



Tratamiento empírico en infecciones por bacilos Gram negativos

N. Carrasco-Antón^{a,*}, M. García-Coca^b y J. Esteban^b

Servicios de ^aUrgencias-Unidad de Bacteriemias y ^bMicrobiología Clínica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España.

Palabras Clave:

- Infección
- Gram negativos

Keywords:

- Infection
- Gram-negative

Resumen

Introducción. Los bacilos Gram negativos (BGN) están presentes en una gran variedad de infecciones. El pronóstico de los enfermos con infección por estos gérmenes depende, en gran medida, del inicio de un tratamiento antibiótico adecuado.

Tratamiento. El aumento progresivo de resistencias en BGN a nivel mundial, frente a los diferentes antibióticos de los que disponemos para su tratamiento, se ha convertido en objeto de preocupación y en una dificultad añadida para establecer un tratamiento empírico correcto. En este escenario es necesario contar con protocolos dirigidos a la optimización de dichos tratamientos, teniendo en cuenta el foco de infección, el ámbito de adquisición (hospitalaria o comunidad) y las resistencias locales de estas bacterias en cada centro.

Abstract

Empirical treatment of gram-negative bacilli infections

Introduction. Gram-negative bacilli (GNB) are present in a great variety of infections. The prognosis of patients with these infections largely depends on the appropriate initial antibiotic treatment.

Treatment. The gradual increase worldwide in the resistance of GNB to the different antibiotics currently available has become a cause of major concern and an additional difficulty in establishing the appropriate empirical treatment. In this scenario we need the targeted protocols to optimise these treatments, bearing in mind the source of infection, where the infection was acquired (in hospital or the community) and local resistance of these bacteria in each center.

Introducción

Los bacilos Gram negativos (BGN) pueden producir un espectro amplio de infecciones de gravedad variable. En este protocolo se comentarán sus principales características y las infecciones más comunes en las que son prevalentes. Se ha estratificado el tratamiento empírico de cada una de ellas según su gravedad.

El desarrollo de resistencias cada vez más frecuentes en este tipo de bacterias, sobre todo en el ámbito hospitalario, aunque también en la comunidad, dificulta la elección de una antibioterapia empírica adecuada.

Enterobacteriaceas

Los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* son microorganismos ubicuos presentes en agua, suelo, vegetación y flora intestinal de animales y seres humanos. Están implicadas en

*Correspondencia
Correo electrónico: ncarrascoa@fjd.es.

una gran variedad de cuadros clínicos incluyendo, sepsis (30-35%), infecciones urinarias (> 70%) e infecciones intestinales, entre ellas.

Entre los antibióticos más activos frente a las enterobacterias se encuentran los betalactámicos, los cuales inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana. Son activas las aminopenicilinas, cefalosporinas, aztreonam y carbapenémicos, si bien su grado de eficacia es variable.

Otros antibióticos con excelente actividad son los aminoglucósidos, como amikacina o gentamicina, que inhiben la síntesis de proteínas mediante la unión a las subunidades 30S y 50S del ribosoma bacteriano. Las quinolonas actúan a través de la inhibición de la topoisomerasa bacteriana. Otras alternativas frente a enterobacterias son cotrimoxazol, que bloquea la síntesis de ácido fólico; algunas tetraciclinas, como la tigeciclina, que bloquea la síntesis proteica; otros menos usados son colistina, fosfomicina o nitrofurantoína.

Para su elección es necesario tener en cuenta la localización de la infección y datos individuales de cada paciente.

La potencial eficacia de los distintos antibióticos se verá mediatizada por la presencia en las bacterias de diferentes mecanismos de resistencia. En relación con los betalactámicos, algunas enterobacterias expresan betalactamasas cromosómicas (clases A o C), lo que conlleva resistencia intrínseca a algunos de ellos. Algunas enterobacterias poseen una enzima AmpC cromosómica que puede hiperexpresarse de forma inducible (por la presencia de betalactámicos) o de forma constitutiva (por selección de mutantes con alteraciones en genes reguladores). Estas últimas mutantes se pueden seleccionar con el uso de cefalosporinas, por lo que debe evitarse el tratamiento en monoterapia con este grupo de antibióticos. El tratamiento de elección en estas cepas es un carbapenémico, y como alternativa puede utilizarse cefepima, que es estable frente a la hidrólisis por estas betalactamasas. A nivel cromosómico también se pueden encontrar mutaciones en los genes que codifican las topoisomerasas de clase II, dando lugar a resistencia a quinolonas.

A nivel plasmídico, destacan las cepas productoras de betalactamasas de amplio espectro (especialmente en *E. coli* y *K. pneumoniae*), resistentes a aminopenicilinas. De estas enzimas se derivan las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), que son activas frente a penicilinas, cefalosporinas (excluidas las cefamicinas) y monobactámicos. Las cepas productoras de estas enzimas suelen presentar además mecanismos de resistencia frente a otros antibióticos, muchas veces asociados en plásmidos de multiresistencia. Los únicos betalactámicos que mantienen actividad frente a las enterobacterias productoras de estas enzimas son las cefamicinas (cefotaxima), las combinaciones de betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (ácido clavulánico, sulbactam o tazobactam) y los carbapenémicos, siendo estos últimos el tratamiento de elección.

Más recientemente se ha descrito un nuevo tipo de enzimas denominadas carbapenemasas. Las principales incluyen la familia KPC (clase A), las metalobetalactamasas de clase B (NDM, VIM) y OXA-48. Las enterobacterias productoras de carbapenemasas muestran resistencia variable a los carbapenémicos. Suelen además ser resistentes a los demás betalac-

támicos, excepto aztreonam en el caso de las metalobetalactamasas y oximino-cefalosporinas en el caso de OXA-48, en muchas ocasiones por asociación en la misma cepa de una BLEE. La mayoría son multiresistentes. Son normalmente activos los aminoglucósidos, colistina, fosfomicina y tigeciclina, pero el patrón de sensibilidad varía según la especie, la localización y el entorno genético. El tratamiento de estas cepas es muy complejo, y varios estudios describen menor mortalidad si se realiza terapia combinada con dos antimicrobianos, incluyendo carbapenémicos si la CMI (concentración mínima inhibitoria) es baja.

A nivel plasmídico también pueden adquirir plásmidos que codifican mecanismos de resistencia a aminoglucósidos, cotrimoxazol o incluso a quinolonas.

Bacilos Gram negativos no fermentadores

Pseudomonas aeruginosa

El género *Pseudomonas* incluye múltiples especies con amplia distribución en diversos ambientes, en especial los húmedos. La especie más importante en la patología de los seres humanos es *P. aeruginosa* que causa infecciones graves, con una elevada morbimortalidad en pacientes inmunosuprimidos, principalmente en el ámbito hospitalario, en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en unidades de críticos oncohematológicos. Además, es la causa más frecuente de infección respiratoria crónica en pacientes con fibrosis quística. Las infecciones nosocomiales generalmente incluyen neumonía, bacteriemia e infección urinaria. A nivel comunitario se aísla en infección cutánea complicando úlceras por presión o vasculares, en infección osteoarticular, ocular y ótica.

P. aeruginosa es naturalmente resistente a la mayoría de las penicilinas, las cefalosporinas de primera y segunda generación y muchas de las de tercera generación (salvo ceftazidima), las tetraciclinas, cotrimoxazol y rifampicina. Esta resistencia basal se debe a la poca permeabilidad de su membrana externa, a la existencia de varios sistemas de expulsión activa que eliminan los antimicrobianos que alcanzan el interior del microorganismo y a la producción de una betalactamasa cromosómica de tipo AmpC que, como en el caso de algunas enterobacterias, puede inducirse o hiperexpresarse. Algunas cepas producen además otras beta-lactamasas adquiridas, incluyendo las de los grupos PSE, OXA, diversas BLEE o carbapenemasas (en especial las de clase B, como VIM o IMP).

La elevada resistencia de *P. aeruginosa* a los antibióticos facilita su capacidad patogénica. La aparición de cepas multiresistentes se ha vinculado con una mayor frecuencia de bacteriemia secundaria y muerte.

El tratamiento convencional de infecciones por *P. aeruginosa* tradicionalmente suele incluir una combinación de antibióticos, incluyendo con frecuencia un betalactámico (como piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, imipenem o aztreonam) y un aminoglucósido (amikacina, gentamicina o tobramicina).

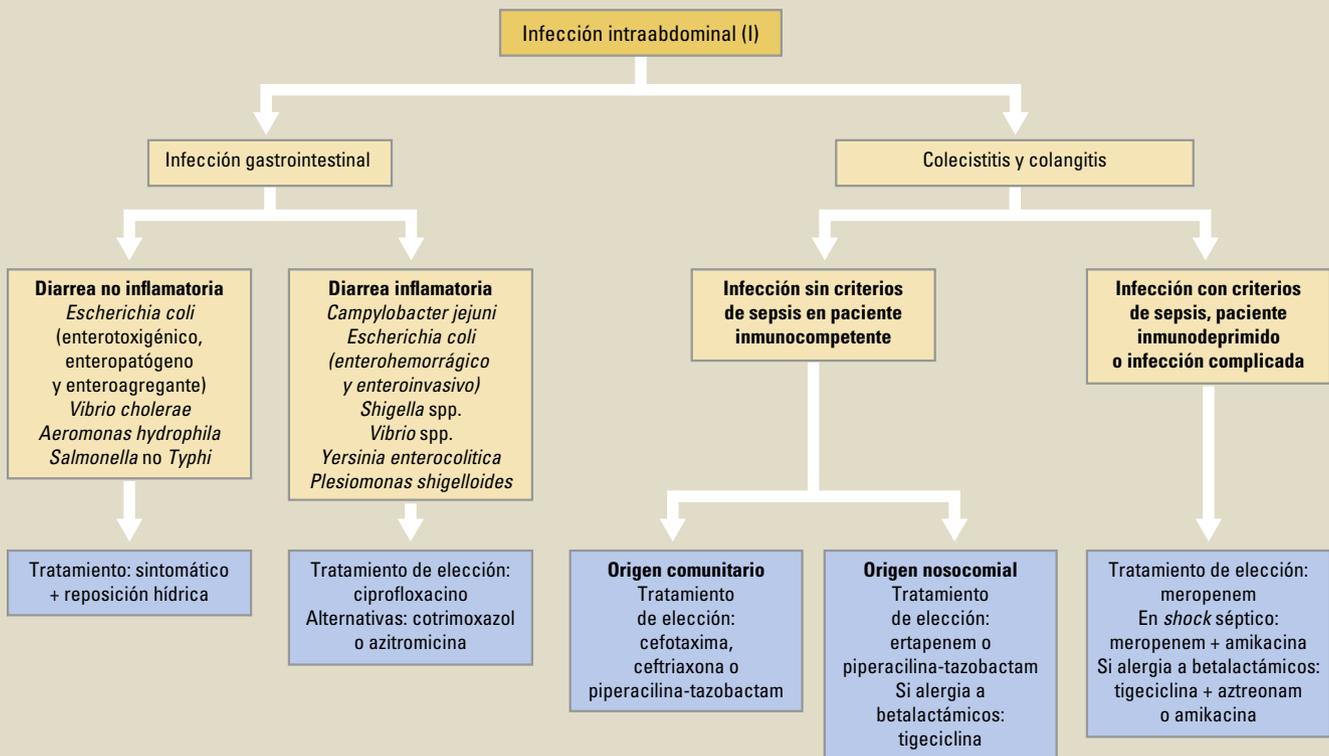


Fig. 1. Algoritmo de infección intraabdominal I.

Acinetobacter baumannii

Es un patógeno nosocomial capaz de desarrollar resistencias a los antimicrobianos con cierta facilidad, por lo que el tratamiento de las infecciones causadas por este agente puede ser difícil.

La multirresistencia a los antimicrobianos de *A. baumannii* es, como en otras bacterias Gram negativas multirresistentes, un proceso multifactorial en el que están implicados la (hiper)producción de una betalactamasa cromosómica de tipo AmpC y de una oxacilinas intrínseca (OXA-51 y enzimas relacionadas), la pérdida de la expresión de algunas porinas y la sobreexpresión de diversos sistemas de expulsión activa. Se considera generalmente que *A. baumannii* es un microorganismo de baja virulencia, salvo en pacientes críticamente enfermos o inmunocomprometidos.

A. baumannii es responsable de brotes nosocomiales, particularmente en pacientes que tienen una enfermedad basal grave. Puede causar multitud de infecciones incluyendo neumonía, bacteriemia, meningitis, infecciones del tracto urinario (ITU), peritonitis e infecciones de piel y tejidos blandos.

Otros bacilos Gram negativos no fermentadores

Se han descrito numerosos BGN no fermentadores causantes de patología en seres humanos, cuyo análisis escapa al objeto de este protocolo. De entre los de mayor relevancia hemos de mencionar *Stenotrophomonas maltophilia*. Se encuentra con mayor frecuencia en las vías respiratorias de pacientes intubados, en infección relacionada con catéteres

TABLA 1
Tratamiento empírico de las infecciones del tracto urinario

Tipo de ITU	Primera elección	Alternativa
Cistitis no complicada	Fosfomicina-trometamol, nitrofurantoina	Fluoroquinolonas, amoxicilina/clavulánico, cefuroxima, cefixima
Pielonefritis aguda sin riesgo de resistencias	Cefalosporinas de 3ª generación	
Pielonefritis aguda con riesgo de resistencias	Carbapenemes (ertapenem)	Piperacilina/tazobactam, otros carbapenemes
Pielonefritis asociada a asistencia sanitaria	Meropenem o imipenem	Piperacilina/tazobactam, ceftolozano/tazobactam
ITU con sepsis grave	Meropenem o imipenem + amikacina	Piperacilina/tazobactam o ceftolozano/tazobactam + amikacina
ITU asociada a sondaje vesical de larga duración	Meropenem o imipenem ± amikacina	Piperacilina/tazobactam o ceftolozano/tazobactam ± amikacina

ITU: infección del tracto urinario.

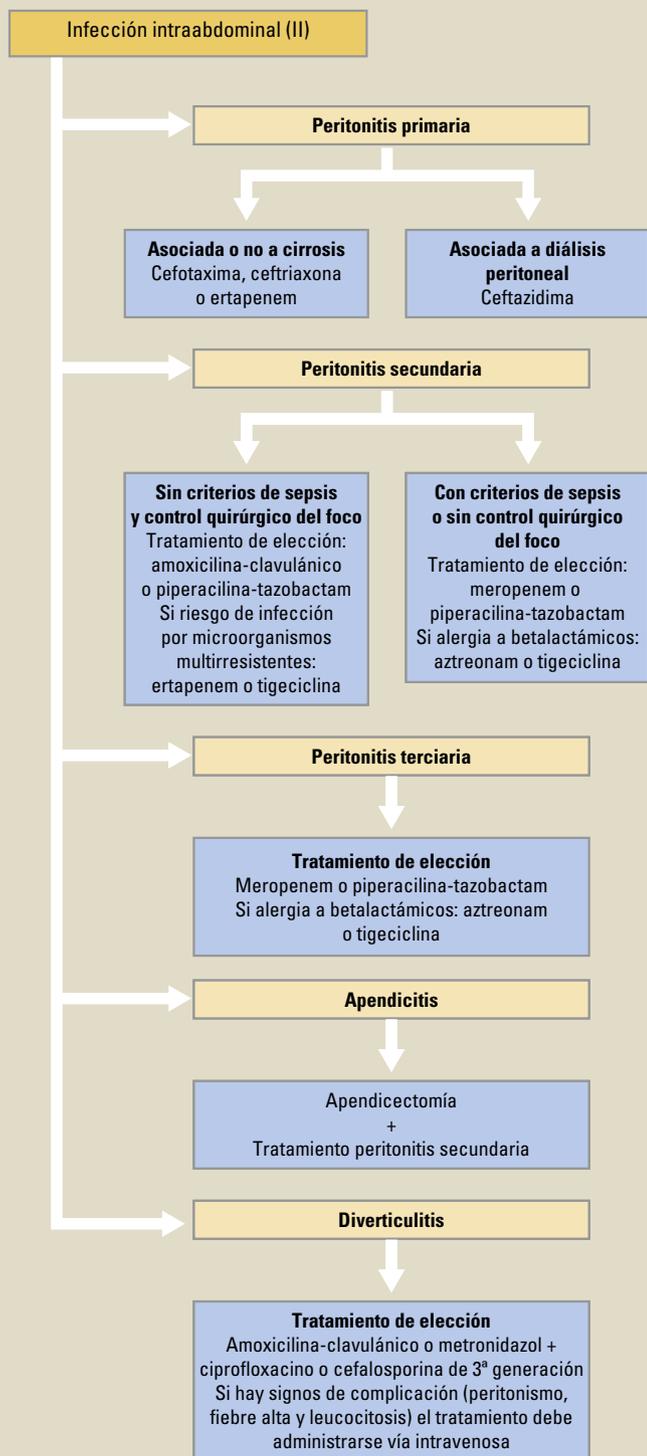


Fig. 2. Algoritmo de infección intraabdominal II.

venosos centrales (con o sin bacteriemia), las cuales son más frecuentes en pacientes inmunosuprimidos con neoplasias. Presenta resistencia intrínseca a la mayor parte de los antibióticos (incluidos los carbapenémicos), lo cual hace difícil su tratamiento. Los antibióticos a los que es más habitualmente sensible (aunque no de manera uniforme) son cotrimoxazol

(que es el tratamiento de elección) y, quizá, algunas quinolonas (levofloxacino, moxifloxacino).

Infección urinaria

Las ITU constituyen una enfermedad común, ocupando el segundo lugar en las infecciones atendidas en los Servicios de Urgencias. Conforman un grupo heterogéneo que varía en función de su gravedad desde la ITU no complicada hasta el *shock* séptico de origen urológico, siendo fundamental la distinción entre ellas para decidir la elección del antimicrobiano inicial. Son el paradigma de infección causada por BGN puesto que suponen más del 80-90% de los casos.

El conocimiento de los patrones locales de resistencias es importante para disminuir la morbimortalidad, así como para reducir el desarrollo de nuevas resistencias. No se recomiendan como tratamiento empírico aquellos antibióticos con una prevalencia de resistencia local mayor del 20% en los cuadros de cistitis y mayor de del 10% en pielonefritis (tabla 1).

Infección intraabdominal

Las infecciones intraabdominales se producen frecuentemente por perforación o inflamación de la pared intestinal, especialmente a partir de la microbiota gastrointestinal. A veces se originan por vía hematógena, inoculación o extensión de procesos por proximidad. Desde un punto de vista clínico se distingue entre no complicadas, en las que el proceso infeccioso se limita al órgano o tejido de origen, y complicadas, cuando la infección se extiende afectando al peritoneo produciendo peritonitis. En el tratamiento hay que tener en cuenta varios factores, como la gravedad del cuadro clínico, su origen comunitario o nosocomial, la posible presencia en el cuadro de BGN no fermentadores y el riesgo de infección por BGN multirresistentes (figs. 1 y 2).

Bacteriemia

La bacteriemia por BGN se asocia típicamente a determinadas puertas de entrada, como catéteres venosos centrales, ITU asociadas o no a sonda vesical, neumonías o infecciones intraabdominales. En pacientes cirróticos no es raro que ocurra sin puerta de entrada evidente (bacteriemia primaria), como también sucede en los pacientes neutropénicos.

La bacteriemia es una expresión sistémica de la infección procedente de los distintos focos mencionados en este protocolo. El tratamiento empírico dependerá del foco sospechado en cada caso (ver algoritmo de cada foco) y de la gravedad del cuadro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

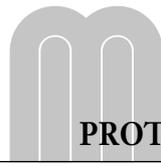
Bibliografía recomendada

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ ●● Cezário R, Duarte De Morais L, Ferreira J, Costa-Pinto R, da Costa Darini A, Gontijo-Filho P. Nosocomial outbreak by imipenem-resistant metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in an adult intensive care unit in a Brazilian teaching hospital. *Enfer Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(5):269-74.
- ✓ ●● de Cueto M, Aliaga L, Alós J, Canut A, Los-Arcos I, Martínez J, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enfer Infecc Microbiol Clin.* 2017;35(5):314-20.
- ✓ Falagas M, Valkimadi P, Huang Y, Matthaiou D, Hsueh P. Therapeutic options for *Stenotrophomonas maltophilia* infections beyond co-trimoxazole: a systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(5):889-94.
- ✓ ● Fariñas MC, Martínez-Martínez L. Multiresistant Gram-negative bacterial infections: *Enterobacteria*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acine-*

tobacter baumannii and other non-fermenting Gram-negative bacilli. *Enfer Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(6):402-9.

- ✓ Chamot E, Boffi El Amari E, Rohner P, Van Delden C. Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(9):2756-64.
- ✓ Hirsch E, Tam V. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(6):1119-1125.
- ✓ Pena C, Suárez C, Gozalo M, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Prospective multicenter study of the impact of carbapenem resistance on mortality in *pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;56(3):1265-72.
- ✓ ● Pena C, Suárez C, Ocampo-Sosa A, Murillas J, Almirante B, Pomar V, et al. Effect of adequate single-drug vs combination antimicrobial therapy on mortality in *pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: a post hoc analysis of a prospective cohort. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):208-16.
- ✓ ● Rodríguez-Baño J, Cisneros J, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enfer Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(5):337.e1-337.e21.
- ✓ ● Vardakas K, Tansarli G, Rafailidis P, Falagas M. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2793-803.



Protocolo terapéutico empírico de las diarreas infecciosas

M. Íñigo Pestaña^a y J.L. del Pozo^{b,*}

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España. ^bÁrea de Enfermedades Infecciosas y del Servicio de Microbiología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Palabras Clave:

- Gastroenteritis infecciosa
- Tratamiento
- Diarreas

Keywords:

- Infectious gastroenteritis
- Treatment
- Diarrhoea

Resumen

Introducción. La gastroenteritis aguda es una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial y mortalidad en países en vías de desarrollo. La presentación del cuadro clínico, según sea una gastroenteritis inflamatoria o no inflamatoria, marcará la actitud diagnóstica y terapéutica.

Tratamiento. La mayoría de las diarreas infecciosas del adulto inmunocompetente son episodios autolimitados que no requieren estudio de laboratorio específico y evolucionan favorablemente con solo un tratamiento sintomático. De modo general, no se recomienda el uso empírico de antibióticos y estos quedan reservados para los casos de diarrea inflamatoria aguda, pacientes menores de 2 años o mayores de 70 años, pacientes inmunodeprimidos y pacientes con patología vascular. En el caso de instaurar tratamiento empírico, este se seleccionará en función del cuadro clínico y la información obtenida en la anamnesis del paciente.

Abstract

Empirical therapeutic protocol for infectious diarrhoea

Introduction. Acute gastroenteritis is a major cause of morbidity worldwide, and of mortality in developing countries. The clinical symptoms, whether the gastroenteritis is inflammatory or non-inflammatory, will determine the diagnostic and therapeutic approach.

Treatment. Most cases of infectious diarrhoea in immunocompetent adults are self-limiting, do not require specific laboratory testing and have a favourable outcome with symptomatic treatment alone. In general, the empirical use of antibiotics is not recommended, reserving them for cases of acute inflammatory diarrhoea, patients aged under 2 or over 70 years, immunosuppressed patients and patients with vascular disease. If empirical treatment is started, it will be selected according to clinical symptoms and information from the patient history.

Introducción

La gastroenteritis infecciosa se define como la inflamación y/o disfunción intestinal producida por un agente infeccioso o sus toxinas. Se caracteriza por un síndrome diarreico que

puede ir acompañado de vómitos y dolor abdominal. El proceso es más frecuente y grave en niños que en adultos sanos. Constituye una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial y de mortalidad en países en vías de desarrollo. En países desarrollados, generalmente es un proceso agudo que cura espontáneamente en pocos días, y la mortalidad se limita casi exclusivamente a pacientes inmunodeprimidos, ancianos y niños¹.

*Correspondencia
Correo electrónico: jdelpozo@unav.es

Clasificación y agentes etiológicos

De modo general, podemos clasificar las gastroenteritis infecciosas en dos formas de presentación que analizamos a continuación².

Gastroenteritis no inflamatoria (diarrea no invasiva)

Tiene un periodo de incubación corto (de pocas horas), y cursa con diarrea líquida con deposiciones abundantes sin sangre, ni leucocitos, ni fiebre ni tenesmo rectal. Se produce por la alteración del equilibrio hidroelectrolítico celular en el intestino delgado proximal por la producción de toxinas por parte de las bacterias, o microorganismos mínimamente invasivos por la invasión de la mucosa superficial, como algunos virus protozoos. Suelen ser autolimitadas y resolverse en pocos días.

Gastroenteritis inflamatoria (diarrea invasiva)

Cursa con deposiciones frecuentes y poco voluminosas, pudiendo contener sangre, moco y leucocitos, y acompañada de fiebre, dolor abdominal tipo cólico y tenesmo. Tiene un periodo de incubación más largo y se produce inflamación de la mucosa del intestino por invasión de la mucosa ileal o colónica, destruyendo el borde en cepillo y las células adyacentes, provocando inflamación local y ulceración.

En la tabla 1 se indican los principales agentes etiológicos de las diarreas infecciosas.

Cuadros clínicos

Según la duración del cuadro y el tipo, la intensidad y la frecuencia de los síntomas, las diarreas infecciosas pueden presentarse con diferentes cuadros clínicos².

TABLA 1
Principales agentes causales de la diarrea infecciosa

Diarrea no inflamatoria	Diarrea inflamatoria
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Bacillus cereus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénico, enteropatógeno y enteroagregante	<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénico, enteropatógeno y enteroagregante
<i>Vibrio cholerae</i>	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Aeromonas hydrophila</i>
<i>Tropheryma whipplei</i>	<i>Tropheryma whipplei</i>
Rotavirus	CMV
Norovirus	VIH
Astrovirus	Adenovirus entéricos (serotipos 40 y 41)
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Sapovirus
<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Enterovirus
<i>Giardia lamblia</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Isospora belli</i>	
<i>Microsporidia</i>	

CMV: citomegalovirus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Gastroenteritis infecciosa aguda

La duración del cuadro clínico es inferior a 14 días. Pueden ser intoxicaciones de origen alimentario como las causadas por *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* o *Clostridium perfringens*, por consumo de alimentos contaminados con las toxinas producidas por estos microorganismos o infecciones invasoras causadas por *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*, entre otros, por ingestión de agua o alimentos contaminados.

Clostridium difficile

Es la causa más frecuente de la diarrea asociada a antibióticos, principalmente clindamicina, penicilinas y cefalosporinas, y a quimioterápicos como 5-fluorouracilo, metotrexato, doxorubicina y ciclofosfamida. El cuadro de diarrea, fiebre, dolor abdominal y leucocitosis comienza aproximadamente una semana después del inicio del tratamiento antibiótico, aunque puede aparecer hasta 3 meses después de retirar el tratamiento antibiótico.

Enteritis infecciosa crónica

La duración del cuadro clínico es superior a 4 semanas. Entre ellas destacan el sobrecrecimiento bacteriano por diferentes causas (hipoclorhidria, alteraciones de la motilidad, etc.) que consiste en un síndrome de malabsorción por una cantidad excesiva de bacterias en el intestino, el esprúe tropical (sobrecrecimiento de coliformes en el intestino delgado en personas que viajan a zonas tropicales), enfermedad de Whipple (infección sistémica causada por *Tropheryma whipplei* que comienza por la invasión del intestino), tuberculosis (por la ingestión de alimentos contaminados, en el contexto de una tuberculosis diseminada o por la ingestión de bacilos en la tuberculosis pulmonar), histoplasmosis (enteritis ulcerativa ileocecal y en el colon por *Histoplasma capsulatum*), infecciones parasitarias (principalmente, *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum*), infecciones bacterianas (que pueden estar causadas por *Plesiomonas shigelloides*, *Aeromonas* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. y *Salmonella* spp.) y amebiasis (por ingestión de agua y verduras contaminadas con quistes de *Entamoeba histolytica*). Suele darse en pacientes con factores de riesgo específicos como viajes, infección por el VIH, consumo previo de antibióticos y consumo de agua potable potencialmente contaminada.

Enteritis en el paciente con infección por el VIH

Los principales agentes etiológicos son bacterias enteropatógenas (*Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. y *C. difficile*), micobacterias (*M. tuberculosis* y *M. avium complex*), protozoos (*Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Isospora belli*, *G. lamblia*), microsporidias (*Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon intestinalis*), virus (citomegalovirus,

virus herpes simple, adenovirus y astrovirus) y enteropatía asociada al sida.

Diagnóstico

Un correcto diagnóstico exige una completa anamnesis que incluya comorbilidades del paciente, viajes recientes, estado y composición de los alimentos consumidos recientemente, consumo de fármacos (especialmente antibióticos), frecuencia y tipo de deposiciones y clínica acompañante. La exploración física se centrará en la valoración del estado general, grado de deshidratación, constantes vitales, presencia de estado séptico, peristaltismo y signos de peritonismo.

Según lo descrito en la anamnesis, se solicitarán pruebas de laboratorio: hemograma (fórmula y recuento leucocitario), bioquímica sanguínea (glucemia, función renal e iones) y gasometría arterial. Para llegar al diagnóstico etiológico será necesario recoger muestras de heces para cultivo bacteriológico, detección de antígenos y observación microscópica, según la epidemiología recogida en la anamnesis del paciente².

Tratamiento empírico de la gastroenteritis infecciosa aguda

En la figura 1 se muestra el algoritmo de tratamiento de las gastroenteritis infecciosas agudas³. La mayoría de los episodios solo requieren tratamiento sintomático, basado en la administración de fármacos antiperistálticos como difenoxilato o loperamida para aliviar el dolor abdominal y disminuir la frecuencia de las deposiciones. Sin embargo, su administración está contraindicada en pacientes que presenten sintomatología de diarrea aguda invasora. En estos pacientes, se recomienda la administración de salicilato de bismuto o racecadotril.

Los probióticos son bacterias beneficiosas que ayudan a mantener o recolonizar el intestino con flora no patógena. Numerosos trabajos describen los beneficios de su uso, ya que disminuyen el crecimiento y la invasión intestinal por bacterias patógenas, mejora la función de barrera intestinal, modula el sistema inmunológico y la percepción del dolor.

En aquellos casos en los que la diarrea se prolongue o el paciente presente enfermedad de base, se recomienda la rehidratación oral con soluciones de cloruro sódico, bicarbonato sódico, cloruro potásico y glucosa.

De modo general, no se recomienda el uso empírico de antibióticos, ya que suele ser un cuadro autolimitado con frecuencia causado por virus. Por tanto, para evitar los efectos adversos de los antibióticos, impedir el desarrollo de resistencias antibióticas, no alterar la flora entérica del paciente y reducir los costes asociados al tratamiento, el uso de antibióticos queda restringido a las siguientes situaciones:

1. Diarrea inflamatoria aguda acompañada de fiebre, deshidratación, afectación del estado general, presencia de sangre en heces o duración de más de 1 semana (shigelosis, cólera, fiebre tifoidea, diarrea del viajero sintomática y diarrea por *Clostridium difficile*).

2. En pacientes menores de 2 años o mayores de 70 años.

3. En pacientes inmunodeprimidos, en tratamiento con corticoides o con enfermedad de base como neoplasias, diabetes mellitus, cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia renal crónica o hemoglobinopatías.

4. En pacientes con patología vascular (aneurisma de la aorta abdominal o prótesis vascular).

En el caso de que se establezca tratamiento antibiótico empírico, los fármacos de elección serán fluorquinolonas o trimetoprim-sulfametoxazol. En la tabla 2 se detallan los tratamientos antibióticos en función del cuadro clínico. Si el paciente está hospitalizado y se sospecha de agente invasor, se puede iniciar tratamiento antibiótico por vía endovenosa con una cefalosporina de tercera generación o una fluorquinolona, con el fin de tratar una bacteriemia por *Salmonella*. En el caso de que el paciente no resuelva el cuadro clínico, será necesario investigar el agente etiológico e instaurar terapias dirigidas frente a las causas detectadas.

En la diarrea asociada a tratamiento antibiótico, la principal recomendación es, si la situación clínica lo permite, sustituir el antibiótico perjudicial por uno que se relacione con menor frecuencia con la infección por *C. difficile*, reponer pérdida de líquidos y electrolitos y evitar fármacos antiperistálticos. Si el cuadro persiste, iniciar tratamiento con metronidazol hasta conocer el resultado de las pruebas de laboratorio⁴.

TABLA 2

Tratamiento antimicrobiano empírico de la gastroenteritis infecciosa aguda

Cuadro clínico	Tratamiento empírico	
	Adultos	Niños
Diarrea inflamatoria	Ciprofloxacino 500 mg/12 h, 3-5 días Alternativas: trimetoprim/sulfametoxazol 160-800 mg/12 h, 5 días Azitromicina 500 mg/día, 3-5 días Rifaximina 400 mg/12 h, 3 días	Trimetoprim/sulfametoxazol 6-10 mg/kg/día en 2 tomas, 1-5 días
Diarrea del viajero	Ciprofloxacino 500 mg/12 h, 3 días o azitromicina 500 mg/día, 3 días	Trimetoprim/sulfametoxazol 6-10 mg/kg/día en 2 tomas, 1-3 días
Diarrea persistente (>15 días)	Metronidazol 500 mg/8 h, 7-10 días	
Diarrea asociada a tratamiento con antibióticos	Retirada antibiótico perjudicial Reponer líquido y electrolitos Metronidazol 500 mg/8 h	

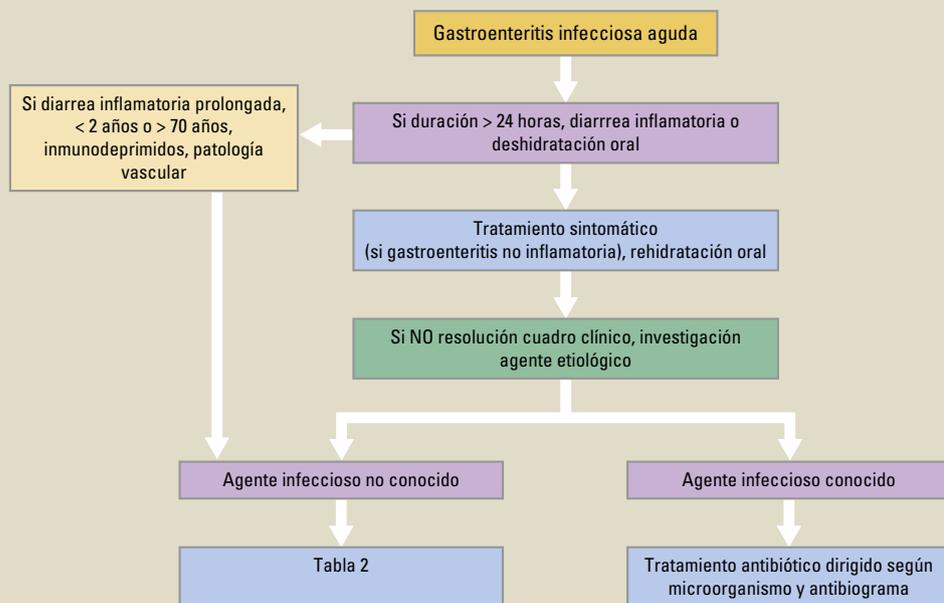


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del paciente con diarrea infecciosa.

Tratamiento de la gastroenteritis infecciosa crónica

El diagnóstico de la gastroenteritis infecciosa crónica exige un adecuado diagnóstico diferencial, ya que otros síndromes no infecciosos como el síndrome del intestino irritable, síndromes de malabsorción o la colitis ulcerosa pueden provocar una clínica similar. Solo se recomienda iniciar terapia antiinfecciosa empírica en aquellos casos en los que el ambiente epidemiológico oriente hacia un diagnóstico claro como, por ejemplo, tras un brote conocido⁵.

Tratamiento de la enteritis infecciosa en el paciente con infección por el VIH

Por norma general, no se recomienda iniciar tratamiento salvo que la historia clínica del paciente sea muy sugestiva de una infección determinada por el contexto epidemiológico. Sin embargo, en los pacientes que presentan clínica de diarrea invasora o cuando la duración del cuadro sea superior a 24 horas, se recomienda iniciar tratamiento empírico con trimetoprim/sulfametoxazol, fluorquinolonas o metronidazol durante 10-14 días. Una vez se haya determinado el agente causal, se iniciará tratamiento antibiótico específico. Las pruebas de laboratorio deben incluir estudios bacteriológico, parasitológico, virológico y micobacterias⁶.

Conflicto de intereses

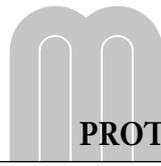
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Guerrant R, Steiner T. En: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 1215-31.
2. Moreno Camacho A, Vila Estapé J. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1363-80.
3. ● Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, treatment, and prevention of acute diarrheal infections in adults. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(5):602-22.
4. ● Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):331-51.
5. ● Schiller LR, Pardi DS, Sellin JH. Chronic diarrhea: Diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(2):182-193.e3.
6. #rev Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(6):587-603.



Protocolo terapéutico empírico de las infecciones bucales y faríngeas

M. Íñigo Pestaña^a y J.L. del Pozo^{b,*}

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España. ^bÁrea de Enfermedades Infecciosas y del Servicio de Microbiología. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

Palabras Clave:

- Infecciones odontogénicas
- Faringoamigdalitis
- Infección
- Antibiótico

Keywords:

- Odontogenic infections
- Pharyngo-tonsillitis
- Infection
- Antibiotic

Resumen

Introducción. La mayoría de las infecciones de la cavidad bucal son odontogénicas, aunque también pueden afectar a las estructuras extradentales (infecciones no odontogénicas). La faringitis es la inflamación y/o la infección de la faringe y/o área periamigdalal.

Tratamiento. Ambas infecciones tienen una prevalencia muy alta en la población, siendo uno de los motivos más frecuentes de consulta y prescripción de antibióticos en las consultas de Atención Primaria. El tratamiento de ambas infecciones suele ser empírico, basado en el diagnóstico clínico y la prevalencia y sensibilidad antibiótica de los microorganismos implicados con más frecuencia.

Abstract

Therapeutic protocol for the empirical treatment of oral and pharyngeal infections

Introduction. Most oral cavity infections are odontogenic, although they can also affect extradental structures (non-odontogenic infections). Pharyngitis is inflammation and/or infection of the pharynx and/or the peri-tonsillar area.

Treatment. Both infections are highly prevalent in the population, and one of the most common reasons for consultation and the prescription of antibiotics in primary care clinics. Both infections are usually treated empirically, based on clinical diagnosis and the prevalence and antibiotic sensitivity of the most commonly implicated microorganisms.

Introducción

Las infecciones de la cavidad oral se clasifican en odontogénicas (si afectan a las estructuras que forman el diente y el periodonto; incluyen caries, pulpitis, abscesos periapicales, gingivitis, periodontitis e infecciones profundas de los espacios fasciales) y no odontogénicas (si afectan a mucosas o estructuras extradentales, como la estomatitis y la parotiditis). La mayoría de las infecciones de la cavidad oral son odontogénicas, habitualmente locales y circunscritas, pero en ocasiones puede propagarse por continuidad y extenderse

a los espacios fasciales en el área orofacial o profundas en la cabeza y el cuello. Más raramente pueden propagarse de forma contigua para causar osteomielitis de la mandíbula o producir enfermedad sistémica vía hematógena¹.

La faringitis es la inflamación y/o la infección de la faringe y/o área periamigdalal. Puede estar afectada tanto la orofaringe como la nasofaringe, adenoides y amígdalas. El término amigdalitis se refiere a la inflamación de las amígdalas y puede utilizarse indistintamente junto con el de faringitis².

Tanto las infecciones odontogénicas como la faringitis aguda tienen una prevalencia muy alta en la población, siendo uno de los motivos más frecuentes de consulta y prescripción de antibióticos en las consultas de Atención Primaria.

*Correspondencia

Correo electrónico: jdelpozo@unav.es

Infecciones odontogénicas

Las infecciones odontogénicas tienen una prevalencia muy alta, destacando la caries (90% de los adultos), gingivitis (50%) y periodontitis (30%)³. Las bacterias que se aíslan en las infecciones odontogénicas suelen ser las mismas que las que componen la microbiota que, en determinadas situaciones como inmunosupresión o lesión de la mucosa oral, actúan como patógenos. En individuos sanos, el 80% de la microbiota está formada por estreptococos (*Streptococcus sanguis*, *S. mutans*, *S. mitis* y *S. salivarius* que colonizan la superficie dental) y anaerobios (*Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* y *Prevotella* que colonizan hendiduras gingivales). Otros microorganismos que colonizan la cavidad oral son *Actinomyces*, *Eubacterium*, *Leptotrichia* y, en menor proporción, *Lactobacillus*, *Moraxella* y *Veillonella*. La proporción de enterobacterias en adultos sanos es baja, pero puede aumentar en pacientes hospitalizados e inmunodeprimidos. Los microorganismos aislados en los diferentes cuadros clínicos suelen ser los mismos pero en diferente proporción, tratándose de infecciones polimicrobianas en la mayoría de los casos⁴.

Tratamiento de la infección odontogénica aguda

El tratamiento de las infecciones odontogénicas incluye diferentes alternativas que con frecuencia se combinan: tratamiento odontológico, quirúrgico, antimicrobiano y sistémico de soporte. Según las características de la infección, se seleccionará una o varias de estas alternativas.

Los objetivos del tratamiento antibiótico son reducir el inóculo bacteriano en el foco infeccioso y detener la propagación local de la infección para prevenir la diseminación hematogena. Es fundamental conocer los microorganismos implicados con más frecuencia en cada cuadro clínico, así como la epidemiología de su sensibilidad antibiótica, ya que el tratamiento generalmente se pauta de manera empírica atendiendo a estos criterios, junto a las características individuales y clínicas del paciente. En la tabla 1 se detallan las opciones terapéuticas en las infecciones odontogénicas.

Presentación clínica y tratamiento de las infecciones no odontogénicas

Las infecciones no odontogénicas de la cavidad oral suelen ser secundarias a una lesión química, térmica o traumática. Las principales son las infecciones de la mucosa oral y las de las glándulas salivales⁵.

Entre las infecciones de la mucosa oral destacan la estomatitis aftosa, la estomatitis gangrenosa y la mucositis en pacientes inmunodeprimidos. La estomatitis aftosa es la causa más frecuente de aftas orales. Puede estar provocada por virus (virus herpes simple y *Coxsackie*), enfermedad de Behçet o agranulocitosis, entre otras. El tratamiento suele ser sintomático,

TABLA 1

Tratamiento antibiótico empírico en las infecciones odontogénicas

Cuadro clínico	Alternativas tratamiento antibiótico
Gingivitis aguda simple	Penicilina G 2-4 MU cada 4-6 h (intravenosa) Penicilina V 500 mg cada 6-8 h + metronidazol 500 mg cada 8 h (vía oral) Amoxicilina-clavulánico 875 mg cada 12 h o 500 mg cada 8 h (vía oral) Ampicilina-sulbactam 1,5-3 g cada 6 h (intravenoso) Clindamicina 450 mg (vía oral) o 600 mg (intravenoso) cada 6-8 h
Gingivitis ulcerativa necrosante ulcerosa o aguda	Metronidazol 500 mg cada 8 h (vía oral o intravenoso) Amoxicilina-clavulánico 875 mg cada 12 h o 500 mg cada 8 h (vía oral) Ampicilina-sulbactam 1,5-3 g cada 6 h (intravenoso) Clindamicina 450 mg (vía oral) o 600 mg intravenoso) cada 6-8 h
Periodontitis	Doxiciclina 200 mg cada 12 h (vía oral o intravenoso) Metronidazol 500 mg cada 8 h (vía oral o intravenoso)
En el paciente inmunodeprimido	Cefotaxima 2 g cada 6 h (intravenoso) Piperacilina-tazobactam 3 g cada 4 h (intravenoso) Imipenem-cilastatina 500 mg cada 6 h (intravenoso) (combinados con un aminoglucósido)

utilizando enjuagues bucales antisépticos y anestésicos locales. En determinados casos, se pueden utilizar corticoides locales o sistémicos. La estomatitis gangrenosa es una infección aguda y fulminante de los tejidos orales y faciales, más frecuente en niños y pacientes malnutridos. Generalmente están causadas por espiroquetas como *Borrelia vincentii* y anaerobios como *Fusobacterium* spp. y *Prevotella* spp. El tratamiento consiste en dosis altas de penicilina intravenosa. La mucositis en pacientes inmunodeprimidos, principalmente pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia o radioterapia y trasplantados de órgano sólido, suele ocurrir por la rotura de la mucosa oral, una infección secundaria bacteriana o la reactivación de una infección vírica latente. Las presentaciones más frecuentes son la candidiasis oral y las infecciones por virus herpes simple, virus de la varicela-zóster y citomegalovirus. Como tratamiento sintomático, se puede comenzar por enjuagues bucales con antisépticos y anestésicos locales. Sin embargo, dada la inespecificidad de la clínica, es fundamental realizar el diagnóstico microbiológico para poder establecer un tratamiento antimicrobiano eficaz.

Entre las infecciones de las glándulas salivales destacan la parotiditis supurada y la parotiditis vírica. La sialolitiasis es una condición relativamente común, típicamente en pacientes ancianos, que consiste en la presencia de piedras o cálculos en las glándulas o conductos salivales que conduce a una obstrucción en los conductos y, secundariamente, a la supuración de la glándula salival. *Staphylococcus aureus* es el principal microorganismo aislado, aunque también se han descrito enterobacterias, anaerobios, estreptococos y *Haemophilus* spp. El tratamiento incluye medidas conservadoras como rehidratación del paciente y calor húmedo en la zona afectada, y antibióticos antiestafilocócicos como cloxacilina y cefalexina. La parotiditis vírica se caracteriza por la rápida tumefacción dolorosa de una o ambas glándulas parótidas tras unos

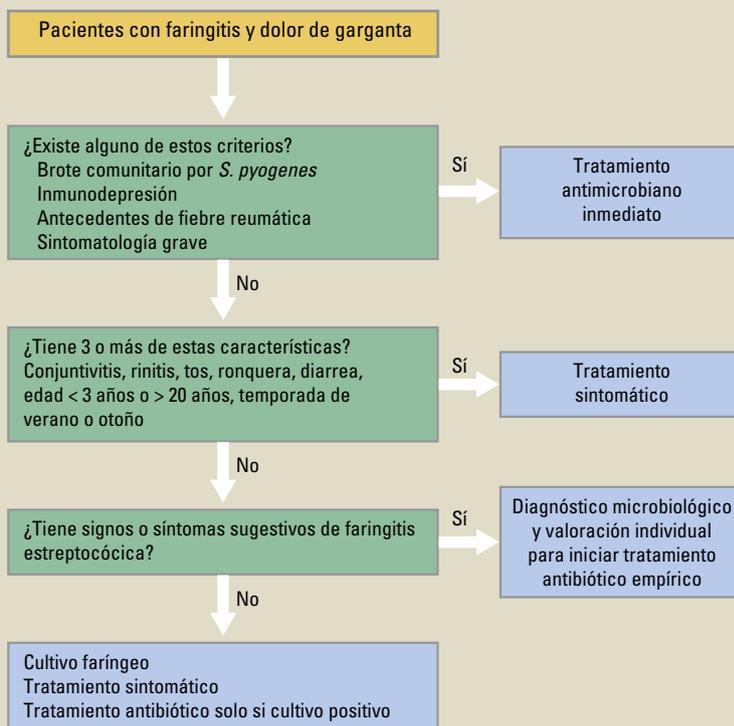


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico y terapéutico en el paciente con faringoamigdalitis aguda.

días de fiebre, dolor de cabeza, mialgia, fatiga, anorexia y dolor preauricular. La principal causa es el virus de la parotiditis, aunque también puede estar causada por enterovirus y virus influenza. Suele resolverse espontáneamente en 5-10 días y únicamente se pauta tratamiento analgésico y antitérmico, junto a una correcta hidratación para prevenir una infección bacteriana secundaria.

Infecciones faríngeas

La faringitis aguda está causada mayoritariamente por virus (aproximadamente el 50% de los casos) y bacterias, entre las que destaca *Streptococcus pyogenes* por la frecuencia (15-20%) y su trascendencia clínica, ya que puede tener graves complicaciones como la fiebre reumática y la glomerulonefritis.

Los principales virus causantes de faringitis aguda son adenovirus, rinovirus y coronavirus, seguidos del virus de Epstein-Barr, virus herpes simple, coxsackievirus, virus influenza A y B y parainfluenza. Como hemos comentado, la principal causa bacteriana de faringitis aguda es el estreptococo del grupo A beta-hemolítico, *S. pyogenes*, junto a los estreptococos de los grupos C y G. Aunque con menos frecuencia, también pueden causar esta infección *Fusobacterium necrophorum*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Treponema pallidum* y *Francisella tularensis*⁶.

Tratamiento empírico de las infecciones faríngeas

Dado que los signos y síntomas de esta infección son inespecíficos, es muy difícil establecer el diagnóstico diferencial de la faringitis estreptocócica del resto de formas de faringitis. Se han definido una serie de puntos para orientar el cuadro como faringoamigdalitis estreptocócica. Son los siguientes: presentación en invierno y primavera; niños de 3-20 años (en niños menores de 3 años, la etiología es casi exclusivamente vírica); comienzo brusco con fiebre, cefalea, dolor de garganta y dolor abdominal; inflamación faringoamigdal, a menudo con exudado; adenitis cervical dolorosa; petequias en amígdalas o paladar; exantema escarlatíniforme y ausencia de rinitis, tos, ronquera y diarrea. Según esto, se determinará si iniciar únicamente tratamiento sintomático o asociar tratamiento antibiótico. En la figura 1 se detalla el algoritmo del enfoque diagnóstico y terapéutico de la faringoamigdalitis aguda⁷.

Si el paciente está inmunodeprimido, tiene antecedentes de fiebre reumática, sintomatología grave o en el contexto epidemiológico de un brote comunitario por *S. pyogenes* se debe iniciar un tratamiento antimicrobiano inmediato. Si no hay síntomas y signos muy específicos, es posible recoger una muestra para proceder a un cultivo faríngeo y no administrar antibióticos hasta conocer el resultado. Es recomendable iniciar el tratamiento sintomático basado en fármacos antiinfla-

matorios y/o analgésicos. En el caso de que se decida iniciar un tratamiento empírico, las recomendaciones son: amoxicilina 500 mg cada 8 horas, 10 días; cefadroxilo 0,5-1 g cada 12 horas, 10 días; clindamicina 300 mg cada 8 horas, 7 días; claritromicina 250-500 mg cada 12 horas o 1 g al día (formulación retardada), 7 días y azitromicina 500 mg al día, 3 días.

La tasa de resistencia de *S. pyogenes* a los macrólidos es superior al 20%, por lo que claritromicina y azitromicina no serán antibióticos de elección cuando se sospeche de faringitis estreptocócica, se reservarán como una alternativa en los pacientes alérgicos a beta-lactámicos o aquellos casos en los que no se sospeche de infección por *A. haemolyticum*, *Mycoplasma* y *Chlamydia*.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. Santín Cerezales M, Prieto Prieto J, Calvo Zamorano A. En: Ausina Ruiz V, Moreno Guillén S, editores. Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1193-6.
2. ● Aristegui J, Rodrigo C, del Castillo E, García Martín F, Moreno Pérez D, Ruíz Contreras J. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editores. Protocolos clínicos Sociedad Española Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Infecciones de la vías respiratorias superiores. Recuperado a partir de: <http://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosclinicos/seimc-procedimientoclinicoiii.pdf>.
3. ● Matesanz P, Figuero E, Giménez MJ, Aguilar L, Llor C, Prieto J, et al. Del conocimiento de la etiología bacteriana al tratamiento y la prevención de las infecciones más prevalentes en la comunidad: las infecciones odontogénicas. *Rev Esp Quimioter.* 2005;18(2):136-45.
4. ● Rodríguez-Alonso E, Rodríguez-Monje MT. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2009;33:67-79.
5. Chow A. En: Mandell GI, Bennett JE, Dolin R, editores. Principles and practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 787-802.
6. Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21(2):449-69.
7. ● Cots JM, Alós JL, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, et al. Recomendaciones para el manejo de la faringoamigdalitis aguda del adulto. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016;34(9):585-94.