

Miguel Ángel Peredo López Velarde
Coordinador del Capítulo APUA-Méjico

Alliance for the Prudent Use
of Antibiotics

Alianza para el Uso Prudente de Antimicrobianos (APUA, por sus siglas en inglés)

A partir de 1981, la APUA (*Alliance for the Prudent Use of Antibiotics*) ha sido una organización líder en la promoción del uso racional de antimicrobianos y en la reducción de la resistencia bacteriana. Mediante campañas de información, fomenta la salud pública con actividades educativas en torno al uso adecuado de los antimicrobianos. Con más de 100 capítulos internacionales, apoya diversas actividades individuales y grupales para controlar y vigilar la resistencia bacteriana, además de facilitar la información internacional sobre éste y otros temas relacionados con las enfermedades infecciosas.

Asimismo, desarrolla actividades y proyectos en colaboración con organizaciones como la Organización Mundial de la Salud, OPS y CDC, diferentes departamentos y organismos públicos de salud, cuyos mensajes llegan a miles de consumidores y a los responsables de las políticas públicas de salud en todo el mundo.

La APUA desarrolla programas educativos, talleres y conferencias acerca del uso racional de antimicrobianos para preservar su eficacia en beneficio de las futuras generaciones. Distribuye un boletín trimestral en más de 100 países sobre estos temas.

Por medio de su página en internet (www.apua.org) y de otros medios, incrementa la audiencia para difundir sus mensajes educativos sobre el uso apropiado de los antimicrobianos.

A partir de este número de la revista *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* se presentará esta sección, en la que se incluirán algunos trabajos publicados en los boletines de la APUA, esperando sean de utilidad a nuestros lectores.

Michael L. Bennish*,
Wasif A. Khan**

"Therapy Guidelines for Enteric Infections—A12-Year Update. APUA"

Lineamientos terapéuticos para infecciones entéricas. Una actualización de 12 años

Fecha de aceptación: octubre 2008

Introducción

La diarrea infecciosa está extendida en los países en desarrollo y es responsable de aproximadamente el 8% de todas las muertes en África y el Sudeste Asiático, sobre todo entre los niños. Algunas variantes se abaten en gran medida por la terapia antimicrobiana, pero los éxitos anteriores alcanzados con la terapia empírica se redujeron de forma notable en los últimos años. Este número resalta los cambios necesarios en el tratamiento de la diarrea a raíz del surgimiento de la resistencia antimicrobiana.

En los 12 años transcurridos desde la revisión anterior del tratamiento de la diarrea en este boletín informativo, las opciones para el tratamiento antimicrobiano

efectivo de la diarrea disminuyeron drásticamente. Los problemas que enfrentamos ahora cuando tratamos a los pacientes con diarrea son emblemáticos de una crisis más general en el uso de los antimicrobianos. Esto abarca la prescripción continua inadecuada que provoca un aumento de la resistencia microbiana y la ausencia de desarrollo y comercialización de nuevos fármacos.

En el caso de la diarrea, el uso continuo y elevado de antimicrobianos —en particular el uso inadecuado—, genera inevitablemente un aumento en el predominio de patógenos entéricos resistentes. Sin importar la condición tratada, todos los antimicrobianos afectan

Tomado de: Bennish ML, Khan WA. "Therapy Guidelines for Enteric Infections—A12-Year Update. APUA" NEWSLETTER 2007; 25(3):1-2.

* Mtubatuba, Sudáfrica, y Escuela de Salud Pública Johns Hopkins Bloomberg, Baltimore, MD

** Centro Internacional para la Investigación sobre la Diarrea, Dhaka, Bangladesh

la flora intestinal. Esto aumenta la probabilidad de selección para patógenos entéricos resistentes que residen en el intestino, o incrementa el predominio de organismos entéricos comensales que contienen elementos de resistencia móviles que pueden transferir resistencia a patógenos entéricos.

La resistencia entre los patógenos entéricos afecta a todas las clases de fármacos antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la diarrea. Al momento de nuestro último reporte APUA, en 1995 (www.tufts.edu/med/apua/Newsletter/13_4a.html), las fluoroquinolonas eran un pilar del tratamiento de las infecciones entéricas. Tenían actividad *in vitro* y además habían mostrado eficacia en estudios clínicos contra los tres patógenos entéricos que con más frecuencia requieren una terapia antimicrobiana: *V. cholerae*, *Salmonella* y *Shigella*. Con ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas se trataron las infecciones entéricas resistentes a los anteriores agentes.

Doce años después, la situación es muy distinta. Mientras que en 1995 la resistencia a las fluoroquinolonas era muy rara, en 2008 la resistencia a estos antibióticos se encuentra más extendida. Esto significa que no puede asumirse que algún medicamento, disponible en la actualidad, sea activo contra un patógeno en particular, y por ello se requiere una supervisión continua para determinar el fármaco adecuado para tratar una infección. Debido a la ausencia de nuevos compuestos por evaluar, se examinaron de nuevo los antiguos, como los macrólidos, en términos de su utilidad en el tratamiento de la diarrea.

El Centro Internacional para la Investigación sobre la Diarrea, Bangladesh (ICDDR,B, por sus siglas en inglés), ganador del premio APUA 2007 al liderazgo, es líder tanto en el combate como en la supervisión de la resistencia en un entorno de bajos recursos. El

ICDDR,B estableció lineamientos clínicos que aseguran que sea la terapia de rehidratación oral la piedra angular del tratamiento de la diarrea, y que los antimicrobianos sólo se utilicen cuando se indique. A excepción de los casos de infecciones graves por *V. cholerae*, la diarrea acuosa no requiere antimicrobianos.

La supervisión de laboratorio necesita acompañarse por una clínica. Los médicos en el ICDDR,B identificaron la falta de eficacia de ciprofloxacina en dosis única para el tratamiento del cólera a pesar de las pruebas de susceptibilidad de difusión por disco *in vitro* que sugirieron que la ciprofloxacina era todavía eficaz. Cuando se realizaron más pruebas por E-test (*ABbiotest*) se encontró que *V. cholerae* tenía niveles de MIC 100 veces mayores que cuando se evaluó por primera vez la ciprofloxacina para el tratamiento del cólera. Aun cuando *V. cholerae* fue todavía susceptible con criterios estándares, la ciprofloxacina no fue clínicamente eficaz, un hecho que sólo los médicos con más experiencia lograron identificar.

Las indicaciones y las recomendaciones para terapia antimicrobiana evolucionaron considerablemente durante los últimos 12 años (cuadros 1 y 2). Se enumeran las opciones para terapia antimicrobiana, pero con la salvedad de que la resistencia a todos los agentes más frecuentes para el tratamiento de la diarrea es predominante, y de que la utilidad de cualquier medicamento depende de la supervisión local de los patrones de resistencia. En los países en desarrollo donde la diarrea aún es endémica y una de las principales causas de mortalidad, no se logra determinar la resistencia con facilidad. Deben aprenderse las lecciones de las prácticas en el ICDDR,B, donde una combinación de supervisión de laboratorio y clínica ayuda a asegurar que se identifique la mejor opción posible de tratamiento.

Fuentes

1. Saha D, Karim MM, Khan WA, et al. "Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults". *N Engl J Med* 2006;354:2452-62.
2. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. « Practice

guidelines for the management of infectious diarrhea». *Clin Infect Dis* 2001;32:331-51.

3. "Drugs for Parasitic Infections". *Medical Letter* 2007: Supl. e1-15 (http://medlet-best.securesites.com/html/handbooks_desc.htm).

Cuadro 1
Indicaciones para terapia antimicrobiana por patógeno

Patógeno	Comentario
Infecciones entéricas bacterianas para las que se suele indicar una terapia antimicrobiana	
<i>Clostridium difficile</i>	La colitis por <i>C. difficile</i> por lo general es provocada por el tratamiento con un agente antimicrobiano. Las cefalosporinas y las fluoroquinolonas están casi siempre implicadas. El manejo de la colitis asociada a antibióticos requiere de la interrupción del agente antimicrobiano que se sospecha inició la colitis por <i>C. difficile</i> , las pruebas para la presencia de la toxina <i>C. difficile</i> y el inicio del tratamiento con vancomicina o metronidazol.
Fiebre tifoidea debida a <i>Salmonella enterica</i> , subesp. <i>enterica</i> , serotipos <i>Typhi</i> o <i>Paratyphi A</i>	El tratamiento eficaz reduce la duración de la enfermedad, el riesgo de complicaciones, como perforación, el riesgo de recaídas y disminuye la probabilidad de una excreción fecal prolongada del organismo.
<i>Salmonella</i> no <i>Typhi</i>	En infecciones simples, la terapia antimicrobiana no está indicada porque no tiene efecto en la enfermedad clínica, además de que prolonga el transporte y excreción del organismo. El tratamiento está indicado para infección invasiva, cuando se mantiene la bacteriemia (múltiples cultivos sanguíneos positivos), en individuos inmunocomprometidos, en personas con hemoglobinopatías y en infantes menores de seis meses.
<i>Shigella</i>	La disentería por lo general se resuelve antes de 48 horas después del inicio de una terapia eficaz. En pacientes sin tratar, en especial los infectados con <i>S. dysenteriae</i> tipo 1, la disentería puede continuar durante siete o más días. La terapia antimicrobiana reduce también la incidencia de mortalidad y las complicaciones sistémicas de las enfermedades más graves, sobre todo en niños en países subdesarrollados. En infecciones leves con <i>S. sonnei</i> , los síntomas pueden aminorar para el momento en que estén disponibles los resultados del cultivo.
Diarrea del viajero	En contraste con los niños y adultos que viven en países desarrollados, donde no se recomienda la terapia empírica para la diarrea acusa (con excepción de cólera, véase más adelante), las personas que viajan de países industrializados a países en desarrollo están en alto riesgo de infección por <i>Escherichia coli</i> enterotoxigena, que responde bien a un número de agentes antimicrobianos.
<i>Vibrio cholerae</i> O1 y O139	La terapia antimicrobiana eficaz reduce a la mitad la duración y volumen de la diarrea grave cuando se administra de las primeras 36 a 48 horas de la aparición de la enfermedad, y es un adyuvante importante al reemplazo de volumen. Desde nuestro último reporte, la resistencia a todas las clases de medicamentos para el tratamiento del cólera se ha vuelto un problema prioritario.
Infecciones parasitarias para las que se suele indicar una terapia antimicrobiana	
<i>Cryptosporidium</i>	En contraste con la imagen gris para el tratamiento de las infecciones bacterianas desde nuestra última revisión para APUA, con la disminución de la utilidad de casi todos los agentes debido a la resistencia antimicrobiana, y con la ausencia de desarrollo y comercialización de nuevos agentes, la perspectiva para el tratamiento de infecciones parasitarias es mucho más optimista. No sólo la resistencia se ha vuelto un problema menor, sino que se han desarrollado y comercializado nuevos agentes para el tratamiento de infecciones parasitarias. El tratamiento de la criptosporidiosis es una de dichas instancias. No había agentes antimicrobianos eficaces en 1995; desde entonces, se ha desarrollado y comercializado la nitazoxanida, que ha demostrado su eficacia en estudios clínicos.
<i>Entamoeba histolytica</i>	La terapia antimicrobiana aún es eficaz en la enfermedad tanto intestinal como extra-intestinal.
<i>Giardia duodenalis</i> (<i>Giardia lamblia</i>)	El nombre cambió pero la enfermedad es la misma, y tanto las terapias antiguas como los agentes más nuevos son eficaces en la reducción del periodo del ciclo de la enfermedad y en la erradicación del patógeno.
Infecciones entéricas bacterianas para las que no suele indicarse la terapia antimicrobiana	
<i>Campylobacter jejuni</i>	El tratamiento con un macrólido (eritromicina) o azálido (azitromicina) muy temprano en el curso de la enfermedad (primeras 48 horas) puede tener un efecto moderado en su evolución. En la práctica, los síntomas clínicos de la infección por <i>Campylobacter</i> rara vez se distinguen lo suficiente para iniciar de inmediato la terapia empírica, y para cuando están disponibles los resultados del cultivo de heces, es poco probable que la terapia antimicrobiana proporcione algún beneficio.
<i>Escherichia coli</i> (incluso <i>E. coli</i> enterohemorrágicas, toxigénicas y patogénicas)	Con excepción de la diarrea del viajero, ya comentada, no existe evidencia de que el tratamiento de cualquiera de estas infecciones proporcione beneficio clínico, en especial en los países en desarrollo. En cambio, hay evidencia de que el tratamiento de la <i>E. coli</i> enterohemorrágica, que ocurre sobre todo en países industrializados, puede aumentar el riesgo de desarrollar un síndrome urémico hemolítico.
<i>Yersinia enterocolitica</i>	No existen estudios controlados que muestren algún beneficio del tratamiento antimicrobiano en casos no complicados o no graves.
Infecciones entéricas virales	
Rotavirus y otros virus entéricos	Que se sepa, no hay agentes antimicrobianos eficaces en el tratamiento de las infecciones entéricas virales.

Cuadro2
Fármacos para el tratamiento de infecciones entéricas que provocan diarrea*

Patógeno	Comentario
Infecciones entéricas bacterianas	
<i>Clostridium difficile</i>	El surgimiento de cepas hipervirulentas de <i>C. difficile</i> , más que la resistencia per se, ha disminuido la eficacia de la terapia antimicrobiana. El metronidazol (500 mg por vía oral cada 8 horas) complementado por vancomicina (500 mg cada 6 horas) durante 10 a 14 días, aún es la terapia recomendada. En pacientes que no responden, las opciones son dosis mayores de cualquiera de estos fármacos, vancomicina intra colon, rifaximina, nitazoxanida y teicoplanina.
Fiebre tifoidea debida a <i>Salmonella enterica</i> , subesp. <i>enterica</i> , serotipos <i>Typhi</i> o <i>Paratyphi A</i>	La resistencia de <i>S. typhi</i> a los antimicrobianos comunes ahora está extendida, incluso (al igual que con <i>Shigella</i> y <i>V. cholerae</i>) la reducción en la susceptibilidad a las fluoroquinolonas. Las opciones para terapia son azitromicina, de 500 mg a 1 g diario durante 5 a 10 días (10 a 20 mg/kg para niños durante 5 a 10 días), fluoroquinolona (ciprofloxacina, 1 g diario durante 5 a 10 días en adultos, 20 mg/kg diario para niños durante 5 a 10 días; la ofloxacina también se utiliza de forma regular) o cefalosporina de tercera generación parenteral, como ceftriaxona (2 g una vez por día durante 10 a 14 días, niños 100 mg/kg una vez por día durante 10 a 14 días).
<i>Salmonella</i> no <i>Typhi</i>	Por lo general, no requiere terapia. Sólo se recomienda tratamiento para infantes de corta edad (\leq 6m) e individuos inmunocomprometidos. La resistencia es común. Los agentes que pueden utilizarse son fluoroquinolona o cefalosporina de tercera generación, como ceftriaxona, durante 5 a 7 días. Puede utilizarse ampicilina y cotrimoxazol si el organismo infeccioso sigue susceptible.
<i>Shigella</i>	Las opciones de tratamiento son las fluoroquinolonas; por lo general se tiene éxito con una dosis única de 1 g de ciprofloxacina, excepto en el tratamiento de una infección por <i>S. dysenteriae</i> tipo 1, que requiere 500 mg cada 12 horas durante 3 días (niños, 15 mg/kg de peso corporal por dosis hasta un máximo de 500 mg cada 12 horas durante 3 días por infección con cualquier especie de <i>Shigella</i>); azitromicina, una dosis única de 500 mg en el día uno, seguida por 250 mg diarios durante cuatro días (niños, 30 mg/kg como dosis única en el primer día seguido por 15 mg/kg como dosis única durante los siguientes cuatro días hasta la dosis máxima adulta); amdinocilina pivoxilo (pivadimocilina), 400 mg cada 6 horas durante 5 días (niños, 20mg/kg cada 6 horas durante 5 días hasta la dosis máxima adulta) o una cefalosporina de tercera generación (2 g de ceftriaxona una vez al día durante cinco días, o 1 00 mg/kg para niños una vez al día durante 5 días). En realidad puede presentarse resistencia a todos estos agentes, por lo que la vigilancia de los patrones de resistencia es esencial en la decisión sobre el fármaco adecuado para la terapia empírica, y se requiere una supervisión estrecha de la respuesta a la terapia. La ampicilina y el cotrimoxazol también son eficaces en el tratamiento de la infección por <i>Shigella</i> , pero la resistencia ahora está difundida, sobre todo en los países en desarrollo.
Diarrea del viajero	Los viajeros hacia países emergentes, quienes presentan diarrea acuosa, son susceptibles de infectarse con <i>Escherichia coli</i> diarréogénica y pueden beneficiarán con la terapia antimicrobiana. Las opciones para la terapia empírica abarcan una dosis única de 1 g de ciprofloxacina, una dosis única de 500 mg de azitromicina, o el agente no absorbible rifaximina, 200 mg, tres veces al día durante tres días. Un agente de antimotilidad como la loperamida ofrece un beneficio sintomático adicional.
<i>Vibrio cholerae</i> O1 y O139	Las opciones para tratar las infecciones graves por <i>V. cholerae</i> O1 y O139 son la ciprofloxacina, 500 mg cada 12 horas durante tres días, o una dosis única de 1 g de ciprofloxacina; una dosis única de 1 g de azitromicina; o una dosis única de 300 mg de doxiciclina. Las dosis pediátricas son de 20 mg/kg de peso corporal para azitromicina o ciprofloxacina; o 12.5 mg/kg de tetraciclina cada 6 horas durante tres días, sin que la dosis total para niños exceda la dosis máxima para adultos. Se ha reportado resistencia a los tres agentes mencionados, y los umbrales convencionales para determinar la susceptibilidad antimicrobiana no son siempre predictivos de respuesta clínica, en especial para las fluoroquinolonas. Se requiere vigilancia tanto microbiológica como clínica para determinar el medicamento para la terapia empírica. La ampicilina y el cotrimoxazol son también eficaces en el tratamiento de las infecciones por <i>V. cholerae</i> , pero la resistencia a estos dos agentes se ha extendido.
Infecciones entéricas parasitarias	
<i>Cryptosporidium</i>	Desde el último reporte, los estudios identifican la nitazoxanida, 500 mg, dos veces por día durante tres días (dosis pediátrica de 5 mg/kg dos veces por día durante tres días), como una terapia eficaz.
<i>Entamoeba histolytica</i>	La resistencia no ha sido un problema con este patógeno protozoó. El metronidazol, 500 mg, tres veces por día durante siete días (dosis pediátrica de 15 mg/kg por dosis tres veces por día durante siete días), o el tinidazol, 2 g una vez por día durante tres días (dosis pediátrica de 50 mg/kg diarios durante tres días), son eficaces en el tratamiento de la rectocolitis invasiva. El yodoquinol o la paromomicina se requieren después del tratamiento de la colitis para eliminar el paso a la fase de quiste.
<i>Giardia duodenalis</i> (<i>Giardia lamblia</i>)	A este organismo se le cambió el nombre desde que reportamos la última vez acerca del tratamiento. La resistencia antimicrobiana con este patógeno protozoó no ha sido un problema. El metronidazol, 250 mg por vía oral tres veces por día durante 5 a 7 días (dosis pediátrica de 5 mg/kg, tres veces por día), todavía puede utilizarse, al igual que la paromomicina, furazolidona y quinacrina. Los agentes más recientes, incluso una dosis única de 2 g de tinidazol (dosis pediátrica de 50 mg/kg), o nitazoxanida de 500 mg, dos veces por día durante tres días (dosis pediátrica de 10 mg/kg dos veces por día durante tres días), han probado ser tanto o más eficaces (y más caros) que los agentes más antiguos.

*Todos los ciclos de tratamiento son orales a menos que se indique lo contrario. La dosis pediátrica total no debe exceder la dosis adulta total. Compilado por M. Bennish y W. Khan, 2007