en un deterioro rápido de la función pulmonar, y posible desarrollo de bacteriemia con lo que

condiciona el fallecimiento en un periodo aproximado de seis meses.

## **Tema 8. INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO**

### **Introducción**

Las infecciones del tracto urinario ocupan el segundo lugar tras las infecciones respiratorias en cuanto a frecuencia en la práctica clínica extrahospitalaria. Las infecciones del tracto urinario se describen a partir del término bacteriuria. Esta se describe como la presencia de bacterias en la orina y no se relaciona necesariamente con la existencia de infección ya que dicha presencia puede ser debida a una contaminación de la orina a su paso por la uretra.

La categorización de las infecciones urinarias puede afrontarse desde distintos puntos de vista. En función de la zona anatómica afectada, se puede hablar de infecciones del tracto urinario inferior o del tracto urinario superior (pielonefritis). Las infecciones urinarias que implican el tracto urinario inferior suelen revestir menor gravedad que las del tracto urinario superior. Generalmente se denomina cistitis o uretritis a las infecciones del tracto urinario inferior, y suelen en ocasiones confundirse clínicamente con las uretritis gonococicas y las producidas por *Chlamydia*. Según la gravedad que impliquen podemos hablar de infección no complicada o de infección complicada.

La infección urinaria puede producirse “de novo” o bien presentarse en forma de recurrencia. Las recurrencias se deben a recaídas o recidivas (infecciones por el mismo microorganismo), o reinfecciones por distinto microorganismo; la diferenciación entre ambas entidades resulta en ocasiones difícil, aunque es importante para el seguimiento del paciente. Las recaídas suelen deberse a fallos terapéuticos de una infección anterior, mientras que las recurrencias suelen deberse a causas propias del hospedador (embarazo, inmunosupresión, diabetes, etc).

Dentro de la infección urinaria también suele diferenciarse entre infección aguda e infección "crónica". El término de infección urinaria crónica no es muy exacto ya que no implica una cronificación de la infección propiamente dicha sino que hace referencia a la aparición de varios episodios de infección urinaria en un mismo paciente.

### **Etiología**

El principal agente causal de las infecciones del tracto urinario es *Escherichia coli*. *Enterococcus* representa el segundo grupo de microorganismos aislado en frecuencia. La implicación de otros microorganismos en estas infecciones varía en función de determinados factores. Así las infecciones por *Staphylococcus saprophyticus* se relacionan con infecciones en mujeres jóvenes sexualmente activas.

Las infecciones por hongos unicelulares (*Candida*) se presentan con frecuencia tras el curso de un tratamiento antibiótico prolongado. Las cistitis hemorrágicas en pacientes pediátricos se relacionan con infecciones por Adenovirus. En las infecciones nosocomiales se aíslan con mayor frecuencia bacilos gramnegativos (*Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacter* y *Klebsiella*) y en segundo lugar cocos grampositivos (enterococos y estafilococos). *Corynebacterium urealyticum* es el agente causal de determinadas infecciones nosocomiales que cursan como cistitis o pielonefritis agudas caracterizadas por la ausencia de respuesta al tratamiento, debido a la elevada resistencia natural a los antimicrobianos de este microorganismo. La Tabla 1 resume algunos aspectos relativos a los microorganismos implicados en las infecciones urinarias.

**Tabla 1. Microorganismos implicados en las infecciones urinarias**

<b>Comentario</b>	<b>Microorganismos</b>
– Primer agente causal	<i>E. coli</i>
– Segundo agente causal	<i>Enterococcus</i>
– Infecciones nosocomiales	<i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> . <i>Staphylococcus</i>
– Mujeres jóvenes sexualmente activas	<i>S. saprophyticus</i>
– Infecciones nosocomiales sin respuesta al tratamiento	<i>C. urealyticum</i>
– Tratamientos antibióticos prolongados	<i>Candida</i>
– Cistitis hemorrágica (Pediatria)	Adenovirus

## **Epidemiología**

La incidencia de las infecciones del tracto urinario varía en función de la edad y el sexo del paciente. La Tabla 2 muestra las infecciones urinarias según el rango de edad. Las infecciones urinarias afectan en torno al 1-2% de los neonatos y se documentan con más frecuencia en los varones. La infección en estos últimos se acompaña de bacteriemia en un número mayor de ocasiones que en las niñas recién nacidas.

**Tabla 2. Infecciones urinarias según el rango etario del paciente**

<b>Rango etario</b>	<b>Prevalencia por sexos</b>	<b>Observaciones</b>
Neonato-Hasta 3 meses	Predominio en niños	Bacteriemia asociada
Pediatría	– Predominio en niñas – En niños asociado a malformaciones congénitas	Asintomáticas. Daño hepático grave
Adultos	Predominio en mujer	Recurrencias (6 meses)
Mayores de 65 años	Frecuente en ambos sexos	Bacteriuria asintomática frecuente

A partir de los 3 meses de edad las infecciones urinarias son más comunes en las niñas, produciéndose en los niños casi exclusivamente cuando coexiste una malformación congénita coadyuvante. Las infecciones durante la época preescolar son a menudo asintomáticas y se relacionan con deterioro renal grave.

En los pacientes adultos las infecciones del tracto urinario afectan mayoritariamente a la mujer. Se calcula que entre un 10-20% de las mujeres tendrán una infección urinaria a lo largo de su vida. Entre las mujeres de este rango etario es frecuente documentar una infección recurrente en el curso de los 6 meses de seguimiento posteriores a una infección.

La bacteriuria en las personas de edad avanzada es un hallazgo común tanto en el hombre como en la mujer. La frecuencia aumenta respecto a etapas anteriores en ambos sexos y la diferencia entre los mismos disminuye. En los hombres el desarrollo de una uropatía obstructiva secundaria a una enfermedad prostática, así como una menor actividad bactericida de las secreciones prostáticas son las principales causas de este aumento. Los factores asociados a su frecuencia en la mujer son el defectuoso vaciamiento de la vejiga o la contaminación fecal y en ambos sexos se relacionan con un aumento de la cateterización vesical y la instrumentación urinaria.

## **Clínica**

Las infecciones del tracto urinario cursan con sintomatología variada condicionada por la edad del paciente y la localización y gravedad de la infección. Los neonatos y lactantes presentan sintomatología inespecífica de difícil filiación, con trastornos en el crecimiento, vómitos y fiebre. En los niños mayores de 2 años los síntomas son locales y por tanto más fáciles de reconocer; la infección suele cursar con poliaquiuria, disuria y dolor abdominal o lumbar.

En los adultos la sintomatología es similar independientemente del área anatómica a la que afectan. Las infecciones de vías bajas cursan con micción frecuente y dolorosa y sensación de pesadez o dolor suprapúbico. De modo general la presencia de fiebre es el síntoma más característico de las infecciones del tracto urinario superior; estas infecciones en ocasiones se acompañan de escalofríos y dolor lumbar. Sin embargo una infección de vías altas puede cursar exclusivamente con síntomas clínicos característicos de las infecciones de vías bajas y ausencia de otros signos característicos de afectación de las vías altas.

Los pacientes en edad avanzada presentan infecciones en muchas ocasiones asintomáticas que no se acompañan de piuria en el examen microscópico de la orina. La sintomatología en caso de aparecer puede no ayudar en el diagnóstico debido a la existencia de otras situaciones relacionadas con el aparato urinario propias de la edad que originan cuadros clínicos similares (poliaquiuria, dificultad en la micción e incontinencia).

## **Diagnóstico**

La orina constituye la muestra de elección en el diagnóstico de la infección del tracto urinario. La recolección de la orina puede llevarse a cabo tomando el chorro medio de la micción, mediante cateterización o aspirado suprapúbico. La recolección del chorro medio de la micción es el método habitual para lo cual resulta imprescindible seguir las instrucciones apropiadas. En el caso de los neonatos y los niños a menudo se usan bolsas de plástico estériles para esta toma de la muestra. La recolección mediante cateterización no excluye la contaminación de la muestra y además puede dar lugar a la aparición de infección secundaria. La punción suprapúbica es el único método que garantiza la esterilidad en la toma de la muestra.

El examen microscópico de la orina es un método rápido, fiable y económico por lo que constituye el primer paso en el diagnóstico de la infección del tracto urinario. La

centrifugación de la orina (2.000 r.p.m. durante 5 minutos) aumenta mucho la rentabilidad del examen, sin embargo y sus hallazgos son orientativos pero no concluyentes. La piuria se observa en la gran mayoría de los pacientes con infecciones sintomáticas, a pesar de tratarse de un signo inespecífico. La presencia de hematuria microscópica o macroscópica puede asociarse a las infecciones del tracto urinario pero también puede reflejar otros trastornos, como glomerulonefritis, tuberculosis renal y vasculitis. La presencia de cilindros leucocitarios en el curso de una infección aguda son indicativos de pielonefritis, sin embargo su presencia se relaciona también con enfermedades renales en ausencia de infección. La documentación de bacteriuria es el signo más específico. La visualización de bacterias en la orina se incrementa con la centrifugación y la tinción (tinción de Gram o azul de metileno) de la misma.

En la rutina de los laboratorios resultan de gran utilidad los métodos rápidos de detección indirecta de bacterias en orina. De ellos el más extendido es la detección de nitrito en la orina originado como consecuencia de la reducción bacteriana del nitrato. La cuantificación de glucosa o la detección mediante fotometría o bioluminiscencia de productos originados de las rutas enzimáticas propias de las bacterias son empleadas como indicadores de infección. El principal inconveniente de estas técnicas rápidas es la aparición de resultados falsos negativos y falsos positivos con cierta asiduidad.

La identificación del agente causal resulta muy útil en el tratamiento y seguimiento de las infecciones del tracto urinario, aunque no es esencial en las infecciones de vías bajas no complicadas (cistitis y uretritis). La identificación se lleva a cabo mediante el cultivo de la orina. El cultivo de la orina debe realizarse en las 2-4 horas siguientes a la toma de la muestra y la misma debe mantenerse a 4° C hasta su procesamiento. La orina que se encuentra en la vejiga es normalmente estéril, sin embargo la recolección de la misma en condiciones de esterilidad es difícil y se recurre a la cuantificación de las bacterias para diferenciar estadísticamente las orinas contaminadas de las infectadas. Existen varios métodos para la cuantificación de las bacterias en la orina; la técnica más empleada es la utilización de un asa calibrada (generalmente de 0,01 o 0,001 ml) para la siembra de la orina en placas de agar. Recuentos bacterianos de  $10^5$  UFC/ml son significativos de infección en el 95% de los casos aunque esta cifra está sujeta a muchas puntualizaciones. En las mujeres jóvenes es frecuente que las infecciones sintomáticas se acompañen de recuentos más bajos de bacterias. La aparición de falsos positivos en el cultivo se debe a la contaminación de la orina en la recogida o la incubación de la misma previamente a su cultivo. Las contaminaciones de la orina con microbiota saprofita (difteroides, *Neisseria* y estafilococos) suelen dar lugar a recuentos inferiores a  $10^5$  UFC/ml.

Los recuentos altos de varias especies microbianas habitualmente son consecuencia de una contaminación aunque en presencia de síntomas deben tenerse en cuenta. La administración de antimicrobianos, la obstrucción del tracto urinario o los requerimientos nutricionales de las bacterias dan lugar a resultados falsos negativos.

El diagnóstico diferencial de la infección urinaria obliga a descartar la existencia de una uretritis, vaginitis o una enfermedad de transmisión sexual que pueden acompañarse de disuria y sintomatología inespecífica. Las infecciones producidas por *Chlamydia*, *Neisseria gonorrhoeae* y Virus Herpes Simplex cursan con sintomatología similar a las infecciones del tracto urinario. Existe un porcentaje bajo de mujeres con cuadros agudos de disuria, urgencia miccional y poliaquiuria en las que no se documentan bacterias en la vejiga ni otra causa de las señaladas que justifique la sintomatología y en las que se cree que el agente causal podría ser *Ureaplasma urealyticum* o causas no infecciosas (traumáticas, psicológicas, alérgicas o químicas).

## **Tratamiento**

La administración de antibióticos sólo está justificada en el caso de bacteriurias sintomáticas, si hay documentación de la infección en al menos una muestra de orina, y en el caso de infección asintomática, si el resultado ha sido confirmado en una segunda muestra. En la práctica clínica las infecciones urinarias sintomáticas se tratan empíricamente y el cultivo de la misma debe llevarse a cabo previamente a la instauración de la terapia antibiótica. La Tabla 3 recoge el tratamiento empírico de las infecciones urinarias.

Este tratamiento empírico de las infecciones urinarias varía en función de la gravedad de las mismas. En las infecciones no complicadas tanto del tracto urinario inferior como superior se lleva a cabo en principio con fluorquinolonas: su duración oscila entre 3 y 14 días, según se trate de cistitis o uretritis (3 días), de pielonefritis que no requiere hospitalización (7 días) o pielonefritis en pacientes que son hospitalizados (14 días). Como tratamiento alternativo puede utilizarse cotrimoxazol, amoxicilina-ácido clavulánico o una cefalosporina (a excepción de las infecciones causadas por enterococos) en los pacientes ambulatorios y piperacilina-tazobactam, ampicilina-sulbactam o la combinación de ampicilina y gentamicina, si el paciente ha sido hospitalizado. El tratamiento de estas infecciones en niños menores de 5 años se realiza con cotrimoxazol como fármaco de primera elección.

Los episodios recurrentes (más de tres al año) pueden prevenirse, tras la erradicación de la infección, con la instauración de terapias prolongadas siendo el cotrimoxazol una buena opción. El tratamiento de las infecciones producidas por *C. trachomatis* se realiza con doxiciclina o alternativamente, azitromicina.

Las infecciones urinarias complicadas se asocian a la cateterización, las enfermedades de base, la existencia de obstrucción o reflujo y los trasplantes. Su tratamiento se lleva a cabo con combinaciones de ampicilina más gentamicina, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem; como alternativa puede emplearse ciprofloxacino vía intravenosa.

A modo de resumen se oferta en la Tabla 3 un esquema tentativo del tratamiento de las infecciones urinarias, en función del agente causal y de la localización de la infección.

**Tabla 3. Tratamiento de las infecciones urinarias**

<b>Tipo de infección</b>	<b>Agente causal</b>	<b>Tratamiento</b>
– Tracto urinario inferior, infección no complicada	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterobacterias</li> <li>• <i>S. saprophyticus</i></li> <li>• Enterococos</li> </ul>	Fluorquinolonas Cotrimoxazol Amoxicilina-clavulánico Cefalosporinas 1ª ó 2ª g Terapia prolongada
– Tracto urinario inferior, no complicada, recurrente		
– Pielonefritis no complicada sin hospitalización	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterobacterias</li> <li>• Enterococos</li> </ul>	Fluorquinolonas Cotrimoxazol Amoxicilina-clavulánico Cefalosporina 2ª ó 3ª g
– Pielonefritis no complicada con hospitalización		Fluorquinolonas Ampicilina + gentamicina Ampicilina-sulbactam Piperacilina-tazobactam
– Infección complicada y cateterización	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterobacterias</li> <li>• <i>P. aeruginosa</i></li> <li>• Enterococos</li> </ul>	Fluorquinolonas (IV) Ampicilina + gentamicina Piperacilina-tazobactam Carbapenemes

### **Prostatitis**

Las infecciones bacterianas de la próstata pueden cursar como infecciones agudas o crónicas, sin embargo una infección crónica no va a estar necesariamente precedida por una aguda sino que ambos cuadros pueden existir de forma independiente. La instrumentación y la cirugía son factores predisponentes bien conocidos.

## Etiología

Aunque históricamente *Neisseria gonorrhoeae* ha sido el microorganismo más aislado de las muestras de estos pacientes los bacilos gramnegativos son actualmente los patógenos que con mayor frecuencia originan las prostatitis agudas.

La prostatitis crónica es causada en un 80% de los casos por enterobacterias tales como *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella*, *Enterobacter*. Los enterococos son también agentes causales en menor medida de infecciones crónicas. Un elevado número de prostatitis se originan por causa desconocida. Determinados agentes de transmisión sexual como *C. Trachomatis* y *Ureaplasma urealyticum* se han relacionado con su etiología en determinados contextos epidemiológicos.

## Clínica

La prostatitis aguda cursa con síntomas característicos de infección local, calor, inflamación, dolor, escalofríos y fiebre elevada. La prostatitis crónica en ocasiones no se relaciona con sintomatología a nivel de próstata y en un elevado porcentaje son asintomáticas. Algunos pacientes refieren sensación de presión perineal, dolor lumbar o dificultades al orinar.

## Diagnóstico

La sintomatología de las prostatitis agudas es altamente sugestiva. El diagnóstico a partir de una muestra tras masaje prostático debe evitarse en el transcurso de una infección aguda debido a la posibilidad que conlleva de desencadenar una bacteriemia. La prostatitis aguda puede abordarse microbiológicamente mediante el cultivo del chorro medio de la orina ya que frecuentemente se encuentra bacteriuria concomitante en estos pacientes.

El diagnóstico de certeza de la prostatitis crónica requiere el cultivo cuantitativo y simultáneo, en ausencia de bacteriuria de orina obtenida por micción espontánea en el inicio de la micción, orina del chorro medio, secreciones prostáticas exprimidas por masaje de la próstata y orina evacuada después del masaje prostático. La comparación entre estas cuatro muestras nos permitirá diferenciar entre contaminación uretral de las secreciones prostáticas, infección de orina o prostatitis propiamente dicha. Siempre debe recomendarse la evaluación urológica concomitante de cara a descartar, sobre todo a partir de la quinta década de la vida, la existencia de una neoplasia.

## Tratamiento

El tratamiento de las prostatitis agudas se realiza de manera habitual con fluorquinolonas durante 7-10 días en los varones menores de 35 años. En los pacientes mayores de esta edad y las prostatitis bacterianas crónicas se realizan ciclos de duración superior: en ambos casos estas infecciones pueden también tratarse con cotrimoxazol.

Las infecciones crónicas en las que no se aísla ningún microorganismo pueden tratarse con doxiciclina o eritromicina.

## **Tema 9. INFECCIONES GASTROINTESTINALES**

Las infecciones gastrointestinales son uno de los problemas sanitarios más graves debido a su elevada morbilidad y potencial letalidad. En concreto, considerados globalmente, en los países en vías de desarrollo son la principal causa de muerte o desnutrición en la infancia. La incidencia mundial es de aproximadamente dos episodios por persona y año.

El término de gastroenteritis se aplica a los síndromes que combinan diarrea y vómitos habitualmente relacionados con una infección no inflamatoria del intestino delgado o una infección inflamatoria del colon.

A pesar de que existen numerosos abordajes para explicar su mecanismo de producción, de cara a adoptar un esquema práctico y útil al farmacéutico podemos establecer que las principales infecciones gastrointestinales son:

- Diarrea no inflamatoria
- Enteritis inflamatoria
- Colitis asociada a antibióticos

### **Etiología**

En nuestro país las infecciones gastrointestinales constituyen una de las patologías infecciosas más frecuentes. Estas infecciones pueden afectar a pacientes de cualquier edad pero la población pediátrica, es especialmente susceptible. Entre los agentes bacterianos *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter* son los que ocasionan el mayor porcentaje de las infecciones filias. Entre los virus los rotavirus son los patógenos que en mayor número de ocasiones se implican en las gastroenteritis infantiles y en menor proporción se sitúan adenovirus y astrovirus.

En el caso de las infecciones gastrointestinales bacterianas la incidencia se mantiene a lo largo de todo el año pero se incrementa notablemente en la época estival y su forma de presentación más frecuente son los casos esporádicos. Los brotes suelen aparecer en instituciones cerradas y núcleos familiares y se deben casi exclusivamente a infecciones por *Salmonella* y en menor proporción por ingestión de toxina preformada por *S. aureus*. Existe una situación de endemia relativa de infecciones por *Salmonella* y *Shigella*.

Las infecciones víricas muestran también preferencia estacional, siendo la incidencia de rotavirus máxima en invierno, si bien pueden documentarse ondas polianuales.

La transmisión de las diarreas se produce por vía oral a través de contactos humanos o con animales, o ingestión de agua y alimentos contaminados. El reservorio de algunos microorganismos es exclusivamente el hombre (*Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae* y *Shigella*), en cambio existen para otras bacterias reservorios animales (*Campylobacter*, *Salmonella* y *Yersinia*). Los patrones epidemiológicos están influenciados en ocasiones por el inóculo extremadamente pequeño requerido para originar infección como es el caso de *Shigella* o de amebas, circunstancia que va a condicionar su rápida diseminación en instituciones cerradas.

La Tabla 1 muestra los principales microorganismos implicados en las infecciones gastrointestinales con su mecanismo patogénico y los cuadros clínicos a los que se asocian.

**Tabla 1. Principales microorganismos implicados en las infecciones gastrointestinales**

Entidad/mecanismo	Microorganismos	Presentación clínica
– Diarrea bacteriana no invasiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>E. coli</i> enterotoxigénico</li> <li>• <i>E. coli</i> enteropatógeno</li> <li>• <i>E. coli</i> enteroadherente</li> <li>• <i>Vibrio cholerae</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Diarrea acuosa, sin moco ni leucocitos</li> <li><input type="checkbox"/> Vómitos importantes</li> <li><input type="checkbox"/> Ausencia de fiebre</li> </ul>
➤ Tox infecciones alimentarias:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clostridium. perfringens</i></li> <li>• <i>Staphylococcus aureus</i></li> <li>• <i>Bacillus cereus</i></li> </ul>	
– Diarrea bacteriana invasiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Shigella</i></li> <li>• <i>Salmonella</i></li> <li>• <i>Yersinia enterocolitica</i></li> <li>• <i>Campylobacter jejuni</i></li> <li>• <i>Vibrio parahemolyticus</i></li> <li>• <i>V. mimicus</i></li> <li>• <i>V. Vulnificus</i></li> <li>• <i>E. coli</i> enteroinvasivo</li> <li>• <i>E. coli</i> enterohemorrágico</li> <li>• <i>Clostridium difficile</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Dolor abdominal</li> <li><input type="checkbox"/> Tenesmo</li> <li><input type="checkbox"/> Heces con moco, sangre y leucocitos</li> <li><input type="checkbox"/> Fiebre alta</li> <li><input type="checkbox"/> Alteración del estado general</li> </ul>

**Tabla 1 (continuación)**

---

– Diarrea vírica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rotavirus</li><li>• Adenovirus</li><li>• Astrovirus</li><li>• Virus Norwalk y Norwalk-like</li></ul>
– Diarreas protozoarias	<ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Entamoeba histolytica</i></li><li>• <i>Giardia lamblia</i></li><li>• <i>Balantidium coli</i></li><li>• <i>Cryptosporidium</i></li><li>• <i>Sarcocystis</i></li><li>• Isospora</li></ul>

---

Distintas especies o serotipos de algunos microorganismos pueden originar cuadros clínicos muy diferentes. Las infecciones producidas por *Salmonella* pueden dar lugar a fiebre tifoidea con bacteriemia persistente (*S. typhi* fundamentalmente) o diarrea con cuadros de disentería (*S. enteritidis*, *S. typhimurium* y otras especies). Existen diferentes serotipos de *Escherichia coli* implicados en las infecciones gastrointestinales; la producción de toxinas por parte de esta bacteria va a originar infecciones que van desde diarreas leves en la infancia (*E. coli* enterotoxigénico) a cuadros graves invasivos (*E. coli* enteroinvasivo).

## **Cuadros clínicos**

### Diarrea no inflamatoria

Se trata de procesos producidos por toxinas de origen bacteriano. El microorganismo se adhiere y multiplica en la mucosa del intestino delgado produciendo una enterotoxina secretora que ocasiona una pérdida importante de agua y electrolitos. La infección suele localizarse en la parte proximal del intestino delgado y no se aprecian lesiones histológicas en la mucosa intestinal.

En el caso de toxiinfecciones alimentarias, las toxinas son producidas directamente en los alimentos y desde ahí son ingeridas con la alimentación.

Clínicamente se trata de cuadros con deposiciones acuosas frecuentes, abundantes, sin sangre ni leucocitosis en las muestras fecales. El dolor abdominal es escaso y no se acompaña

de fiebre ni otros signos sistémicos. Su complicación más importante es la deshidratación que puede llegar a ser severa.

### Enteritis inflamatoria

Las enteritis inflamatorias son cuadros diarreicos que se producen como consecuencia de un proceso invasivo e inflamatorio de la mucosa colónica por la acción destructiva de bacterias, citotoxinas o parásitos. Las principales infecciones que obedecen a esta modalidad incluyen: campilobacteriosis, salmonelosis, shigelosis y amebiasis. Los cambios anatomopatológicos varían desde un proceso inflamatorio exudativo extenso y superficial (mucosa colónica) producido por *Shigella* o *Escherichia coli* enteroinvasivo hasta úlceras profundas y penetrantes originadas en el curso de la disentería amebiana.

Estos procesos cursan como diarreas con sangre y pus en las heces, tenesmo y dolor al defecar.

### Colitis asociada a antibióticos

La colitis pseudomembranosa asociada con antibióticos es una entidad clínica producida principalmente por *Clostridium difficile* y otras especies de *Clostridium*. Este cuadro se asocia al consumo de antibióticos, pero también a la cirugía abdominal y la quimioterapia antineoplásica. El efecto coadyuvante de los antibióticos en esta infección es la inhibición del crecimiento de otras especies bacterianas en el tracto gastrointestinal. Los antibióticos que con más frecuencia han sido asociados a su producción son lincosamidas (clindamicina) y  $\beta$ -lactámicos de amplio espectro y probablemente se justifique que cualquier antibacteriano capaz de ingresar en la luz intestinal puede inducir esta enfermedad.

Las manifestaciones clínica se caracterizan por fiebre elevada, dolor abdominal intenso y diarrea líquida o mucoide profusa de color verde y olor fétido. La instauración de la enfermedad precisa la intervención de dos toxinas producidas por *Clostridium difficile*, una citotoxina y una enterotoxina.

## Diagnóstico

En el diagnóstico de las gastroenteritis es esencial conocer los antecedentes del paciente en relación al tratamiento antibiótico reciente, enfermedades subyacentes, pérdida de peso, contactos con otras personas o animales enfermos, alimentos ingeridos o viajes recientes.

La muestra de elección son las heces, que se evaluarán macro y microscópicamente y se procesarán adecuadamente para la identificación del patógeno responsable. La presencia de neutrófilos en los cuadros que cursan con fiebre será indicativo de la presencia de patógenos invasivos (*Campylobacter jejuni*, *Salmonella* y *Shigella*). El cultivo bacteriológico de las muestras se realiza en medios selectivos y diferenciales que permitan el aislamiento de los diferentes microorganismos. Los antecedentes de viajes recientes a la costa o de ingesta de pescado orientan hacia los vibrios, *V. parahemolyticus*, *V. cholerae*, que se cultivan en un medio especial denominado tiosulfato – citrato – sales biliares – sacarosa (TCBS). Una infección gastrointestinal refractaria al tratamiento antibiótico nos obligará a la detección de la citotoxina de *Clostridium difficile*. La identificación correcta de los diversos cuadros de los que es responsable *E. coli* generalmente exige la búsqueda de las toxinas, circunstancia que en la rutina del laboratorio resulta poco rentable ya que esta bacteria forma parte de la flora normal del aparato digestivo. Las heces sanguinolentas deben cultivarse en agar MacConkey sorbitol con el fin de detectar la presencia de *E. coli* enterohemorrágico O157:H7.

El diagnóstico de las diarreas producidas por rotavirus, adenovirus y astrovirus se realiza mediante técnicas rápidas de aglutinación de látex, o enzimo-inmunoanálisis.

Las muestras de pacientes inmunodeprimidos se tiñen con la tinción de Kinyoun modificada u otra tinción ácido alcohol resistente con el fin de visualizar quistes de *Cryptosporidium*. La detección de otros parásitos (*Entamoeba*, *Giardia* y *Strongyloides*) en heces se realiza por medio de técnicas de concentración y la visualización en fresco o de tinciones especiales.

Las biopsias de mucosa rectal e intestino delgado son de utilidad en el diagnóstico de la enfermedad de Whipple y la visualización de *Entamoeba histolytica* o de microsporidios.

## Tratamiento

El tratamiento de las infecciones gastrointestinales se basa fundamentalmente en la reposición de las pérdidas de agua y electrolitos. La reposición en los casos leves se lleva a

cabo mediante hidratación oral, ya que la absorción de agua y sodio se mantiene durante los procesos diarreicos secundariamente al transporte de glucosa en las células del intestino delgado. Existen muchas formulaciones destinadas a este fin, y los casos de mayor gravedad requieren hidratación por vía parenteral, adaptada a las pérdidas de agua y solutos en cada caso.

La utilización de fármacos con actividad antidiarreica en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales es una medida muy controvertida. Los agentes que inhiben la motilidad intestinal (loperamida y difenoxilato) no deben administrarse a los pacientes que presenten diarrea infecciosa y fiebre, ya que estos compuestos no modifican el curso de la infección y en algunos casos pueden prolongar la duración de la sintomatología. Ciertos compuestos antiinflamatorios de naturaleza esteroidea se han utilizado en la diarrea del viajero debido a la disminución el número de deposiciones y la mejoría del estado general del paciente a que se les relaciona.

El uso de antibióticos en el tratamiento de las infecciones gastrointestinales debe basarse en la sospecha clínica y los datos epidemiológicos, que orientan hacia el posible agente etiológico. En general sólo deben tratarse las infecciones gastrointestinales graves que cursen con fiebre y sangre o pus en las heces. Las tox infecciones alimentarias y las infecciones virales no requieren tratamiento antibiótico. Las Tablas 2 y 3 recogen los tratamientos indicados en determinadas circunstancias epidemiológicas y en función del microorganismo implicado.

**Tabla 2. Tratamiento empírico de las gastroenteritis**

<b>Circunstancia clínica/Epidemiología/ Microorganismos</b>	<b>Tratamiento de elección</b>	<b>Tratamiento alternativo</b>
– Diarrea leve y moderada (menos de 4 deposiciones al día )		
Múltiples agentes	Reposición de líquidos	
– Diarrea severa		
• <i>Shigella</i>	Fluorquinolona	Cotrimoxazol
• <i>Salmonella</i>		
• <i>C. jejuni</i>		
• <i>E. coli</i> O157:H7	☐ Antecedentes de tratamiento antibiótico: añadir metronidazol	☐ Antecedentes de tratamiento antibiótico: vancomicina
• <i>C. difficile</i>		
• <i>E. histolytica</i>		
– Prematuros: enterocolitis necrotizante		
• <i>E. coli</i>	Ticarcilina + aminoglucósido	Vancomicina + aminoglucosido
• <i>S. epidermidis</i>	o cefalosporina 3ª generación	+ clindamicina o metronidazol
• <i>P. aeruginosa</i>		
• <i>C. perfringens</i>		

**Tabla 3. Tratamiento específico de las gastroenteritis**

<b>Microorganismos</b>	<b>Tratamiento de elección</b>	<b>Tratamiento alternativo</b>
<i>Campylobacter jejuni</i>	Fluorquinolona o azitromicina	Eritromicina
Toxina de <i>Clostridium difficile</i>	Metronidazol	Vancomicina, bacitracina o teicoplanina
<i>Listeria monocitogenes</i>	Ampicilina	Cotrimoxazol
<i>Salmonella</i>	No indicado el tratamiento en pacientes asintomáticos o diarrea leve. Las infecciones graves requieren hospitalización y tratamiento con ciprofloxacino o azitromicina.	
<i>Shigella</i>	Ciprofloxacino o norfloxacino	Cotrimoxazol o azitromicina
<i>Vibrio cholerae</i>	Ciprofloxacino o norfloxacino y fluidoterapia	Doxiciclina y fluidoterapia
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Ciprofloxacino o norfloxacino	Ceftriaxona

## Tema 10. ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL

Bajo este epígrafe se estudian un grupo heterogéneo de enfermedades y síndromes cuya característica común es el mecanismo de transmisión. Su etiología es muy variada y conceptualmente se pueden agrupar en función del tipo de microorganismo implicado, como se refleja en la Tabla 1.

**Tabla 1. Etiología de las principales Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS)**

<b>Microorganismo</b>
– Bacterias
• <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
• <i>Chlamydia trachomatis</i>
• <i>Treponema pallidum</i>
• <i>Mycoplasma hominis</i>
• <i>Ureaplasma urealyticum</i>
• <i>Gardnerella vaginalis</i>
• <i>Haemophilus ducreyi</i>
• <i>Calymmatobacterium granulomatis</i>
– Virus
• Virus herpes simple
• Papilomavirus humano
• VIH
• Virus hepatitis B
– Hongos
• <i>Candida</i>
– Parásitos
• <i>Trichomonas vaginalis</i>
• <i>Phthirus pubis</i>
• <i>Sarcoptes scabiei</i>

De su mecanismo de transmisión derivan las siguientes consecuencias comunes a todas ellas:

1. Importancia del reconocimiento y tratamiento de las parejas sexuales, ya que se trata de población de riesgo y además en muchas ocasiones padecen la infección de forma asintomática constituyendo así un reservorio de posibles reinfecciones.
2. Frecuencia de coinfecciones por distintos agentes que obliga a descartar otras infecciones aunque ya se haya reconocido una y además implica la cobertura antimicrobiana de todas ellas cuando la terapia se instaura de forma empírica.

3. Determinadas conductas sexuales como la homosexualidad y la promiscuidad contribuyen al incremento de prevalencia de estas infecciones y promueven su localización atípica así como las recidivas.
4. Cuando sea posible el tratamiento ha de ser etiológico, ya que no existe un tratamiento antimicrobiano universal; pero cualquier tratamiento puede alterar el curso clínico entorpeciendo el verdadero diagnóstico.
5. Frecuencia de recidivas y fallos terapéuticos que obligan a controlar la eficacia del tratamiento instaurado.

A la hora de aproximarse al diagnóstico de una ETS existen tres elementos importantes a considerar, como son la existencia de ETS en la/s pareja/s sexuales, el periodo de incubación y el síndrome o lesiones presentes. En cuanto al síndrome clínico existen tres tipos de alteraciones:

- Uretritis (descarga uretral)
- Vaginitis y cervicitis (exudado vaginal)
- Presencia de lesiones cutáneas

## **URETRITIS**

### **Etiología**

La etiología de las uretritis es la misma independientemente del sexo del paciente, siendo el agente causal más frecuente *Neisseria gonorrhoeae*, de forma que tradicionalmente las uretritis se dividen en gonocócicas y no gonocócicas. Dentro de las uretritis no gonocócicas (UNG) se incluyen las producidas por diversos agentes, de los cuales los más importantes en orden de frecuencia son *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, Virus Herpes Simplex, *Mycoplasma hominis* y *Mycoplasma genitalium*. En la Tabla 2 se recogen los principales agentes causales de uretritis.

**Tabla 2. Principales agentes causales de uretritis**

---

- Uretritis gonocócica
• <i>N. Gonorrhoeae</i>

---

- Uretritis no gonocócica (UNG)
• Bacterias
– <i>Chlamydia trachomatis</i>
– <i>Ureaplasma urealyticum</i>
– <i>Mycoplasma hominis</i>
– <i>Mycoplasma genitalium</i>
• Virus
– Virus Herpes Simplex
• Parásitos
– <i>Trichomonas vaginalis</i>

---

### Diagnóstico

El primer paso es la diferenciación entre uretritis gonocócica y no gonocócica, y aunque de forma definitiva sólo se puede constatar por el diagnóstico microbiológico, se puede hacer una aproximación de acuerdo con la presentación clínica, en función del periodo de incubación, la presencia y características del exudado uretral y la presencia o no de disuria.

El diagnóstico microbiológico es fundamentalmente de tipo directo, y se basa en el examen en fresco, tinción de Gram y cultivo en medios selectivos del exudado uretral que nos permitirá confirmar o descartar la etiología gonocócica de la uretritis. La presencia de diplococos gramnegativos intracelulares constituye un criterio diagnóstico altamente sugestivo de este agente infeccioso. Además existen técnicas de amplificación genómica que permiten la identificación directa de este agente en la muestra, pero tienen un coste elevado.

En el caso de las UNG ha de identificarse el agente causal. La infección por *Chlamydia trachomatis* puede diagnosticarse mediante técnicas de ELISA y/o inmunofluorescencia indirecta y de amplificación genómica. Existen medios de cultivo específicos para micoplasmas (*Ureaplasma* y *Mycoplasma*). La uretritis por Virus Herpes Simplex se acompaña de otras lesiones que permiten su diagnóstico. *Trichomonas vaginalis* es fácilmente reconocible en un examen en fresco debido a su morfología y motilidad características.

## CERVICITIS Y VAGINITIS

La principal manifestación de ambos trastornos es la presencia de exudado vaginal o leucorrea, pero tanto la etiología como el tratamiento de ambas entidades son diferentes.

### Cervicitis

Existen criterios definitorios de cervicitis que incluyen la presencia de secreción mucopurulenta en el endocérvix, la presencia de diez o más leucocitos por campo en la tinción de Gram del exudado endocervical y la presencia de fragilidad cervical (sangrado al contacto con la torunda) y/o eritema o edema de la zona.

Los principales agentes etiológicos implicados son *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y Virus Herpes Simplex. La presencia de este último suele ir acompañada de ulceraciones que no están presentes en el resto de los casos.

El diagnóstico etiológico requiere siempre el análisis microbiológico de los frotis vaginales y cervicales. En ocasiones la serología puede resultar de utilidad.

### Vaginitis

No existen criterios definidos de vaginitis, de forma que el diagnóstico se realiza por la observación de lesiones macro y microscópicas de la mucosa y de acuerdo con la presencia de sintomatología, en ausencia de uretritis y vaginitis.

Los microorganismos más frecuentemente implicados en su etiología son *T. vaginalis*, *G. vaginalis* y *Candida* spp. La vaginitis por *Candida* suele ser de origen endógeno, debida o bien a un sobrecrecimiento de dichas levaduras (que en condiciones normales forman parte de la flora vaginal en número reducido) o bien a un sobrecrecimiento de la misma a partir de la zona ano-rectal.

En este caso también es necesario obtener un diagnóstico microbiológico etiológico. La presencia de *Candida* spp. Es fácilmente demostrable mediante un examen en fresco o tinción del exudado vaginal.

En la Tabla 3 se resumen los principales agentes causales de cervicitis y vaginitis.

**Tabla 3. Principales agentes causales de cervicitis y vaginitis**

---

– <b>Cervicitis</b>
• <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
• <i>Chlamydia trachomatis</i>
• Virus Herpes Simplex

---

– <b>Vaginitis</b>
• <i>Gardnerella vaginalis</i>
• <i>Candida</i> spp
• <i>Trichomonas vaginalis</i>

---

## COMPLICACIONES

Las uretritis, vaginitis y cervicitis, especialmente si son producidas por *N. gonorrhoea* o *Chlamydia trachomatis*, pueden dar lugar a complicaciones de las cuales las principales son: afectación de las glándulas locales (bartolinitis e infección de las glándulas periuretrales), infección ascendente (orquitis, prostatitis, salpingitis), diseminación hematógena (en el caso de *N. gonorrhoeae*) y enfermedad pélvica inflamatoria o anexitis.

## TRATAMIENTO

En función de la etiología y el síndrome presentado, a efectos de tratamiento distinguiremos las siguientes situaciones:

1. Uretritis gonocócica no complicada
2. Gonococia diseminada
3. UNG no complicada
4. UNG complicada
5. Cervicitis y vaginitis
6. Enfermedad pélvica inflamatoria

En la Tabla 4 se enumeran los tratamientos de elección para estos cuadros.

**Tabla 4. Tratamiento antimicrobiano de elección**

<b>Cuadro clínico</b>	<b>Antimicrobiano de elección</b>
Uretritis gonocócica no complicada	Ceftriaxona (dosis única)
Gonococia diseminada	Ceftriaxona o cefotaxima o espectinomicina
UNG no complicada	Doxiciclina (7d) o azitromicina (dosis única)
UNG complicada	Doxiciclina (10d) o eritromicina
Cervicitis y vaginitis	
• <i>N. gonorrhoeae</i> y <i>C. trachomatis</i>	Igual que en uretritis
• <i>Trichomonas</i>	Metronidazol
• <i>Candida</i>	Imidazoles tópicos*
• <i>G. vaginalis</i>	Metronidazol
Enfermedad pélvica inflamatoria	Doxiciclina +/- anaerobida**

\*En casos rebeldes y recidivantes recurrir a imidazoles sistémicos

\*\*Ej: clindamicina, cefoxitina

## LESIONES CUTÁNEAS GENITALES

La morfología de las lesiones ofrece una importante orientación en el diagnóstico de estas ETS, a pesar de que existe cierto solapamiento entre ellas. En la Tabla 5 se muestran las principales lesiones cutáneas genitales y los microorganismos causales.

**Tabla 5. Etiología de las principales lesiones cutáneas genitales**

<b>Tipo de lesión</b>	<b>Microorganismo</b>	<b>Enfermedad</b>
Vesículas	Virus Herpes Simplex	
Úlceras	<i>T. pallidum</i>	Sífilis
	<i>H. ducreyi</i>	Chancroide
	<i>C. granulomatis</i>	Donovanosis
	<i>C. trachomatis</i>	Linfogranuloma venéreo
	Virus Herpes Simplex	
Lesiones papulosas	Poxvirus	Molluscum contagiosum
	Papilomavirus	Condilomas acuminados
Producida por ectoparásitos	<i>P. pubis</i>	
	<i>S. scabiei</i>	Sarna

### Vesículas

La presencia de estas lesiones es prácticamente diagnóstica de infección por Virus Herpes Simplex (VHS). Evolucionan por ruptura a úlceras dolorosas cuyo diagnóstico

diferencial en este estadio puede ser difícil. El cultivo celular del contenido de las vesículas y la posterior tinción con anticuerpos monoclonales permite diferenciar entre VHS1 y VHS2. El tratamiento de elección es aciclovir, aunque existen ya dos antiherpéticos de similar eficacia y posología mejorada como son el famciclovir y el valaciclovir (profármaco de aciclovir).

## **Úlceras**

Este tipo de lesiones entraña dificultad diagnóstica debido a los diferentes agentes causales posibles y al solapamiento morfológico.

## Sífilis

La sospecha clínica ha de confirmarse mediante diagnóstico microbiológico de certeza que puede ser directo, por visualización de los treponemas en material de la lesión o indirecto mediante serología luética, que permite por un lado la detección de anticuerpos no treponémicos (VDRL o RPR) y por otro la de anticuerpos treponémicos (TPHA o FTA-ABS). Generalmente se suelen combinar dos de estas técnicas de forma que se aborde la detección de ambos tipos de anticuerpos, ya que la presencia de ellos varía de forma distinta en las diferentes fases de la infección.

El tratamiento de elección para todos los estadios de la enfermedad sigue siendo la penicilina (salvo en caso de alergia), aunque las dosis y pautas varían en función del estadio. Conviene recordar que en el 50% de los pacientes con sífilis primaria y en la mayoría de los casos de sífilis secundaria, a las pocas horas de iniciado el tratamiento antibiótico se produce la reacción de Jarisch-Herxheimer, que a pesar de ser un proceso autolimitado que se resuelve con tratamiento antiinflamatorio, cursa con una erupción cutánea intensa, fiebre y en ocasiones hipotensión, lo que alarma al paciente y por tanto ha de ser advertido de la posibilidad de aparición.

## Chancroide

El agente causal de esta infección es un bacilo gramnegativo, *H ducreyi*, cuya distribución geográfica corresponde a países en vías de desarrollo pero que ocasionalmente produce epidemias en los países desarrollados, especialmente en grupos con elevada promiscuidad sexual.

El diagnóstico diferencial de esta lesión es difícil y el diagnóstico microbiológico generalmente es de poca ayuda debido principalmente a la baja sensibilidad de la tinción de Gram y del cultivo.

El tratamiento de esta infección se ha visto complicado por la aparición de resistencias a los agentes habitualmente empleados, pero se ha demostrado la eficacia de ceftriaxona y de eritromicina.

### Linfogranuloma venéreo

Determinados serotipos (L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> y L<sub>3</sub>) de *C. trachomatis* son los agentes etiológicos de esta entidad clínica. El diagnóstico diferencial se basa fundamentalmente en las características diferenciales de las adenopatías presentes, que permiten distinguir este cuadro de otras ETS como sífilis e infección por VHS, siendo necesario confirmar el agente causal mediante serología. El tratamiento de elección es doxiciclina.

### **Lesiones papulosas**

#### Molluscum contagiosum

Estas lesiones están producidas por un poxvirus que no se ha podido cultivar. El tratamiento se realiza mediante raspado.

#### Verrugas venéreas (condilomas acuminados)

El agente causal de estas lesiones es Papilomavirus humano. El diagnóstico se realiza en base a la morfología de las lesiones y se confirma mediante biopsia y determinación genómica de material de las lesiones. El tratamiento es quirúrgico aunque también se utilizan agentes químicos como podofilino e interferón. Recientemente se ha desarrollado un modulador de la respuesta inmune que ha resultado eficaz, imiquimod.

### **Infecciones por ectoparásitos**

Los principales agentes etiológicos son *P. pubis* y *S. scabiei*, causantes de la

pediculosis pública (ladillas) y la sarna respectivamente. La principal manifestaci3n clínica es el prurito. Se trata de patologías muy molestas y que requieren tratamiento siempre. El diagn3stico es directo, por observaci3n microsc3pica de los parásitos. Un tratamiento eficaz en ambos casos consiste en lindano al 1%, aunque existen otros agentes de eficacia similar.

## Tema 11. INFECCIONES DE LA PIEL Y DE LOS TEJIDOS BLANDOS

### Introducción

Entre las infecciones más frecuentemente observadas en la práctica clínica habitual se encuentran aquellas que afectan a la piel y a los tejidos blandos. Desde un punto de vista global es importante retener con respecto a ellas los siguientes aspectos:

- Se presentan en todos los grupos de edad
- Pueden adoptar una amplia escala de gravedad
- Su expresión clínica puede ser “primaria” y focal o bien manifestación de una enfermedad sistémica
- Su valoración exige en ocasiones adoptar medidas terapéuticas que requieren no sólo atención médica, sino quirúrgica o de procedimientos especiales.

Es conocido que la piel está en contacto con el medio ambiente y por ello expuesta a la acción de múltiples agresiones. De cara a comprender mejor la patología infecciosa cutánea exponemos de manera esquemática algunos detalles anatómicos. La piel está compuesta por epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo.

La **epidermis** es un estrato celular compacto que se sitúa en la parte más superficial. Protege a las capas subyacentes de los traumatismos, agresiones químicas, físicas o de agentes infecciosos. Está integrada por varias capas que de fuera hacia dentro son:

- estrato córneo
- estrato granuloso
- estrato de las células espinosas (o de Malpigio)
- estrato germinativo o capa de las células basales. Esta da origen a todas las demás capas por multiplicación y diferenciación progresiva.
- Posee dos tipos de anejos:
  - unos glandulares (glándulas sudoríparas, bien sean ecrinas-que vierten el contenido en el polo sudoríparo de la superficie cutánea- o bien apocrinas-que lo hacen en el embudo folicular del complejo pilosebáceo de axila, areola mamaria y zona genital;- y glándulas sebáceas-derivadas del aparato pilosebáceo, repartidas por la mayor parte de la superficie corporal-).

- otros queratinizados: pelos y uñas.

La **dermis** es más profunda, fortalece y da elasticidad a la piel y en ella existen vasos sanguíneos, linfáticos y fibroblastos (que sintetizan fibras colágenas y elásticas)

El **tejido subcutáneo** o **hipodermis** es una capa más profunda, con adipocitos que forman y almacenan la grasa. Esta constituye el panículo adiposo, dividido en lóbulos por trabéculas de fibras, que constituye el reservorio de elementos nutritivos, sirve de aislante y actúa como amortiguador frente a los traumatismos.

Por debajo se sitúan la fascia y el músculo.

#### Mecanismos de defensa y Microbiota (Flora) normal

En condiciones fisiológicas existen diversos mecanismos de defensa, tal y como se reflejan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Mecanismos de defensa de la piel**

<b>Mecanismos de defensa</b>	<b>Acción</b>
Temperatura <37°C	Limitación del crecimiento bacteriano
Sequedad y pH ácido	Limitación del crecimiento bacteriano
Microbiota (Flora) normal	Antagonismo bacteriano
Proceso de descamación continua	Eliminación bacteriana
Producción de lisozima y lípidos tóxicos	Destrucción bacteriana

De manera habitual en la superficie cutánea existen un número variable de microorganismos. Estos varían en función de la edad, zona corporal y determinadas circunstancias “externas” tales como la estación del año, el clima, el hábito de vestir, y la limpieza corporal.

La microbiota o flora **residente** o permanente está formada por bacterias capaces de multiplicarse en las capas superiores de la epidermis y en los canales foliculares. Los antisépticos cutáneos consiguen eliminar aproximadamente el 80% de este grupo de microorganismos. Son especies predominantes determinados cocos grampositivos aerobios entre los que destacan *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, y *Micrococcus* spp, y anaerobios como *Staphylococcus saccharolyticus* y *Peptococcus*. En menor medida se documenta la presencia de bacilos grampositivos tales como *Corynebacterium* spp y bacilos

gramnegativos tales como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* o *Pseudomonas aeruginosa* y hongos como *Candida albicans* y *Malassezia furfur*.

Existe en segundo término la denominada flora o microbiota **transeunte**, integrada por microorganismos “transitorios”, que de manera circunstancial se encuentran en la piel, como consecuencia de una contaminación externa o como consecuencia de un desplazamiento a partir de una superficie no cutánea adyacente. El conocimiento de esta circunstancia y de la composición de la microbiota residente, anteriormente comentada, ayudan de manera sustancial a valorar los informes emitidos por parte de los facultativos que procesan muestras cutáneas.

### **Orientación general**

Parece obvio que la base clínica fundamental para orientar el manejo de las infecciones cutáneas es establecer el diagnóstico correcto y la gravedad de las mismas en el contexto del tipo de “paciente” y sus “antecedentes”, tal y como se refirió en el tema inicial.

De manera global se pueden establecer tres grupos de cuadros:

- Infecciones primarias, localizadas de forma inicial en la piel, que a su vez pueden ser superficiales y profundas.
- Infecciones secundarias, que ocurren sobre una lesión previa de la piel
- Infecciones sistémicas con un componente cutáneo.

Es importante reseñar que cualquier orientación que se establezca desde este contexto no superará ni excluirá la consulta reglada y sistematizada, preferentemente con un especialista en dermatología. Nuestro objetivo es establecer una clasificación asequible y en este contexto apuntar la etiología potencial de los cuadros, para acabar sugiriendo unas orientaciones terapéuticas en el contexto de un uso racional. La actitud más juiciosa es establecer una Valoración Clínica juiciosa de acuerdo con lo ya avanzado y evitar la administración ciega de medicación tópica o sistémica.

De manera obligada repasaremos algunas nociones de semiología cutánea útiles para el abordaje conceptual del tema.

## **Infecciones primarias**

Entre las infecciones cutáneas primarias superficiales se puede asistir a un gran número de modalidades causadas por los cuatro grupos de agentes infecciosos comentados: bacterias, virus, hongos y parásitos.

Las bacterias se implican con frecuencia en la etiología de las siguientes focalidades:

- Piodermitis
- Impétigo
- Erisipela
- Síndrome de la piel escaldada
- Abscesos subcutáneos
- Forúnculos
- Acné
- Celulitis superficial

Las infecciones víricas se manifiestan con erupciones y presencia de vesículas cutáneas. Las características clínicas son a menudo sutiles y presentaremos un esquema lógico para la evaluación inicial de estos cuadros, entre los que incluimos:

- Infecciones por Virus del Herpes Simplex
- Infecciones por virus Varicela-Zoster
- Cuadros exantemáticos, que oscilan desde los convencionales de la infancia a la primoinfección por VIH (objeto de comentario en el tercer apartado de “Infecciones sistémicas”)

Las infecciones fúngicas se presentan con una gran variedad de cuadros clínicos, que en esencia pueden compartir semiología y sintomatología con lo reflejado para los de etiología bacteriana. Algunos cuadros presentan entidad propia:

- Tiñas
- Onicomycosis
- Eccema marginado
- Herpes circinado
- Pitiriasis versicolor

Las infecciones parasitarias constituyen un capítulo específico y abarcan desde aquellas ocasionadas por manifestaciones de cuadros focales (leishmaniasis cutáneas) o sistémicos hasta focalidades específicas en parasitosis importadas (filarias) o bien las propias de nuestro medio, fundamentalmente pediculosis en sus diversas variantes y sarna.

Las infecciones cutáneas primarias profundas más frecuentes son las que aparecen en los contextos siguientes:

- Mionecrosis (gangrena gaseosa)
- Celulitis necrotizante
- Fascitis necrotizante
  - Gangrena estreptocócica
  - Gangrena de Fournier

### **Infecciones secundarias**

Las infecciones secundarias, que asientan sobre una lesión previa pueden documentarse en:

- Heridas quirúrgicas o traumáticas
- Ulceras por presión
- Mordeduras de animales
- Otras situaciones crónicas

Los cuadros se detallarán asociados a su etiología particular predominante y en el contexto de una orientación terapéutica racional

### **Infecciones sistémicas**

Conceptualmente se puede establecer la existencia de infecciones sistémicas con un componente cutáneo. La lista excede nuestro propósito pero sirva como ilustración el hecho de que en su etiología se implican también todos los grupos de agentes:

- Bacterias convencionales: infecciones sistémicas por *Neisseria meningitidis* o *S aureus*. Patología ocasionada por *Rickettias*, *Borrelia*, *Ehrlichia*.

- Micobacterias: tuberculosis o lepra.
- Virus: Herpesvirus, Virus de la Inmunodeficiencia Humana, Virus exantemáticos (Sarampión, Rubeola, Parvovirus B-19)
- Hongos: candidiasis sistémica, cryptococosis, micosis importadas.
- Parásitos

### **Bases para la orientación diagnóstica y terapéutica**

El acrónimo de la palabra “PASEO” nos refleja la sistemática a seguir, con las particularidades inherentes a la focalidad cutánea y de tejidos blandos.

Particular interés reviste el documentar antecedentes epidemiológicos relativos al hábitat, ocupación, existencia de periodos de hospitalización o intervenciones previas. La utilización crónica de antimicrobianos, corticoides o productos tópicos debe ser cuidadosamente documentada.

Todo ello nos conduce a la elaboración de una actitud terapéutica que puede requerir toma previa de muestras para análisis microbiológico o la adopción de una terapia específica cuyas bases conceptuales se discutirán de forma interactiva y cuya instauración debe considera al menos la existencia de “escalones” terapéuticos basados en:

- tipo de infección
- agente potencialmente implicado
- antecedentes de infecciones
- uso previo de antimicrobianos
- gravedad del cuadro

De manera esquemática en la Tabla 1 se exponen diversos protocolos convencionales vigentes para el tratamiento de las infecciones cutáneas primarias tanto superficiales como profundas

**Tabla 1. Diversos protocolos convencionales vigentes para el tratamiento de las infecciones cutáneas primarias tanto superficiales como profundas**

<b>Infección</b>	<b>Tratamiento</b>
– Piodermitis <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leves o localizadas</li> <li>• Moderadas</li> <li>• Recidivantes</li> <li>• Graves</li> </ul>	Mupirocina tópica Clindamicina Clindamicina + ofloxacino Cefazolina o cefuroxima
– Intértrigo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leve</li> <li>• Moderado</li> <li>• En inmunodeprimidos</li> </ul>	Nistatina o miconazol tópicos Ketoconazol Fluconazol
– Mionecrosis	Bencilpenicilina
– Celulitis/fascitis necrotizante	Clindamicina + cefalosporina 3 <sup>a</sup> g
– Gangrena estreptocócica/polimicrobiana	Clindamicina + piperacilina-tazobactam

## **Tema 12. INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. MENINGITIS AGUDAS**

### **Introducción**

Las infecciones del SNC comprenden una serie de entidades clínicas cuyas potenciales focalidades infecciosas del SNC se reflejan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Potenciales infecciones del SNC**

- 
- Meningitis
  - Encefalitis
  - Mielitis
  - Neuritis
  - Infecciones por priones
  - Absceso encefálico
  - Empiema subdural
  - Absceso epidural
  - Flebitis supurada
- 

Las meningitis agudas son los cuadros clínicos de mayor importancia por la prevalencia e incidencia que suponen a nivel mundial y a ellas vamos a dedicar de manera monográfica este capítulo. La meningitis aguda se define clínicamente como un síndrome caracterizado por la instauración de síndromes meníngeos en el curso de algunas horas hasta varios días.

### **Etiología y epidemiología**

La etiología de las meningitis agudas puede ser muy variable, y aunque a continuación se describe en función del tipo de agente causal, en la Tabla 2 se recogen de manera estructurada los principales microorganismos implicados.

**Tabla 2. Agentes causales de la meningitis infecciosa aguda**

<b>BACTERIAS</b>	
<i>H. influenzae</i>	<i>P. aeruginosa</i>
<i>N. meningitidis</i>	<i>M. tuberculosis</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Nocardia</i> spp
<i>L. monocytogenes</i>	<i>T. pallidum</i>
<i>P. acnes</i>	<i>B. burgdorferi</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Leptospira</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Rickettsia conorii</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Rickettsia prowazekii</i>
<i>E. coli</i>	<i>Rickettsia rickettsii</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Rickettsia typhi</i>
<i>Salmonella</i> spp	<i>Ehrlichia</i> spp
<b>VIRUS</b>	
Enterovirus	Herpesvirus
Arbovirus	Adenovirus
Virus de la parotiditis	
<b>HONGOS</b>	
<i>Candida</i>	<i>Cryptococcus</i>
Otros	
<b>PARASITOS</b>	
<i>Naegleria fowleri</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Acanthamoeba</i>	<i>Angiostrongylus cantonensis</i>

### Meningitis bacteriana

Los tres patógenos que con más frecuencia causan meningitis bacteriana son *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. Estos tres patógenos son responsables de alrededor del 80% de las meningitis bacterianas documentadas. La Tabla 3 resume las principales bacterias implicadas en las meningitis agudas así como los factores predisponentes.

**Tabla 3. Patógenos bacterianos y factores predisponentes en pacientes con meningitis**

<b>Edad</b>	<b>Patógenos bacterianos comunes</b>
– 0 a 4 semanas	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i> spp y <i>Salmonella</i> .
– 5 a 12 semanas	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
– 3 meses a 18 años	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
– 18 a 50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. Meningitidis</i>
– >50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , bacilos gramnegativos aerobios

<b>Factor predisponente</b>	
– Estado inmunitario comprometido	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , bacilos gramnegativos aerobios (incluida <i>P. aeruginosa</i> )
– Fractura de la base del cráneo	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , estreptococo beta-hemolítico del grupo A
– Traumatismo craneal /postneurocirugía	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , bacilos gramnegativos aerobios (incluida <i>P. aeruginosa</i> )
– Derivación del LCR	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , bacilos gramnegativos aerobios (incluida <i>P. aeruginosa</i> ), <i>P. acnes</i>

*Haemophilus influenzae* es el principal agente causal de meningitis en lactantes y niños menores de seis años. En los adultos este patógeno se asocia a infecciones meníngeas cuando existe un proceso infeccioso subyacente (otitis, sinusitis, o epiglotitis) o una enfermedad de base (alcoholismo, diabetes mellitus, esplenomegalia o estados asplénicos).

Las infecciones en niños o adultos jóvenes suelen deberse a *Neisseria meningitidis*. Los casos de meningitis por este agente se presentan en forma de brotes o epidemias. Las personas con deficiencias en los componentes terminales del complemento son más susceptibles a sufrir infecciones por este microorganismo.

La meningitis por *S. pneumoniae* se documenta fundamentalmente en el adulto y frecuentemente en pacientes con otros focos infecciosos contiguos o alejados, tales como otitis, sinusitis, neumonía, endocarditis. Es el agente etiológico que con más frecuencia causa meningitis en los pacientes que han sufrido fractura en la base del cráneo con pérdida de LCR.

*Listeria monocytogenes* causa meningitis en neonatos, ancianos, inmunodeprimidos, alcohólicos y pacientes con enfermedades de base como diabetes, nefropatía crónica y colagenopatias. Las tasas de colonización asintomática genital en las mujeres son bajas; en caso de colonización, durante el embarazo la infección puede ser transmitida al neonato ocasionando dos cuadros diferentes: una infección fetal intrauterina denominada granulomatosis infantiséptica, o una meningitis, de mejor pronóstico (infección adquirida durante el parto). Los brotes por *L. monocytogenes* se han asociado con el consumo de alimento contaminados entre los que destacan los lácteos.

Las infecciones meníngeas de transmisión materna más frecuentes se producen por *Streptococcus agalactiae*. La colonización materna por este microorganismo es muy común y se relaciona con un mayor riesgo de infección en neonatos, por lo que se aconseja la realización de cultivos vaginales y rectales durante el embarazo con el fin de controlarla e implantar tratamientos destinados a la erradicación de la infección. Esta bacteria puede también dar lugar a infecciones meníngeas en adultos mayores de 60 años en los que se documenta alcoholismo, enfermedad maligna, insuficiencia hepática, diabetes mellitus u otras enfermedades de base crónicas.

#### *Meningitis por espiroquetas*

La infección temprana por *Treponema pallidum* y *Borrelia burgdorferi* puede comprometer el SNC. La neurosífilis puede dividirse en cuatro cuadros similares clínicamente y superponibles en el tiempo denominados meningitis sífilítica, sífilis meningovascular, neurosífilis parenquimatosa y neurosífilis por gomas.

#### Meningitis viral

Las meningitis víricas se engloban dentro de las denominadas meningitis asépticas, caracterizadas por la presencia de pleocitosis con predominio de linfocitos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y tinciones negativas del mismo.

Dentro de esta entidad y globalmente considerada los Enterovirus son los agentes más prevalentes. Los neonatos y los niños pequeños, así como en sujetos inmunodeprimidos son la población más susceptible y las infecciones meníngeas por Enterovirus se asocian estacionalmente con el verano y el otoño.

Los virus de la familia Herpesviridae pueden dar lugar a infecciones de la meninges, y entre ellos relacionados con estos cuadros clínicos se incluyen virus Herpes Simplex, Virus Varicela Zoster, Virus de Epstein Barr, Virus Herpes Humano 6 y 7. Los Virus Herpes Simplex son los herpesvirus más frecuentemente implicados y de ellos el tipo 2 se asocia a meningitis en pacientes en los que generalmente se documenta infección primaria genital.

En los neonatos y lactantes resulta fundamental diferenciar entre la meningitis herpética, cuadro autolimitado, y la encefalitis por herpes simple, cuadro de extremada gravedad.

La infección por el VIH se relaciona con cuadros de meningitis aguda en los estadios tempranos de la misma. Se calcula que entre un 5 y un 10% de estos pacientes sufren una infección meníngea al inicio de la infección.

#### Meningitis fúngicas y parasitarias

En el contexto epidemiológico y clínico de inmunodepresión es importante conocer que tanto determinados hongos (*Candida* y *Cryptococcus* entre los unicelulares y otros hongos pluricelulares) y algunos parásitos (tanto protozoos como helmintos) pueden ocasionar meningitis.

#### **Clínica**

Las meningitis bacterianas agudas se manifiestan en el 80% de los casos con fiebre y signos de irritación meníngea. En muchos casos los pacientes presentan fotofobia, cefalea, náuseas y vómitos. El meningismo puede ser sutil, pronunciado o acompañarse de los signos de Kerning y/o Brudzinksi. La sospecha clínica de meningitis aguda puede resultar difícil ya que en algunos casos no se observa meningismo o los pacientes se encuentran en coma profundo. El diagnóstico de meningitis debe incluirse en todos los pacientes que se encuentren febriles y muestren alteraciones neurológicas, como disminución del nivel de conciencia, convulsiones o meningismo dudoso, especialmente en aquellos en individuos en las edades extremas de la vida y en condiciones de inmunodepresión.

Las manifestaciones clínicas de las meningitis por Enterovirus varían en función de la edad y el estado inmune del paciente. En los neonatos la fiebre es un hallazgo frecuente

habitualmente acompañado de anorexia, vómitos y síntomas respiratorios superiores. Los signos focales de alteración neurológica son raros, aunque el estado mental puede estar alterado. Los síntomas a partir de las dos semanas de edad se instauran de forma súbita y generalmente se acompañan de fiebre que puede ser bifásica, coincidiendo al comienzo con signos inespecíficos y reapareciendo posteriormente acompañada de signos meníngeos. En estos pacientes se observa con frecuencia rigidez de nuca, fotofobia, náuseas, vómitos y faringitis u otros síntomas respiratorios.

### **Diagnóstico**

El examen microscópico del líquido cefalorraquídeo es muy orientativo tanto en las meningitis bacterianas como en las víricas. La presencia y número de los leucocitos presentes en el LCR, así como el reconocimiento de estos como linfocitos o neutrófilos permite sospechar de la naturaleza vírica o bacteriana de la infección. Determinadas pruebas bioquímicas, como la glucorraquia, proteinorraquia, la presencia de lactato, etc, tienen utilidad debido por una parte a la rapidez con la que estos resultados pueden obtenerse y por otra a la orientación diagnóstica que proporcionan. En el caso de las meningitis bacterianas la visualización de los microorganismos en tinciones (Gram o azul de metileno fundamentalmente) puede facilitar el enfoque terapéutico en las primeras horas tras la aparición de los síntomas. La rentabilidad de las tinciones de Gram variará en función del patógeno de que se trate.

La identificación de los agentes virales en el LCR requiere el aislamiento de los mismos por cultivo (enterovirus, herpesvirus), la detección de material genético por PCR (enterovirus, herpesvirus) o la realización de pruebas serológicas en sangre y LCR (ELISA y Western blot). En el caso de las meningitis por enterovirus la rentabilidad del diagnóstico se incrementa con la remisión al laboratorio de muestras de frotis faríngeo y escobillonado rectal para el aislamiento de los mismos.

El diagnóstico de las meningitis bacterianas exige el cultivo del sedimento en medios selectivos. Existen pruebas de diagnóstico rápido (aglutinación con látex) desarrolladas para un gran número de patógenos habituales, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S.aureus*, etc. Una alternativa al cultivo tradicional es la utilización de técnicas de PCR, que hasta el momento no se encuentran disponibles en la rutina de los laboratorios.

Las meningitis causadas por *T. pallidum* y *B. burgdorferi* habitualmente se diagnostican mediante pruebas serológicas en muestras de LCR y de suero extraídas en el mismo momento, ya que *T. pallidum* no se ha conseguido cultivar en medios artificiales y el crecimiento de *B. burgdorferi* requiere medios especiales y es lento y poco rentable. La interpretación de los resultados de la serología es complicada y existen falsos negativos asociados a estas pruebas cuando se utiliza en LCR, que no excluyen el diagnóstico.

## **Tratamiento**

### Meningitis bacteriana

El tratamiento de las meningitis agudas en las cuales las tinciones del LCR resultan negativas se realiza en base a los potenciales patógenos implicados en función de la edad y el estado inmunitario del paciente. En niños prematuros y de edad inferior a un mes se implican potencialmente en orden decreciente de frecuencia *S. agalactiae*, *E. coli*, *L. monocytogenes* y otros cocos grampositivos y bacilos gramnegativos. El tratamiento empírico se lleva a cabo con ampicilina más cefotaxima o ampicilina más gentamicina y debe modificarse cuando se conozcan los resultados del laboratorio de Microbiología.

Las meningitis bacterianas en niños de edades que oscilan entre el primer y el tercer mes de vida se deben a infecciones producidas por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* o *H. influenzae*. El tratamiento indicado en estos casos es ampicilina más cefotaxima o ceftriaxona o como alternativa vancomicina más cualquiera de las dos cefalosporinas.

*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* son los principales agentes implicados en las meningitis agudas de pacientes de edad entre tres meses y 50 años sin compromiso inmunológico. Estas infecciones se tratan con regímenes que incluyen vancomicina y una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) o meropenem, en los pacientes que no presentan hipersensibilidad a los  $\beta$ -lactámicos. En casos de hipersensibilidad se recurrirá a tratamientos con cloranfenicol y vancomicina.

El último grupo de edad lo constituyen los pacientes mayores de 50 años y junto a éstos se incluye a aquellos pacientes que muestran dependencia alcohólica u otras enfermedades de base debilitantes. Las infecciones en estos pacientes son originadas por *S. pneumoniae*, *L. monocytogenes* y bacilos gramnegativos. El tratamiento se realiza con ampicilina, ceftriaxona o meropenem.

Los pacientes de cualquier rango etario que presenten inmunosupresión por cualquier causa se encuentran en riesgo de sufrir infecciones por *L. monocytogenes* u otros bacilos gramnegativos. En estos casos el tratamiento de elección es ampicilina más ceftazidima, o alternativamente en los casos de alergia a los  $\beta$ -lactámicos cotrimoxazol más vancomicina.

Las meningitis agudas bacterianas en las que se realizan tinciones del LCR y se visualizan microorganismos deben tratarse en función de este hallazgo. La presencia de diplococos grampositivos en la tinción de Gram orienta hacia *S. pneumoniae* como agente causal. El tratamiento se realiza con la combinación de vancomicina y una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima). En los pacientes alérgicos se recurrirá al tratamiento con vancomicina y rifampicina.

La visualización de diplococos gramnegativos en la tinción informa de la presencia de *N. meningitidis* y el tratamiento se lleva a cabo con cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima).

*L. monocytogenes* es un bacilo o cocobacilo grampositivo cuyo tratamiento en el caso de implicación meníngea se realiza con ampicilina y gentamicina.

El hallazgo de bacilos gramnegativos es menos específico y la etiología de estas infecciones podría deberse a *H. influenzae*, *P. aeruginosa* o enterobacterias. Como tratamiento de elección se utiliza la terapia compuesta por ceftazidima y gentamicina, pero como tratamiento alternativo pueden utilizarse meropenem, aztreonam o ciprofloxacino.

La duración de los tratamientos varía en función del agente causal. De modo general la duración de los mismo será de 10 días en el caso de los tres patógenos más habituales (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*) y se prolongará a dos semanas en el caso de bacilos gramnegativos.

El efecto beneficioso de la dexametasona sólo se ha documentado en niños con meningitis por *H. influenzae*. Sin embargo es altamente probable que también se manifieste en la meningitis del adulto producida por otras bacterias, especialmente si existe edema cerebral o hipertensión craneal. Un curso breve de corticoesteroides no modifica el pronóstico de las infecciones víricas. Los corticoides pueden disminuir a la permeabilidad de las meninges a los

antibióticos; el efecto es significativo con la vancomicina pero también puede ser crítico con otros antibióticos especialmente si la concentración mínima inhibitoria de los mismos es alta.

### Meningitis vírica

La categorización de una meningitis aguda como aséptica en función del examen microscópico del LCR nos orienta hacia una posible etiología viral del cuadro. El tratamiento de estas infecciones es fundamentalmente sintomático, a excepción de las infecciones por Virus Herpes Simplex en las cuales se realiza tratamiento específico con aciclovir durante 14 días.

### **VACUNAS**

Un apartado adicional destacable y de interés para el farmacéutico es conocer la disponibilidad de vacunas dirigidas frente a los patógenos bacterianos más frecuentemente implicados: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, aunque conviene recordar que actualmente no existe vacuna frente al serotipo B de *N. meningitidis* que es el más frecuente en nuestro entorno.

## CASO PARA INTERCONSULTA I

### Mujer de 23 años con fiebre de pocos días de duración

La paciente refiere que la fiebre comenzó días antes, sin escalofríos previos y sólo acompañada de cefalea. La presencia de la fiebre ha sido diaria, con oscilaciones a lo largo del día, aunque con picos vespertinos. La temperatura ha oscilado entre 38 y 40°C.

Durante el episodio ha recibido tratamiento antitérmico con paracetamol, y desde el segundo día de fiebre eritromicina que se sustituyó por ciprofloxacino el día antes de la consulta, ante la persistencia del cuadro febril.

Proponemos un modelo interactivo de cuestiones y potenciales respuestas. De acuerdo con lo referido:

1. ¿Qué otros datos le pueden interesar para conocer la posible etiología de la fiebre?

Anote aquí sus sugerencias

.....  
.....

La paciente es dependienta en una tienda de minerales, no ha realizado viajes al extranjero ni ha salido al campo, no tiene contacto con animales, en su entorno no hay nadie con procesos febriles y no ha utilizado nunca drogas.

El único antecedente patológico es una amigdalectomía en la infancia y no tiene antecedentes familiares de interés.

La exploración física pone de manifiesto: temperatura de 37,7° C. TA 120/80 mmHg. Pulso rítmico a 88 latidos/minuto. Buen estado general. Ausencia de signos meníngeos. Ausencia de lesiones cutáneas y de adenopatías. Faringe normal. Murmullo vesicular simétrico, ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos sobreañadidos. Abdomen blando sin visceromegalias. Puño percusión lumbar bilateral negativa.

2. Hasta aquí, ¿cuáles son los diagnósticos a tener en consideración y qué datos de la anamnesis y de la exploración física permiten apoyarlos o excluirlos?

Diagnósticos

Datos

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

3. ¿Qué exploraciones complementarias de urgencia cree Vd. que serían más útiles para aproximarse al diagnóstico?

.....  
.....

Las pruebas solicitadas ponen de manifiesto:

Hemograma: Hemoglobina 12,9 g/l, Hematocrito 36,8%, VCM 83,4 plaquetas 144.000/ mm<sup>3</sup>, leucocitos 6.150/mm<sup>3</sup>, Fórmula leucocitaria: B28, S50, L18, M3, E1; VSG 11 mm/1h.

Sedimento urinario: leucocitos 3,5 x campo, hematíes 0.

RX de tórax: sin alteraciones valorables.

4. Después de estas exploraciones, ¿qué diagnósticos eliminaría?

.....  
.....

5. ¿Qué otras exploraciones aconsejaría solicitar?

.....

Los resultados de las pruebas son: GOT de 165UI/l. GPT 120UI/l GGT 43UI/l, LDH 1770 UI/l, fosfatasas alcalinas 248 UI/l, bilirrubina de 8  $\mu$ mol, CPK de 305UI/L.

El proteinograma electroforético pone de manifiesto unas proteínas totales, albúmina y globulinas normales.

6. A la vista de estos resultados ¿añadiría alguna otra enfermedad infecciosa a la lista de diagnóstico diferencial?

.....

7. ¿Solicitaría algún examen microbiológico o serológico?

.....  
.....

Se decidió el ingreso de la paciente que permaneció febril durante 2 días, después de los cuales la fiebre remitió bajo tratamiento antitérmico.

Los hemocultivos realizados en el momento de ingreso son negativos al 5º día de hospitalización, por lo que se decide retirar el tratamiento antitérmico y practicar nuevos hemocultivos.

De los resultados de las determinaciones serológicas se puede comentar lo siguiente:

Rosa de Bengala: resultado negativo.

Es una prueba de muy fácil realización y de gran rentabilidad para el diagnóstico de la brucelosis. El hecho de que sea negativa permite excluirla.

IgM antiHBc: resultado negativo.

Lo que permite excluir la infección reciente por virus de la hepatitis B, incluso en la denominada fase ventana de la seroconversión.

IgM antiHVA: resultado negativo.

Permite excluir la infección reciente por virus de la hepatitis A.

Paul Bunnell e IgM antiCMV: ambas negativas.

Hacen improbable el diagnóstico de infección por virus Epstein-Barr o por CMV. La exclusión definitiva necesita que la IgM frente al antígeno del cápside del virus Epstein-Barr (IgM antiVCA) sea negativa y que al cabo de 3 semanas, la IgM antiCMV también sea negativa.

Serología de la fiebre Q: también negativa.

Igualmente la exclusión definitiva de este diagnóstico necesita que no haya seroconversión.

Serología de *Salmonella*: no se realiza

Ello es debido a que apenas tiene utilidad en el diagnóstico de la infección reciente por *Salmonella*. En los pacientes no tratados sólo un 50% cuadruplican el título de aglutininas frente al antígeno o durante la infección. La vacunación produce un cambio muy significativo de dicho título y otras enfermedades infecciosas pueden producir elevaciones no significativas de dicho título.

Cualquier cambio del título frente al antígeno H no tiene valor alguno.

Llegados a este punto, es necesario incluir otras enfermedades en el diagnóstico diferencial ya que las enfermedades infecciosas no son las únicas capaces de cursar con fiebre.

8. ¿En qué tres grandes grupos de enfermedades piensa?

.....  
.....  
.....

Dos días después de practicados los segundos hemocultivos, éstos fueron positivos para *Salmonella typhi*.

Finalmente...

9. ¿A qué cree que se puede deber que los primeros hemocultivos fueran negativos?

.....

## **CASO PARA INTERCONSULTA II**

### **Varón en la cuarta década de la vida con un cuadro febril, astenia, anorexia y sudoración profusa**

En este caso se presenta a un varón de 34 años de edad, granjero en una explotación ganadera de la comarca de Tierra de Sanabria (Zamora) quien, estando previamente sano, inicia un cuadro febril acompañado de astenia, anorexia y sudoración profusa.

A los tres días del inicio, la fiebre se hizo continua, alta (39 ó 40°C), y se añadió una cefalea importante. El paciente acude a su médico de cabecera, quien le recomienda reposo en cama y antipiréticos a la espera de que se resuelva el cuadro o aparezca algún síntoma localizador. Al 7º día de enfermedad, el paciente llamó al médico comunicándole la persistencia del cuadro.

El paciente continuaba febril, con fiebre remitente a los analgésicos, los escalofríos eran ocasionales, la astenia se había acentuado y se había instaurado una anorexia pertinaz, acompañada de estreñimiento y mialgias. Además, desde hacía 24 horas, presentaba dolor progresivo en la zona lumbar baja con irradiación hacia el muslo izquierdo que remedaba una ciática. Por otra parte, el enfermo negaba náuseas, vómitos, fotofobia, tos, manchas en la piel o sintomatología urinaria. Parecía haber perdido unos dos kilos de peso desde el inicio del cuadro. Entre los antecedentes personales destacaban diagnóstico compatible con fiebre reumática en la infancia, amigdalectomía a los doce años de edad y apendicectomía a los catorce años. Entre sus hábitos refirió que no era fumador que era un bebedor social los fines de semana, con vino durante las comidas.

Con esta información, el médico se dirigió a su domicilio para visitarle. En la exploración física observó a un paciente joven, postrado en cama, sudoroso, con mirada brillante, temperatura de 38°C y TA de 110/70 mmHg y FC 92 latidos/minuto. La piel tenía un aspecto formal, no exhibía signos meníngeos, y la exploración otorrinolaringoscópica y ocular eran normales. Se palpaban discretas adenomegalias cervicales anteriores, algo más prominentes en el lado derecho.

El tórax era normal a la auscultación y a la percusión. La auscultación cardíaca puso de manifiesto una taquicardia de 92 latidos/minuto, regular, con un soplo mesosistólico II/VI, de eyección en punta, irradiado a foco aórtico. El abdomen era blando y no doloroso. Se palpaba

con facilidad una discreta esplenomegalia y también el hígado en inspiración profunda, bajo reborde costal derecho. El paciente se daba la vuelta con dificultad, apoyándose en sus extremidades en el momento de mostrar la zona lumbar al médico. La percusión de las vértebras lumbares fue negativa. Existía un dudoso signo de Lasègue izquierdo. El resto de la exploración física fue negativo.

1. El diagnóstico diferencial que debe realizar el médico incluye las siguientes enfermedades. Señale los datos a favor y en contra que la historia y la exploración física ponen de manifiesto:

Enfermedad	Datos a favor o en contra
Fiebre tifoidea	.....
Endocarditis bacteriana	.....
Brucelosis	.....
Sepsis estafilocócica	.....
Enfermedad de Hodgkin	.....

El paciente vive en una zona rural donde la fiebre tifoidea es siempre una posibilidad a considerar. Además, el comienzo relativamente solapado, la cefalea, una fiebre progresiva en meseta y el estreñimiento, así como una epistaxis, sugieren claramente esta posibilidad. La presencia de hepatoesplenomegalia también sugiere dicho diagnóstico.

Por otra parte, no queda clara la focalidad lumbar con irradiación ciática, la sudoración tan llamativa aun sin tomar analgésicos y, en principio, el soplo cardíaco tampoco "encaja". De todas formas, aún a costa de ser muy exigentes, cabría plantearse una fiebre tifoidea con siembra vertebral y quizás, hasta afectación valvular o tal vez, incluso mejor, que el soplo antecediase a la enfermedad actual y fuese el residuo de su antigua fiebre reumática en la

infancia. Convendrá, pues, no rechazar la fiebre tifoidea por completo y tenerla en cuenta a la hora de proseguir el estudio.

El paciente tiene un síndrome febril con escalofríos ocasionales, así como el cortejo sintomático que con frecuencia acompaña las sepsis bacterianas: astenia, anorexia, sudoración, inicio de pérdida de peso. Tiene un soplo y posible localización séptica o por reacción inmune; su lumbalgia y quizás hasta la propia cefalea son síntomas relacionados.

2. Sin embargo, ¿qué dato va claramente en contra de endocarditis?

.....  
.....

Así pues, tampoco podemos rechazar rotundamente la endocarditis y también hemos de tenerla presente en el inmediato proceder diagnóstico.

El paciente es granjero en un área donde sigue habiendo brucelosis. El inicio y la sintomatología general son compatibles con la fiebre de Malta. De hecho, la curva febril que se describe con sudoración profusa, algias y estreñimiento son signos compatibles por completo con esta entidad. La focalidad lumbar puede corresponder, sin lugar a dudas, a una verdadera espondilitis.

En principio, no nos "encaja" el soplo cardíaco por las consideraciones realizadas en el apartado anterior, aunque se puede explicar fácilmente su presencia al aducir la existencia de una valvulopatía previa no diagnosticada. En suma, pues, es un diagnóstico a tener muy en cuenta y con el que se explica de forma satisfactoria casi todo el cuadro, así como el resto de los hallazgos de la exploración física sobre todo la esplenomegalia y la discreta hepatomegalia, y la semiología lumbar. La linfadenopatía descrita también es compatible con este diagnóstico.

Para considerar una sepsis estafilocócica tendría que ser un caso particular de endocarditis (soplo, esplenomegalia, espondilitis metastática). Sin embargo, el paciente no inicia el cuadro con la agudeza clásica para este patógeno. No existen fiebre intermitente, grandes escalofríos, soplo de insuficiencia ni deterioro progresivo. Aún así, algunas endocarditis estafilocócicas se caracterizan por su aparente benignidad clínica o menor agresividad durante las primeras semanas. En cualquier caso, los medios diagnósticos que pondremos en marcha para diagnosticar o descartar las restantes infecciones generales, nos aclararán definitivamente este punto. Es bien sabido que el síndrome febril puede ser la forma

de presentación de un linfoma, en especial de la enfermedad de Hodgkin. Las adenopatías, la hepatoesplenomegalia, la sudoración profusa y el síndrome tóxico acompañante evocan sin duda esta posibilidad. La epistaxis podría deberse a una trombocitopenia por este proceso. Mucho más difícil resulta, sin embargo, explicar la focalidad lumbar en este contexto, lo que disminuye en alto grado esta posibilidad diagnóstica. También aquí, el soplo cardíaco debemos imputarlo a una cardiopatía preexistente.

3. Con estas consideraciones *in mente*, indique qué otros datos le gustaría conocer ahora con un interrogatorio dirigido acerca del paciente, que nos acerquen más al diagnóstico.

.....  
 .....

El paciente niega categóricamente la ingesta de agua no controlada; de hecho tiene un suministro fijo de agua mineral embotellada. Curiosamente, aunque tiene cabras y ovejas en la granja, el paciente insiste así mismo en que no ha ingerido leche ni queso proveniente de las mismas desde hace años, puesto que le causaban digestiones pesadas. Finalmente niega heridas recientes o infección cutánea. Nadie en su entorno inmediato ha padecido una enfermedad febril prolongada.

4. Conviene, llegado a este punto, que aclare bien sus conceptos de epidemiología, específicamente de la transmisión de determinadas enfermedades infecciosas:

Enfermedad	Microorganismo implicado	Transmisión
Fiebre tifoidea	.....	.....
Brucelosis	.....	.....

Tras su visita, el médico recomienda la realización de una analítica general, una radiografía de tórax y un examen de orina.

Los resultados los obtenidos son los siguientes: Hb 11,9 g/l, Hto 33%, leucocitos 5.100/mm<sup>3</sup> (B2, S51, L40, M4, E3). Las plaquetas son de 195.000/mm<sup>3</sup> y la VSG es de 48

mm/lh. La urea, la creatinina, los iones y la glucemia son normales. La GOT es de 49 UI/l, la GPT de 42 UI/l, las fosfatasa alcalinas, la GGT y bilirrubina son normales.

El sedimento urinario muestra 2 hematíes por campo.

RX de tórax: campos pulmonares normales, silueta cardíaca en el límite de la normalidad en cuanto a tamaño.

5. Con estos datos analíticos, además de los epidemiológicos que el paciente refiere una vez se le ha reinterrogado, ponga de nuevo en perspectiva el mejor diagnóstico diferencial. Es decir, examine los pros y contras de cada uno de estos procesos a la luz de los nuevos datos.

Específicamente, comente el valor de la leucopenia para distinguir un proceso de otro, el valor de una linfocitosis, el valor de la eosinofilia, el de los datos obtenidos a partir de la anamnesis (residencia, ocupación, etcétera).

Fiebre tifoidea

.....

Brucelosis

.....

En el caso de la endocarditis bacteriana, nos gustaría comprobar unos polimorfonucleares aumentados, quizás una anemia más franca y una VSG -si cabe- mucho más acelerada. El sedimento urinario podría no ser normal y en la radiografía de tórax, los datos favorables a este diagnóstico serían una cardiomegalia, o en cualquier caso signos más claros de cardiopatía. El caso de la sepsis estafilocócica, aunque no siempre es la regla, observaríamos leucocitosis con desviación a la izquierda, y un mayor incremento de la VSG.

En el caso de la enfermedad de Hodgkin, poco se puede añadir porque todos los datos mostrados son anodinos y poco indicadores. De hecho, si ha de hacer una elección, van en contra de este diagnóstico.

Ha llegado el momento de elegir un diagnóstico de presunción y, en cualquier caso, pedir de forma ajustada las pruebas de diagnóstico microbiológico que crea pertinentes.

Elija de entre las siguientes las que crea que son imperativas:

Hemocultivos

Coprocultivo

Urocultivo

Serologías:

- reacción de Vidal
- seroaglutinación a *Brucella* (o su equivalente, Rosa de Bengala)

Parece claro que el paciente tiene un proceso infeccioso bacteriano, probablemente transmisible y, por tanto, debemos centrar nuestra discusión entre fiebre tifoidea y brucelosis, aunque no se puedan descartar de forma rotunda los otros dos (endocarditis bacteriana, sepsis estafilocócica). En cualquier caso, la realización de hemocultivos seriados en un número entre 2 y 3 en las primeras 24 horas, el coprocultivo en busca de *Salmonella* fundamentalmente, y el urocultivo nos parecen obligados. Además, dado el cuadro clínico evocador de brucelosis –y en menor grado– de los otros procesos infecciosos, parece pertinente ordenar la práctica inmediata de un Rosa de Bengala, que es una prueba basada en la seroaglutinación, que nos puede ofrecer un diagnóstico rápido de brucelosis. La práctica de la reacción de Vidal, clásica en el diagnóstico de la fiebre tifoidea, ha perdido en la actualidad casi todo su interés y hoy en día no se le confiere apenas valor diagnóstico, dada su inespecificidad y baja sensibilidad.

El paciente tiene un Rosa de Bengala intensamente positivo y padece, sin duda, una brucelosis. Además, 6 días después, en uno de los hemocultivos se aísla *Brucella melitensis*. El coprocultivo fue negativo al igual que el urocultivo. La seroaglutinación rutinaria, realizada en el centro donde le paciente fue enviado para tratamiento y un mejor diagnóstico del proceso lumbar, fue positiva a título 1:240. La reacción de Vidal fue débilmente positiva al antígeno flagelar.

7. A la luz de la confirmación del diagnóstico, reflexione sobre las posibilidades de afectación lumbar o en cualquier caso osteomuscular en el curso de la brucelosis.

8. ¿Qué tratamiento iniciaría para la brucelosis?

.....

Tal como indicábamos, debe averiguar cuál es el estado de la afectación lumbar de esta paciente. Cuando no hay evidencia mediante técnicas de imagen de afectación vertebral, y el dolor desaparece a los pocos días, probablemente, el paciente no tiene espondilitis verdaderas.

Si se documenta la presencia de espondilitis, sin duda, nos veremos forzados a alargar el tratamiento, a la par que las medidas obligadas de reposo y descanso de este segmento de la columna lumbar.

Recuerde que: La tetraciclina debe administrarse durante un tiempo prolongado, idealmente se administrará doxiciclina, 100 mg/12 horas por vía oral, en el adulto, durante unas 6 semanas. En la asociación con aminoglicósidos, entre los que elegimos en principio la estreptomina, esta se administrará durante un máximo de 2 semanas. Con respecto a la rifampicina, se aconseja durante varias semanas, idealmente hasta 6. En caso de riesgo de toxicidad (por ejemplo, paciente con insuficiencia renal con más posibilidades de oto y nefrotoxicidad) se elegirá tetraciclina + rifampicina.

Recuerde que:

La brucelosis sigue siendo endémica en muchas áreas de nuestro país.

La vía de contagio más frecuente es la ingesta de productos infectados, como leche y derivados, pero no es la única. En algunos pacientes el comienzo de la brucelosis es relativamente agudo y puede confundirse con otros procesos tales como fiebre tifoidea, mononucleosis infecciosa, psitacosis, etcétera.

Clásicamente, la sintomatología focal se produce en el curso de la brucelosis tardíamente, tras un período inicial febril de uno o dos ciclos sin localización.

Nuestro caso clínico de ejemplo indica que esto sin duda no siempre es así y que los signos de afectación focal pueden estar presentes desde el inicio.

La serología es un medio de diagnóstico poderosísimo, de una gran sensibilidad y especificidad, en el que se basa el diagnóstico de la mayoría de casos de brucelosis aguda, como la seroaglutinación o, la forma más sencilla de hacerlo, la prueba del Rosa de Bengala. La tetraciclina todavía es fundamental en cualquier asociación antimicrobiana a la hora de tratar adecuadamente una brucelosis.

### **CASO PARA INTERCONSULTA III**

#### **Varón de dos años y medio con dolor de garganta y fiebre**

En el presente caso se sitúa Vd teóricamente ante un niño de dos años y medio a quien su padre le requiere opinión porque comenzó hace cuatro días con un cuadro de fiebre de hasta 39°C y decaimiento general. Además le duele la garganta, no come bien y presenta síntomas compatibles con cefalea y mialgias.

No tiene antecedentes de interés. Acude a la guardería desde hace un año. Tiene dos hermanos mayores en edad escolar, uno de los cuales presentó una clínica similar hace una semana.

En el examen físico se observa una faringe edematosa, enrojecida y con exudado amigdalino. El resto del examen es normal. El niño mantiene buen estado general y no da impresión de gravedad.

1. Ante este caso Vd pensaría que se encuentra ante un paciente con alguna de estas entidades, indique la más probable:

Catarro común

Epiglotitis aguda

Sinusitis aguda

Faringoamigdalitis aguda

No existen datos de patología en la mucosa nasal ni conjuntival ni otros trastornos de la vía aérea superior que apunten a un catarro común.

El diagnóstico de sinusitis aguda se establece por el antecedente de dolor facial, obstrucción nasal, rinorrea purulenta y sensibilidad dolorosa sobre el seno afectado. En los niños la sintomatología es inespecífica y debe sospecharse cuando un catarro de vías aéreas superiores se prolonga más de 10 días.

Nada de esto parece presente en el enfermo que nos ocupa.

Se debe tener siempre presente la posibilidad de una epiglotitis, ya que puede comenzar con odinofagia y evoluciona en horas a una obstrucción de la vía aérea. El buen estado general de este niño, la velocidad de evolución (cuatro días) y la inspección de la epiglotis (que era normal) excluyen este cuadro.

2. ¿Cuál le parece la actitud más adecuada frente a este niño?

Anote su preferencia entre las siguientes opciones.

Le aconseja tratamiento con antibióticos y no intenta averiguar la causa

Decide averiguar el agente etiológico de la faringitis, sin administrar antibióticos

No aconseja tratamiento ni estudio, esperando su evolución

Decide investigar la etiología, pero aconseja iniciar tratamiento antibiótico.

3. Sólo con un carácter recordatorio escriba, por favor los grandes grupos de microorganismos capaces de causar una infección en general.

.....  
.....  
.....  
.....

4. Ponga un asterisco al lado de aquellos entre los que crea que pueden estar los agentes causales del cuadro de nuestro pequeño paciente.

Parece evidente que bacterias o virus son los grupos de microorganismos más probablemente responsables de este cuadro.

5. ¿Por qué razón piensa Vd que es importante diferenciar las faringitis víricas de las bacterianas?

.....

El cuadro clínico de las faringitis virales y bacterianas puede ser, y de hecho es, indistinguible en la mayoría de los casos, y teóricamente podemos separarlos. Llegado este punto convendría reflexionar sobre alguna escala “al uso” para establecer una orientación

6. ¿Por cuál de las dos optaría usted?

Bacteriana .....

Viral .....

En este caso se trata un niño menor de tres años, edad en la cual la faringitis vírica es más frecuente.

La infección por rinovirus es más prevalente a finales de primavera y la producida por coronavirus en invierno. Cuando se trata de un adenovirus los síntomas pueden ser más importantes y en un tercio de los casos existir conjuntivitis. La faringitis herpética no se presenta aislada y suele estar integrada un cuadro de estomatitis generalizada. Merece mención especial el virus de Epstein-Barr, causante de la mononucleosis infecciosa. Si bien en el niño mayor o en el adulto la mononucleosis suele tener algunos rasgos diferenciales, en el niño menor de cinco años puede presentarse como una faringoamigdalitis común.

*Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* pueden causar algunos cuadros de faringoamigdalitis.

Sea lo que fuere, todo lo anterior no puede averiguarse “instantáneamente”.

7. Si fuese una faringoamigdalitis bacteriana, ¿en cuál de los siguientes agentes etiológicos pensaría?

Estreptococo betahemolítico del grupo A

Estreptococo betahemolítico del grupo C

*Corynebacterium diphtheriae*

*Corynebacterium haemolyticum*

La gravedad de la enfermedad es variable. Podemos asistir a un cuadro leve, indistinguible de cualquiera de los cuadros virales descritos anteriormente o bien encontramos con un paciente que refiere dolor faríngeo intenso, con disfagia, temperatura de 39-40°C y observar la faringe y las amígdalas cubiertas por un exudado espeso, de aspecto purulento, edema de úvula y adenopatías cervicales.

Es importante recordar que este cuadro puede estar producido por estreptococo beta hemolítico de los grupos C y G, aunque con una frecuencia muy inferior al grupo A.

*Corynebacterium diphtheriae*, produce un cuadro con fiebre, decaimiento y odinofagia con comienzo brusco y se caracteriza por el desarrollo de una membrana típica. La difteria es extraordinariamente rara en nuestro medio debido a la vacunación masiva en la población

infantil ... pero conviene estar alerta en las niños que proceden de otras latitudes sin vacunar correctamente.

*Corynebacterium haemolyticum* produce ocasionalmente una faringitis exudativa en adolescentes y adultos jóvenes. Debe sospecharse cuando se asocia a exantema escarlatiniforme.

8. Con fines puramente recordatorios escriba por un lado las pruebas que idealmente aconsejaría solicitar. Pero subraye sólo aquellas que le parecen útiles, posibles y de buena práctica en este caso.

.....  
.....  
.....

Los cultivos para virus no forman parte de la rutina habitual salvo en circunstancias extraordinarias.

En aproximadamente un 70% de los pacientes con mononucleosis infecciosa hay leucocitos mononucleares, y en el 30% se observan leucocitos atípicos, pero todo está pero definido en los menores de cinco años. El 80% de los niños menores de 4 años presentan una serología de anticuerpos heterófilos negativa. En caso de dudas diagnósticas es necesario investigar la presencia de IgM frente al antígeno del cápside del VEB.

El rendimiento de los anticuerpos antiestreptocócicos es bajo y su interpretación dudosa. Nuestro grupo ha prescindido prácticamente de ellos,

La clave en este caso es confirmar o excluir la presencia de SBGA en faringe o amígdalas. Ello puede hacerse con un sistema de detección antigénica prácticamente instantáneo y/o recurrir al sistema convencional que consiste en el cultivo faríngeo.

9. ¿Cuál de ambas pruebas elegiría?

.....

Conviene que repasemos en qué consiste cada prueba. La detección de antígeno estreptocócico en exudado faríngeo es una técnica rápida, muy útil y fácil. Presenta una sensibilidad del 84-95% y una especificidad del 91-100%.

El cultivo de faringe es el método tradicional para investigar SBGA, podría ofertar un resultado en 24 y mejor 48 horas. La información que aporta puede concretarse así:

- Un cultivo de faringe negativo descarta la necesidad de tratamiento antibacteriano
- Un cultivo positivo no diferencia entre el estado de portador de SBGA e infección producida por él. Durante los meses de invierno los niños de edad escolar son portadores hasta en el 20% de los casos.

Volvamos a nuestro caso.

La prueba de detección antigénica inmediata en nuestro paciente no ha demostrado la presencia de SBGA.

10. ¿Qué decisión tomaría?

Tratarle sólo sintomáticamente.....

Tratarle con antibióticos.....

Imagínese ahora al contrario, que nuestro paciente presentase un test de detección antigénica rápida con SBGA o un aislamiento de dicho microorganismo.

11. ¿Cómo le trataría?

Con antibióticos.....

Sólo sintomáticamente.....

12. Anote a continuación las razones de efectuar un tratamiento antibiótico

.....  
 .....

Muchos autores en diferentes estudios han demostrado que el tratamiento precoz de la faringitis estreptocócica con antibióticos reduce la duración de los síntomas a menos de 24 horas en la mayoría de los casos.

13. ¿Cree necesario el cultivo de faringe intra o postratamiento?

.....

## PREGUNTAS PARA AUTOEVALUACION

1. Indique de entre las siguientes opciones aquella que refleje el perfil más ajustado de los antimicrobianos prescritos en nuestro país en orden decreciente de proporción:
  - a) % penicilinas > % cefalosporinas > % macrólidos > % quinolonas
  - b) % cefalosporinas > % macrólidos > % quinolonas > % penicilinas
  - c) % quinolonas > % penicilinas > % macrólidos > % cefalosporinas
  - d) % macrólidos > % cefalosporinas > % penicilinas > % quinolonas
  - e) % penicilinas > % quinolonas > % macrólidos > % cefalosporinas
  
2. Con respecto a las bases científicas para la prescripción de antibióticos, cuando la “recomendación está sugerida en un evidencia científica basada en ensayos no controlados”, Vd. la catalogará como:
  - a) Evidencia A
  - b) Evidencia B
  - c) Evidencia C
  - d) Evidencia D
  - e) Evidencia E
  
3. Entre las siguientes funciones señale cuál no se corresponde a su juicio, con un adecuado papel del farmacéutico en la mejora de la calidad de los tratamientos antibióticos:
  - a) Dispensación activa de los antibióticos sin receta
  - b) Establecimiento de una comunicación eficaz con el prescriptor
  - c) Información al paciente de la terapéutica que ha de seguir
  - d) Aconsejar al usuario sobre la forma de administrarse la medicación
  - e) Integración creciente en equipos de Atención Primaria
  
4. Las siguientes afirmaciones, excepto una, hacen referencia a las consecuencias negativas que se derivan de la automedicación con antibióticos, señálela:
  - a) Uso en procesos no infecciosos
  - b) Alteración de la ecología bacteriana
  - c) Incremento del almacenamiento en los hogares

- d) Deficiencias en la pauta posológica
  - e) Reducción del coste económico
5. En el enfoque de un paciente con patología potencialmente infecciosa señale de entre las siguientes variables cuál no reviste valor como “dato clave”:
- a) Edad
  - b) Grupo sanguíneo
  - c) Sexo
  - d) Momento de aparición de las manifestaciones
  - e) Focalidad
6. Señale de entre los siguientes macrólidos aquel que en principio puede resultar más eficaz en el tratamiento de una infección por microorganismos grampositivos con resistencia inducible a la eritromicina:
- a) Claritromicina
  - b) Roxitromicina
  - c) Diritromicina
  - d) Azitromicina
  - e) Diacetilmidecamicina
7. Indique de entre las siguientes quinolonas cuál no se incluye entre las denominadas de “segunda generación”:
- a) Ciprofloxacino
  - b) Moxifloxacino
  - c) Ofloxacino
  - d) Norfloxacino
  - e) Pefloxacino
8. Si a Vd. le informan que tras asistir a un paciente de edad media que al cabo de dos semanas de presentar un síndrome febril sin focalidad, ha sido catalogado de padecer “fiebre de origen desconocido”, pensará en que padece como primera posibilidad:
- a) Un linfoma

- b) Una reacción adversa a medicamentos
  - c) Una enfermedad infecciosa
  - d) Una enfermedad autoinmune
  - e) Una fiebre simulada
9. Ante una niña lactante de diez meses, a la que le han diagnosticado una laringotraqueobronquitis Vd. afirmaría que el agente causal implicado con mayor probabilidad es:
- a) *Haemophilus influenzae*
  - b) *Streptococcus pneumoniae*
  - c) *Streptococcus pyogenes*
  - d) Virus parainfluenza
  - e) *Mycoplasma pneumoniae*
10. La elección del tratamiento empírico de un cuadro de otitis media aguda en la infancia debería tomar en consideración que en España el porcentaje de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina se sitúa en torno a:
- a) 5-10%
  - b) 15-20%
  - c) 35-40%
  - d) 55-60%
  - e) 75-80%
11. Elija de entre las siguientes la opción que engloba los antibióticos más útiles para el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica:
- a) Penicilina y eritromicina
  - b) Ampicilina-sulbactam y claritromicina
  - c) Amoxicilina-clavulánico y cefuroxima axetilo
  - d) Piperacilina-tazobactam y meticilina
  - e) Aztreonam y cefotaxima
12. Con respecto a los cuadros de bronquiolitis señale de entre las siguientes la opción errónea:

- a) Se comporta como una infección aguda del tracto respiratorio inferior
- b) Su aparición muestra un patrón estacional
- c) Su incidencia máxima se sitúa entre los 2 y 10 meses de vida
- d) Su principal agente etiológico es *Mycoplasma pneumoniae*
- e) Condiciona una proporción importante de ingresos hospitalarios

13. De los microorganismos que se señalan a continuación, ¿Cuál es a su criterio el principal agente causal de infecciones del tracto urinario en la comunidad?

- a) *Staphylococcus saprophyticus*
- b) *Enterococcus* spp
- c) *Escherichia coli*
- d) *Corynebacterium urealyticum*
- e) *Candida albicans*

14. Acerca de las infecciones del tracto urinario en personas de edad avanzada indique la afirmación falsa:

- a) Su frecuencia es más baja que en etapas anteriores de la vida
- b) En varones son favorecidas por la hipertrofia prostática
- c) En mujeres el defecto del vaciamiento vesical es un factor predisponente
- d) La existencia de cateterización vesical aumenta su prevalencia
- e) La bacteriuria va siempre acompañada de sintomatología clínica

15. Con relación a los posibles hallazgos en el análisis convencional de las heces, todos los microorganismos que a continuación se indican provocan la aparición en las mismas de moco, leucocitos y sangre (característicos de las diarreas invasivas), a excepción de uno, señálelo:

- a) *Shigella boydii*
- b) *Vibrio cholerae*
- c) *Yersinia enterocolitica*
- d) *Campylobacter jejuni*
- e) *Clostridium difficile*

16. La colitis pseudomembranosa asociada al consumo de antibióticos es una entidad clínica producida principalmente por:

- a) *Clostridium perfringens*
- b) *Staphylococcus aureus*
- c) *Bacillus cereus*
- d) *Entamoeba histolytica*
- e) *Clostridium difficile*

17. En un adulto con una gastroenteritis por *Shigella*, usted aconsejaría como tratamiento antimicrobiano de elección un fármaco de uno de los siguientes grupos, indique cuál:

- a) Aminopenicilinas
- b) Cefalosporinas
- c) Macrólidos
- d) Azálidos
- e) Quinolonas

18. Indique, en su opinión, cuál de las siguientes ofertas constituye en nuestro medio el tratamiento de elección ante un cuadro de uretritis gonocócica no complicada:

- a) Ceftriaxona
- b) Doxiciclina
- c) Azitromicina
- d) Metronidazol
- e) Norfloxacin

19. Si a Vd. le piden consejo para interpretar los hallazgos microbiológicos obtenidos tras el cultivo de un exudado de una lesión epidérmica, excluiría, con mayor probabilidad, como integrante de la microbiota residente a:

- a) *Staphylococcus epidermidis*
- b) *Proteus mirabilis*
- c) *Mycobacterium leprae*
- d) *Corynebacterium* spp
- e) *Candida albicans*

20. Son factores que contribuyen a elaborar escalones terapéuticos de las infecciones cutáneas todos los que a continuación se enumeran a excepción de:

- a) Tipo de infección
- b) Agente potencialmente implicado
- c) Uso previo de antimicrobianos
- d) Antecedentes obstétricos
- e) Gravedad del cuadro

## **BIBLIOGRAFIA GENERAL RECOMENDADA**

1. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JB, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna (Vol I y II), 14ª ed. McGraw-Hill-Interamericana de España. Madrid. 1998.
2. García Rodríguez JA, Picazo JJ, eds. Microbiología Médica. 1. Microbiología Médica General. Mosby-Doyma Libros S.A. Barcelona, 1996.
3. García Rodríguez JA, Picazo JJ, eds. Microbiología Médica. 2. Microbiología Clínica. Mosby-Doyma Libros S.A. Barcelona, 1996.
4. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, eds. Guía de Terapéutica Antimicrobiana "Sanford". Versión Española 1999. Ediciones Díaz de Santos S.A. Madrid. 2000.
5. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas & Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica, 4ª ed. en español (Vol I y II). Editora Médica Panamericana. Buenos Aires, 1997.
6. Perea Pérez EJ. Enfermedades Infecciosas. Ediciones Doyma S.A. Barcelona. 1992.
7. Pumarola A, Rodríguez Torres A, Piédrola Angulo G, García Rodríguez JA. Microbiología y Parasitología Médica, 2ª ed. Salvat Editores. Barcelona. 1987.
8. Rozman C, ed. Farreras-Rozman. Medicina Interna. 14ª ed (Vol II). Ediciones Harcourt SA. Madrid. 2000.