

Comité de Política Antibiótica

GUÍA DE TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS



Osakidetza

DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA

GUÍA DE TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Hospital Universitario Donostia

Comité de Política Antibiótica

Editores:

José Antonio Iribarren (Servicio de Enfermedades Infecciosas)

José María García-Arenzana (Servicio de Microbiología)

Izaskun Azkarate (Cuidados Médicos Intensivos)

Gonzalo López (Servicio de Farmacia)

Miren Ercilla (Servicio de Farmacia)

Javier Orbegozo (Unidad de Calidad)

Redacción y coordinación:

Miren Ercilla (Servicio de Farmacia)

Revisión final: Javier Vivanco (Servicio de Medicina Interna)

Edita: Unidad de Comunicación.

Nuestro agradecimiento a todos los facultativos que han revisado el documento y han colaborado con sus aportaciones en mejorar la guía.

Depósito Legal: SS-934-2012

PARTE 1. ASPECTOS GENERALES DEL USO DE ANTIMICROBIANOS

Introducción	7
1. Doce pasos para prevenir la aparición de resistencias	9
2. Dosis recomendadas de antimicrobianos	12
3. Dosis de antimicrobianos en insuficiencia renal y diálisis.....	17
4. Dosis de antibióticos en pacientes obesos	26
5. Farmacocinética de los antimicrobianos. Monitorización de niveles plasmáticos	28
6. Estrategias para optimizar el uso de antibióticos: correcta recogida de muestras, terapia secuencial precoz y “desescalamiento terapéutico”	30
7. Alergias a antimicrobianos	34
8. Coste de antimicrobianos año 2011	40
9. Consideraciones que pueden modificar la elección del tratamiento empírico	43

PARTE 2. GUÍAS DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO

1. Tratamiento en sepsis grave y shock séptico.....	47
2. Infección respiratoria	50
2.1. Traqueobronquitis aguda	50
2.2. Agudización infecciosa de EPOC.....	50
2.3. Neumonía adquirida en la comunidad	53
2.4. Neumonía adquirida en la comunidad en situaciones especiales ..	55
2.5. Neumonía nosocomial	56
3. Infección intraabdominal	59
4. Colecistitis-colangitis	62
5. Pancreatitis aguda grave	64
6. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática	66
7. Diarrea aguda comunitaria y nosocomial	69
8. Infección de piel y partes blandas y pie diabético.....	72
9. Artritis séptica.....	81
10. Infección de prótesis articular.....	84
11. Meningitis de origen infeccioso.....	88
12. Infección del tracto urinario.....	94
13. Infección relacionada con el catéter y reservorio	101
14. Infección fúngica en el paciente no neutropénico	110
15. Prevención de la infección fúngica en el paciente hematológico.....	114
16. Tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico ..	116

PARTE 1:
ASPECTOS GENERALES DEL
USO DE ANTIMICROBIANOS

INTRODUCCIÓN

La calidad de la prescripción y administración de los antimicrobianos en los hospitales no es óptima. La literatura sobre el empleo de antibióticos siempre incide en que una elevada proporción (30-50%) de los tratamientos son inadecuados. Las consecuencias del tratamiento antimicrobiano inapropiado son el incremento de la mortalidad y la morbilidad, de las reacciones adversas, de la estancia hospitalaria, de las infecciones secundarias, de los microorganismos resistentes y del gasto sanitario.

A diferencia de lo que ocurre con otros grupos terapéuticos, el empleo de antibióticos tiene además relevancia para otros pacientes diferentes a los que estamos tratando. El impacto ecológico es una de las razones esenciales por la que surge la necesidad de optimizar su empleo.

El Hospital Universitario Donostia (HUD) cuenta desde febrero del 2010 con un Comité de Política Antibiótica, dependiente de la Comisión de Infecciones, cuya misión global es la de promover el buen uso de antibióticos en el hospital.

Dentro de los objetivos prioritarios del comité, están los siguientes: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos, incluyendo aquí la aparición y diseminación de resistencias, y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces. En consecuencia, se plantea la necesidad de promover la elaboración de guías de tratamiento antibiótico, tanto para profilaxis, como para tratamiento empírico de los principales síndromes infecciosos, consensuadas con los diferentes servicios del hospital. En este contexto surge la “Guía de tratamiento empírico de las enfermedades infecciosas” del Hospital Universitario Donostia, y es fruto de múltiples grupos de trabajo formados por profesionales de diferentes servicios y coordinados por dicho comité.

Esta guía está destinada a médicos y farmacéuticos que ejercen en el servicio de urgencias, en plantas de hospitalización, así como en cuidados médicos intensivos y reanimación.

Es una guía centrada en el tratamiento empírico. Es una versión reducida, pero en alguno de los casos hay versiones ampliadas en la web del hospital.

Se trata de una guía dinámica que se pretende actualizar bianualmente, ya que propone las alternativas terapéuticas teniendo en cuenta las características de la microbiota actual del hospital, así como la incidencia actual con la que diferentes microorganismos causan los diferentes síndromes infecciosos, y en concordancia con los dictámenes establecidos por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del HUD en cuanto a inclusión de medicamentos y criterios de uso establecidos, así como posicionamiento terapéutico de la Comisión Corporativa de Farmacia de Osakidetza.

Esperamos os sea de utilidad,

Los editores

1. Doce pasos para prevenir resistencias a antimicrobianos en pacientes hospitalizados

Autor: Gonzalo López (Servicio de Farmacia)

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), en colaboración con los institutos nacionales de la salud (NIH) y la administración para alimentos y medicamentos (FDA), pusieron en marcha hace unos años una campaña orientada a prevenir la aparición de resistencias a los antimicrobianos, que puede ser perfectamente aplicable en nuestro medio.

Las medidas establecidas en esta campaña de prevención de resistencias en los servicios de salud se resumirían en 12 pasos, agrupados en 4 bloques: (adaptado de <http://www.cdc.gov>)

BLOQUE 1: PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN

1. Vacunación. Determinados programas de vacunación servirán para prevenir infecciones:

- Se recomienda la administración de la vacuna antigripal y la antineumocócica antes de dar el alta a los pacientes de alto riesgo.
- Se recomienda la vacunación anual del personal sanitario contra la gripe.

2. Prevenir condiciones que predisponen a la infección.

- Prevenir la aspiración.
- Prevenir las úlceras por presión.
- Mantener una correcta hidratación.

3. Utilizar adecuadamente los catéteres. Los catéteres y otros dispositivos invasivos son una causa muy importante de infección nosocomial.

- Utilizar catéteres y otros dispositivos invasivos solo cuando sean esenciales, y minimizar la exposición a los mismos.
- Protocolizar correctamente la inserción y mantenimiento de los catéteres.
- Reevaluar periódicamente el estado y necesidad de los catéteres.
- Retirar los catéteres y otros dispositivos cuando ya no sean necesarios.

BLOQUE 2: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EFICACES DE LA INFECCIÓN

4. Utilizar criterios apropiados para el diagnóstico y tratamiento de la infección.

- Obtener muestras para cultivos con criterio, e interpretar los resultados adecuadamente.
- Orientar la terapia empírica hacia los agentes patógenos probables, y en función de los patrones de resistencia del centro.
- Adecuar el tratamiento definitivo a los agentes patógenos hallados y los resultados de sensibilidad desescalando siempre que sea posible.
- Considerar la posibilidad de *C. difficile* en pacientes con exposición a antibióticos y diarrea.

5. Utilizar adecuadamente los recursos locales.

- Consultar con expertos en enfermedades infecciosas para el tratamiento de infecciones complicadas o ante la aparición de posibles brotes.
- Conocer los datos locales y/o regionales de patógenos prevalentes y sus patrones de sensibilidad.

BLOQUE 3: USO PRUDENTE DE LOS ANTIINFECCIOSOS

6. Saber cuándo decir “no”.

- Minimizar el uso de antibióticos de amplio espectro.
- Evitar prolongar la profilaxis antimicrobiana más allá de lo necesario.
- Desarrollar un sistema de monitorización de la utilización de antiinfecciosos y transmitir la información al personal implicado.

7. Tratar la infección, no la colonización o la contaminación.

- Realizar la antisepsia adecuada en la toma de muestras para cultivo.
- Reevaluar la necesidad de continuar con el tratamiento después de 48-72 horas.
- No tratar la bacteriuria asintomática.

8. Suspender el tratamiento antiinfeccioso.

- Retirar el tratamiento cuando los cultivos son negativos y la infección es poco probable.
- Retirar el tratamiento cuando la infección se haya resuelto.

BLOQUE 4: PREVENIR LA TRANSMISIÓN.

9. Aislar el agente patógeno. Prevenir la propagación de agentes patógenos entre pacientes.

- Utilizar las precauciones estándar sobre todo la higiene de manos.
- Utilizar las precauciones específicas establecidas en el centro para el aislamiento de contactos, gotas o partículas aéreas.

10. Romper la cadena de contagio.

- Evitar el contacto con pacientes cuando el personal sanitario padece alguna enfermedad infecto-contagiosa.
- Cubrir la boca al toser o estornudar.
- Educar y concienciar al personal sanitario, pacientes y familias.

11. Realizar una correcta higiene de manos. Evitará transferir patógenos resistentes de un paciente a otro.

- Utilizar jabón adecuado o soluciones hidroalcohólicas para lavarse las manos.
- Concienciar y motivar al personal sanitario y visitantes de la importancia de la higiene de manos.

12. Identificar pacientes con microorganismos multirresistentes.

- Identificar y controlar tanto pacientes hospitalizados ya conocidos como nuevos ingresos con presencia de patógenos multirresistentes.
- Seguir las recomendaciones estándar para el manejo de pacientes con infecciones por gérmenes multirresistentes.

2. Dosis recomendadas de antimicrobianos

Autores: Gonzalo López y Miren Ercilla (Servicio de Farmacia)

Antibiótico (disponibles en H.U.D.)	Dosis habitual en adultos	Dosis máxima
Amikacina	<p>15 mg/kg/día cada 24 h en dosis única diaria (en ampliación de intervalo) o dividida en dos dosis en dosificación convencional. Vía IV.</p> <p>No utilizar dosis única diaria en:</p> <ul style="list-style-type: none">- Pacientes con insuficiencia renal $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 60 \text{ ml/min}$.- Endocarditis enterocócica, meningitis.- Osteomielitis, pacientes con volumen de distribución aumentado (embarazo, ascitis, edema). <p>Con frecuencia requiere monitorización farmacocinética (ver pág. 28).</p> <p>Se dosifica según peso ideal (Dosisificación en obesos. Ver tabla pág. 27).</p> <p>Insuficiencia renal (IR): requiere ajuste de dosis si $\text{Cl}_{\text{Cr}} < 60 \text{ ml/min}$.</p> <p>Insuficiencia hepática (IH): En pacientes cirróticos si ascitis dosificar según el peso total.</p>	1, 5 g/día
Amoxicilina	500 mg cada 8h vía oral.	1 g cada 6h
Amoxicilina/Ácido clavulánico IV	1 g cada 8h. 2 g cada 8 horas para tratar anaerobios. Vía IV. Dosis máxima de clavulánico: 200 mg/dosis administrada de antibiótico.	2 g cada 6h
Amoxicilina/Ácido clavulánico oral	500-875/125 mg cada 8h vía oral. 2 g cada 12 h (sólo indicado para la neumonía adquirida en la comunidad).	4 g/día
Ampicilina	1-2 g cada 4-6 h vía IV.	12 g/día

Antibiótico (disponibles en H.U.D.)	Dosis habitual en adultos	Dosis máxima
Anidulafungina	200 mg iv el primer día, seguido de 100 mg cada 24h a partir del 2º día.	
Azitromicina	500 mg cada 24 h. Vía oral (3 días de tratamiento) o IV.	
Aztreonam	1-2 g cada 8h vía IV Infecciones graves o meningitis: 2 g cada 6h.	8 g/día
Caspofungina	70 mg el primer día, seguido de 50 mg o 70 mg (si peso > 80 kg) cada 24 h a partir del 2º día, vía IV.	
Cefazolina	1-2 g cada 6-8h vía IV.	8 g/día
Cefepima	1-2 g cada 8-12h vía IV.	6 g/día
Cefotaxima	1-2 g cada 6-8h vía IV. Meningitis: 2-3 g cada 4-6 h.	18 g/día
Ceftazidima	1-2 g cada 8h vía IV.	6 g/día
Ceftriaxona	1-2 g cada 24h vía IV. Meningitis 2 g/12 h vía IV.	4 g/día
Cefuroxima	750-1500 mg cada 8h vía IV.	6 g/día
Cefuroxima axetilo	250-500 mg cada 12h vía oral.	1,5 g/día
Ciprofloxacino IV	200-400 mg cada 12h vía IV 400 mg/8h en infecciones recurrentes o muy graves; si CMI > 0,5 mg/ml.	1200 mg/día
Ciprofloxacino oral	250-750 mg cada 12h vía oral.	1,5 g/día
Clarithromicina	500 mg cada 12h vía IV o vía oral.	1 g/día
Clindamicina IV	300-600 mg cada 6-8h vía IV.	2,4 g/día
Clindamicina oral	150-450 mg cada 6-8h vía oral.	4,8 g/día
Cloxacilina IV	2 g cada 4-6h vía IV.	12 g/día
Cloxacilina oral	500-1000 mg cada 6h vía oral	4 g/día
Colistina	2-3 MUI cada 8h vía IV.	9 MUI/día
Cotrimoxazol (Trimetoprim/ Sulfametoaxazol)	160/800 mg cada 8-12h vía oral o IV.	960/4.800 mg/día

Antibiótico (disponibles en H.U.D.)	Dosis habitual en adultos	Dosis máxima
Daptomicina	4-6 mg/kg/día vía IV.	8-12 mg/ kg/día
Doxiciclina	100 mg cada 12-24h vía oral o IV.	200 mg/día
Eritromicina	30-50 mg/kg/día repartido en 2-4 tomas, vía oral o IV.	
Ertapenem	1 g cada 24 h vía IV.	2 g/día
Fluconazol	100-200 mg cada 12-24h vía oral o IV.	800 mg/día
Gentamicina	<p>4-7 mg /kg/día cada 24h en dosis única diaria (en ampliación de intervalo) o dividida en tres dosis en dosificación convencional. Vía IV.</p> <p>No utilizar dosis única diaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con insuficiencia renal Cl Cr< 60ml/min - Endocarditis enterocócica, meningitis - Osteomielitis, pacientes con volumen de distribución aumentado (embarazo, ascitis, edema) <p>Con frecuencia requiere monitorización farmacocinética (ver pág. 28).</p> <p>Se dosifica según peso ideal (Dosificación en obesos. Ver tabla pág. 27)</p> <p>IR: requiere ajuste de dosis si ClCr<60 ml/min.</p> <p>IH: En pacientes cirróticos si ascitis dosificar según el peso total.</p>	10 mg/kg/ día
Imipenem- cilastatina	500 mg cada 6h ó 1 g cada 6-8h vía IV.	4 g/día
Levofloxacino	500 mg cada 24h ó 500 mg cada 12h vía IV u oral.	1 g/día
Linezolid	600 mg cada 12h vía IV u oral.	1,2 g/día

Antibiótico (disponibles en H.U.D.)	Dosis habitual en adultos	Dosis máxima
Meropenem	1 g cada 8h vía IV. En infecciones graves o del SNC: 2 g cada 8h.	6 g/día
Metronidazol IV	500 mg cada 6-8h vía IV.	2 g/día
Metronidazol oral	250-500 mg cada 6-8h vía oral.	2 g/día
Penicilina G	2-4 MUI cada 4h vía IV.	24 MUI/ día
Piperacilina- Tazobactam	4/0,5 g cada 8h vía IV o 4/0,5 g cada 6h.	18 g/día
Posaconazol	200 mg cada 8 h vía oral (en profilaxis de infección fúngica invasora).	
Teicoplanina	400 mg cada 12h x3 dosis seguido de 400 mg cada 24h vía IV.	12 mg/kg/ día
Tigeciclina	100 mg dosis inicial seguido de 50 mg cada 12h vía IV.	100 mg/día
Tobramicina	<p>4-7 mg /kg/día cada 24h en dosis única diaria (en ampliación de intervalo) o dividida en tres dosis en dosificación convencional. Vía IV.</p> <p>No utilizar dosis única diaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con insuficiencia renal Cl Cr< 60ml/min - Endocarditis enterocócica, meningitis - Osteomielitis, pacientes con volumen de distribución aumentado (embarazo, ascitis, edema) <p>Con frecuencia requiere monitorización farmacocinética (ver pág. 28).</p> <p>Se dosifica según peso ideal (Dosificación en obesos. Ver tabla pág. 27)</p> <p>IR: requiere ajuste de dosis si ClCr<60 ml/min.</p> <p>IH: En pacientes cirróticos si ascitis dosificar según el peso total.</p>	10 mg/kg/ día

Antibiótico (disponibles en H.U.D.)	Dosis habitual en adultos	Dosis máxima
Vancomicina	15 mg/kg cada 12h vía IV. Dosificar según el peso total. Oral: 125 mg/6h para <i>Clostridium difficile</i> Con frecuencia requiere monitorización farmacocinética (ver pág. 28).	20 mg/kg cada 8 h
Voriconazol IV	6 mg/kg cada 12h el día 1, seguido de 4 mg/kg cada 12h vía IV.	
Voriconazol oral	400 mg cada 12h el día 1, seguido de 200 mg cada 12 h (en <40 kg, 200 mg cada 12 horas el día 1, seguido de 100 mg cada 12 horas) vía oral.	

3. Dosis de antimicrobianos en insuficiencia renal y diálisis

Autor: Miren Ercilla (Servicio de Farmacia)

FÁRMACO	ACLARAMIENTO DE CREATININA (ml/min)				DOSIS en DIÁLISIS (+/- suplemento)	
	>50	30-50	10-30	<10	HEMODIÁLISIS	CAPD
Aciclovir iv (10 mg/kg/8h en inmunocomprometidos/encefalitis)	5 mg/kg/8h 5 mg/kg/12h	5 mg/kg/24h	2,5 mg/ kg/24h	2,5 mg/kg/24h Dosis tras diálisis	2,5 mg/ kg/24h	
Aciclovir vo (-sueño)	200-800 mg/4h	200-800 mg/ 6h	200-800 mg/ 8h	200-800 mg/ 12h	800 mg/24h + 400 mg extra tras diálisis	200-800 mg/12h
Amikacina	>80 ml/min: 15 mg/ kg/24h o 7,5 mg/ kg/12h 60-80 ml/min: 9-12 mg/kg en 1-2 dosis	40-60 ml/min: 6-9 mg/kg en 2 dosis 30-40 ml/min: 4,5-6 mg/kg en 1 dosis	20-30 ml/min: 3-4,5 mg/kg en 1 dosis 10-20 ml/min: 1,5-3 mg/kg en 1 dosis	<10 ml/min: 1-1,5 mg/kg en 1 dosis	1-1,5 mg/kg/24h y administrar 1/2- 1/3 de dosis tras diálisis	Administrar 15-20 mg/L diálisis/día
Amoxicilina- clavulánico iv	1 g/6-8h iv	1 g/8h	500 mg/12h	500 mg/24h	500 mg/24h y administrar dosis extra tras diálisis	500 mg/24h
Amoxicilina- clavulánico vo	500-875 mg/8h vo	500 mg/8h	500 mg/12h	500 mg/24h	Dosis extra tras diálisis	500 mg/24h o 250 mg/12h
Ampicilina iv (8-14 g sepsis, meningitis)	1-2 g/6h	1-2 g/6-8h	1-2 g/8-12h	1-2 g/12-24h	1g/12h dosis extra tras diálisis	250 mg/12h

FÁRMACO	ACLARAMIENTO DE CREATININA (ml/min)				DOSIS en DIÁLISIS (+/- suplemento)	
	>50	30-50	10-30	<10	HEMODIÁLISIS	CAPD
Anfotericina B liposomal	3 mg/kg/día hasta 5 mg/kg/día	No ajuste	No ajuste	No ajuste o 3-5 mg/kg/24-36h	No suplementar	Dosis = ClCr<10 No suplementar
Azitromicina	500 mg/24h x 3d	No ajuste	No ajuste	No ajuste	NI	NI
Aztreonam	1-2 g/8h	No ajuste	0,5 g/8h 1g/12h	0,5 g/8-12h	0,5 g/8-12h + 0,5 g extra tras diálisis	0,5 g/8-12h
Cefazolina	1-2 g/8h	1-2 g/8-12h	0,5-1 g/12h	1 g/24-48h	1 g/24-48h y administrar 0,5-1g extra tras diálisis	0,5 g/12h
Cefepima	>60 ml/min: 1-2 g/12h 2 g/8h (neutropénico o pseudomonas)	<60 ml/min: 1-2g/24h 2 g/12h (neutropénico o pseudomonas)	<30 ml/min: 0,5-1 g/24h 2 g/24h (neutropénico o pseudomonas)	<11 ml/min: 0,25-0,5 g/24h 1 g/24h (neutropénico o pseudomonas)	0,25-0,5 g/24h (1 g en neutropénico) y dosis extra de 1 g tras diálisis	1-2 g/48h
Cefixima (no disponible en hospital)	200mg/12h 400mg/24h	No ajuste	<20ml/min: 200 mg/24h	200 mg/24h	200 mg/24h (no dializada)	200mg/24h (no dializa)

Cefotaxima	1-2 g/6-8h (máx.12g)	10-50 ml/min: 1-2 g/8-12h	1-2 g/24h	1-2 g/24h + 1g extra tras diá- lisis	0,5-1g/24h
Cefoxitina	1-2 g/6-8h (1 g/12h urología)	1-2 g/8h-12h	1-2 g/12-24h	0,5-1 g/12- 24h	0,5-1 g/12-24h + 1 g extra tras diáisis 1 g/día
Ceftazidima	1 g/8h; 2 g/12h 0,5-1 g/12h urología	1 g/12h	1 g/24h	0,5 g/24h	500 mg/24h + dosis extra de 1 g tras diáisis
Ceftriaxona	1-2 g/12-24h (máx.: 4g/24h)	No ajuste	No ajuste	Máximo 2 g/24h después de la diá- lisis (no se dializa)	0,5 g/día
Cefuroxima (iv, im)	0,75-1,5g/8h	No ajuste	750 mg/12h	750 mg/24h + dosis extra de 750 mg post diáisis	750 mg/12h
Cefuroxima- axetilo (vo)	250-500 mg/12h (125 mg/12h uro- logía)	No ajuste	250-500 mg/12-24h	500 mg/24h + dosis extra post diáisis	0,75-1,5 g/24h
Ciprofloxacino iv	200-400 mg/12h	200-400 mg/12h	100-200 mg/12h	100-200 mg/12h	250 mg/12h dar postdiáisis si posible
Ciprofloxacino vo	500-750 mg/12h	500 mg/12h	250 mg/12h	250 mg/12h	250 mg/8h

FÁRMACO	ACLARAMIENTO DE CREATININA (ml/min)				DOSIS en DIÁLISIS (+/- suplemento)	
	>50	30-50	10-30	<10	HEMODIÁLISIS	CAPD
Claritromicina vo	500 mg/12h	No ajuste	500 mg/24h 250 mg/12h	500 mg/24h 250 mg/12h	500 mg/24h tras diálisis (no dializada)	NI
Claritromicina iv	500 mg/12h	75%/12h	500 mg/24h 250 mg/12h	500 mg/24h 250 mg/12h	500 mg/24h. Dosis tras diálisis (no dializada)	NI
Cloxacilina	500-1000 mg/6-8h (iv) 500 mg/6h (po)	No ajuste	No ajuste	Reducir dosis	No dializa	No dializa
Colistimetafo de sodio (80 mg=1 MUI)	I.V.: 1-2 MUI/8h (>60 kg) Inhalado en FQ: 1MUI/8-12h (>40 kg)	2,5-3,8 mg/ kg/24h en dos tomas	1,5-2,5 mg/ kg/24h	1,5 mg/ kg/48h	Nada	NI
Doxiciclina vo/iv	100 mg/12h vo o iv	No ajuste	No ajuste	No ajuste	No ajuste (no dia- lizable)	No ajuste (no dia- lizable)
Daptomicina iv	No ajuste	No ajuste	6 mg/kg/48h	6 mg/kg/48h	6 mg/kg/48h tras diálisis	6 mg/kg/48h tras diálisis
Eritromicina iv	0,5-1 g/6h 25-50 mg/kg/24h (dividido o inf. continua) 200 mg/8h (procí- netico)	No ajuste	No ajuste	máx. 1,5 g/día (no dializable)	máx. 1,5 g/ día (no dia- lizable)	máx. 1,5 g/ día (no dia- lizable)

Ertafenem	1 g/24h iv	No ajuste	<30ml/min: 500mg/24h i.v. o evitar	500 mg/24h. Dar 150 mg extra postHD si la dosis se administra en las 6 horas previas a la HD	NI
Fluconazol vo/iv	100-400 mg/24h 50 mg profilaxis	200 mg/24h	50-200 mg/24h	50-200 mg/24h	200 mg/24h. Administrar después de la diálisis
Flucitosina	37,5 mg/kg/6h si C ICr>90 ml/min 37,5 mg/kg/12h si C ICr 50-90 ml/min	37,5 mg/12h-24h	37,5 mg/24h	37,5 mg/24h	una dosis postdiálisis 0,5-1 g/24h
Fosfomicina	0,5-1g/8h vo 3 g dosis única (trometamol) 70 mg/kg/6-8h iv	Dar 75% dosis	Dar 50% dosis	Dar 25% dosis	Dar 25% dosis. Repetir dosis tras diálisis (se elimina 80%)
Gentamicina iv/im	>80 ml/min: 4-7 mg/kg/día en 1 toma (ampliación de intervalo) o 3 tomas (dosificación convencional)	60-80 ml/min: 4 mg/kg/día en 1 o 3 dosis 40-60 ml/min: 3,5 mg/kg/día en 1 o 3 dosis 30-40 ml/min: 2,5 mg/kg/día en 1 o 2 dosis 20-30 ml/min: 2 mg/kg/día en 1 o 2 dosis 10-20 ml/min: 1,5 mg/kg/día en 1 dosis	60-80 ml/min: 4 mg/kg/día en 1 o 3 dosis 40-60 ml/min: 3,5 mg/kg/día en 1 o 3 dosis 30-40 ml/min: 2,5 mg/kg/día en 1 o 2 dosis 20-30 ml/min: 2 mg/kg/día en 1 o 2 dosis 10-20 ml/min: 1,5 mg/kg/día en 1 dosis	1,5 mg/kg/24h y añadir 2/3 dosis normal postHD	1,5 mg/kg/24h + 3-4mg/L en líquido de dialisis
Imipenem cilastatina (para 70 kg)	>70 ml/min: 0,5-1 g/6-8h <70 ml/min: 0,5 g/6-8h-0,75 g/8h	0,25-0,5 g/6-8h	0,25-0,5 g/12h	0,25-0,5 g/12h. Administrar tras diálisis	0,25-0,5 g/12h

FÁRMACO	ACLARAMIENTO DE CREATININA (ml/min)				DOSIS en DIÁLISIS (+/- suplemento)		
	>50	30-50	10-30	<10	HEMODIÁLISIS	CAPD	
Itraconazo vo	100-200 mg/12h máx.: 200 mg/12h No recomendado en ancianos	No ajuste	No ajuste	No ajuste	100 mg/12- 24h		
Itraconazo iv	200 mg/12h x cu- tro dosis y luego 200 mg/24h	No debería usarse por un excipiente que acumula: hidroxipropil-beta-ciclodextrina. <10 ml/min: contraindicado		Solo usar oral		Solo usar oral	
Levofloxacino vo/iv	Neumonía: 500 mg/12-24h Exacerbación bron- quitis crónica: 250-500 mg/24h		20-50 ml/min: 250 mg/12-24h	10-20 ml/min: 125 mg/12-24h	125 mg/24h	0,25- 0,5 g/12h	
Linezolid iv/vo	600 mg/12h 10-14 días máx. 28 días	No ajuste	No ajuste	No ajuste	600 mg/12h. Administrar la dosis tras la diá- lisis.	NI	
Meropenem	1 g/8h (2 g/8h meningitis y FQ)	1 g/12h	0,5 g/12h	0,5 g/24h	0,5 g/24h. Administrar dosis tras diáisis	0,5 g/24h	

Metronidazol iv	500 mg/8h 7,5 mg/kg/6h	No ajuste	No ajuste	250 mg/6h	250 mg/6h. Administrar dosis tras diálisis	250 mg/6h
Nitrofurantoina	50-100 mg/6h 50-100 mg/noche (profilaxis) máx. 400 mg/24h	<60 evitar	ineficaz por concentración baja orina		Evitar	
Norfloxacino	400 mg/12h	400 mg/12h	400 mg/24h	400 mg/24h o (evitar)	400 mg/24h	400 mg/24h
Penicilina G	1-5 MUI/4-6h	50% /4h 100% 6-8h	50% /4h 100% /8-12h	50% /8h 100% /12-18h (máx. 6g/d)	50% /8h o 100% /12h. Administrar dosis tras diálisis	dosis = ClCr<10
Piperacilina (4 g) + Tazobactam (0,5 g)	4/0,5 g/6-8h	10-50: 2/0,25 g/6h (/8h si <20 ml/min)		2/0,25 g/8h	2,25 g/8h + dosis extra de 1/0,125 g postHD	2/0,25 g/8h
Rifampicina vo/iv	600 mg/24h	360-600 mg/24h	300-600 mg/24h	300 mg/24h	NI	300 mg/24h
Teicoplanina	6 mg/kg/24h (400 mg/24h)	6 mg/kg/48h	6 mg/kg/48h	6 mg/kg/72h	6 mg/kg/72h	6 mg/kg/72h

FÁRMACO	ACLARAMIENTO DE CREATININA (ml/min)				DOSIS en DIÁLISIS (+/- suplemento)	
	>50	30-50	10-30	<10	HEMODIÁLISIS	CAPD
Tobramicina iv/im	>80 ml/min: 4-7 mg/kg/día en 1 toma (ampliación de intervalo) o 3 tomas (dosificación convencional)	60-80 ml/min: 4mg/kg/día en 1 o 3 dosis 40-60 ml/min: 3,5mg/kg/día en 1 o 3 dosis 30-40 ml/min: 2,5mg/kg/día en 1 o 2 dosis 20-30 ml/min: 2mg/kg/día en 1 o 2 dosis 10-20 ml/min: 1,5mg/kg/día en 1 dosis	1,5 mg/kg/24h y añadir 2/3 dosis normal postHD	1,5 mg/kg/24h y añadir 2/3 dosis normal postHD	1,5 mg/ kg/24h + 3-4mg/L en líquido de diálisis	
Trimetoprim- sulfametoxazol vo	160/800mg/12h (2 forte/8h en sepsis y en <i>P. carinii</i>)	160/800 mg/12h	80/400 mg/12h ó 160/800 mg/24h	<15 ml/min: no recomen- dado	Dosis tras diálisis	160/800 mg/ 24h
Trimetoprim- sulfametoxazol iv	5/25 mg/kg/8-6h (variable según indicación)	No ajuste	5/25 mg/ kg/12h	5/25 mg/ kg/24h	0,8 g tras diálisis	NI
Vancomicina		40-60 ml/min: 1g ó 10-15 mg/ kg/12h	0,5 g/24-48h iv monitorizar niveles valle	0,5 g/48-96h iv monitorizar niveles valle	Solo eliminada por membranas de alta permeabilidad. En ese caso dar D* 1 g, y 500 mg de mantenimiento en cada diálisis	0,5 g/48-96 h (no elimi- nada) En liq. CAPD: 15-30mg/L

Voriconazol IV	6 mg/kg/12h pri- mer día luego 4 mg/kg/12h	Se acumula el excipiente ciclodextrina, su uso por debajo de 50 ml/min está desaconsejado. Pasar a vía oral en cuanto sea posible.	No ajuste	NI
Abreviaturas	D* = Dosis de choque; DM = Dosis de Mantenimiento; NI = No Información; HD= hemodiálisis; FQ: fibrosis quística; CAPD: Diálisis peritoneal			

4. Dosis de antimicrobianos en el paciente obeso

Autor: Miren Ercilla (Servicio de Farmacia)

Los antimicrobianos se dosifican según peso total (es el peso actual del paciente), peso ideal (PI) o peso corregido (PC), dependiendo de sus características farmacocinéticas.

En los antibióticos que se dosifican según peso ideal, el aumento de peso no se traduce en un aumento del volumen de distribución del fármaco (Vd) por lo que las dosis a utilizar al dosificar serán las mismas.

En los antibióticos que se dosifican según peso real o peso total (PT), el volumen de distribución del fármaco aumenta de forma proporcional al aumento del peso, por lo que las dosis también deben aumentar proporcionalmente.

En los antibióticos que se dosifican según peso corregido, el aumento de peso implica un aumento del volumen de distribución, pero en una proporción menor, por lo que se aplica un factor de corrección.

Existen diversas fórmulas que pueden ser utilizadas para el cálculo del peso ideal. La fórmula de Devine es la más utilizada:

PI hombres: $50 \text{ kg} + ((\text{altura(cm.)}-150) \times 0,92)$

PI mujeres: $45,5 \text{ kg} + ((\text{altura(cm.)}-150) \times 0,92)$

También se puede utilizar la fórmula de Broca:

PI (kg)= altura (cm)-x (siendo x=100 para hombres y x=105 para mujeres)

El peso corregido se calcula de la siguiente manera:

PC= PI + ((PT-PI) x C)

C: Es el factor de corrección que representa el porcentaje del exceso de peso en el que se estima se distribuye el fármaco. Varía para cada antibiótico.

Antibiótico	Recomendación posológica en obesos
Aminoglucósidos	En función del peso corregido. C= 0,4
Imipenem	Utilizar dosis máximas. Utilizar meropenem por riesgo de convulsiones
Meropenem	Utilizar dosis máximas
Ertapenem	Dosis >1 g/24h. 1 g es insuficiente.
Cefalosporinas	Utilizar dosis máximas con todos los fármacos del grupo. Otros recomiendan dosificación con peso corregido C= 0,3 Profilaxis con cefazolina: utilizar 2 g
Penicilinas	Utilizar dosis máximas con todos los del grupo. Otros recomiendan dosificación con peso corregido C= 0,3
Quinolonas	Utilizar dosis máximas Otros recomiendan dosificación con peso corregido C= 0,45
Aztreonam	Utilizar dosis máximas
Daptomicina	Peso total (4 mg/kg PT/día)
Linezolid	Utilizar dosis estándar
Vancomicina	Peso total. Profilaxis con 1,5 g
Estreptomicina	PI
Etambutol	PI
Isoniacida	PI
Pirazinamida	PI
Rifampicina	PI
Fluconazol iv	Dosis máximas
Flucitosina	PI
Aciclovir	PI
Tigeciclina	Utilizar dosis estándar

5. Farmacocinética de los antimicrobianos. Monitorización de niveles plasmáticos

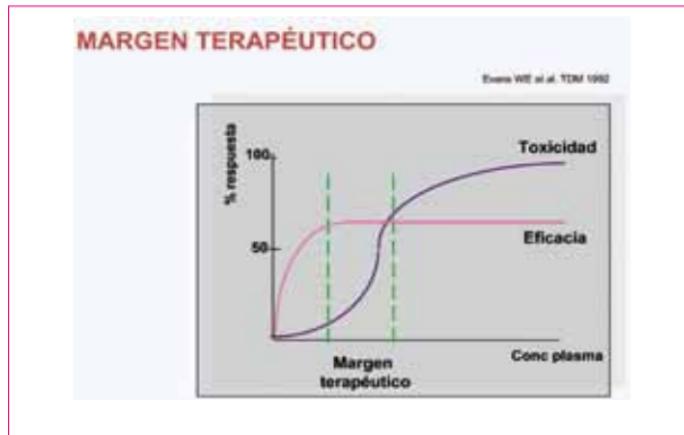
Autor: Miren Ercilla (Servicio de Farmacia)

La mayoría de los antibióticos tiene un amplio margen terapéutico, y los pacientes en general se benefician de la dosificación en base a las guías generales. En estos antibióticos, el concepto de intervalo-margen-rango terapéutico no tiene relevancia clínica significativa desde el punto de vista de la monitorización o seguimiento.

Sin embargo, los aminoglucósidos (tobramicina, gentamicina, y amikacina) y los glucopeptidos (vancomicina) disponen de un margen terapéutico estrecho y amplia variabilidad inter e intraindividual, lo que hace difícil predecir con la dosificación estándar si un paciente va a alcanzar concentraciones terapéuticas, subterapéuticas, o tóxicas. En consecuencia en la mayoría de los casos es necesaria su monitorización mediante la determinación de niveles plasmáticos y una correcta interpretación de los mismos.

Además en el caso de los aminoglucósidos, existen dos regímenes de dosificación (ver tabla pág. 12) y por lo tanto existen rangos terapéuticos diferentes para cada una de ellas:

- dosificación convencional
- dosificación con ampliación intervalo, comúnmente denominada “dosis día”:



A continuación se exponen los criterios para una correcta monitorización de los mismos, en cuanto a toma de muestra, interpretación de los niveles, y pacientes que especialmente se benefician de la monitorización de aminoglucósidos y vancomicina.

Toma de muestra		
Fármaco	Pico (concentración máx.)	Valle (concentración mín.)
Aminoglucósidos (administrar en 1 hora).	A la media hora de terminar infusión.	Previo a administración de dosis.
Vancomicina (administrar en 1 hora).	A 1 hora de terminar la infusión.	Previo a administración de dosis.

Niveles objetivo		
Fármaco	Pico (mcg/ml)	Valle (mcg/ml)
Genta/tobra dosis única diaria.	15-20	<0,5 pero detectable analíticamente.
Genta/tobra dosificación convencional.	6-10	< 1-1,5 (preferible <1 para evitar nefrotoxicidad).
Amikacina dosis única diaria.	50-60	<1
Amikacina dosificación convencional.	20-30	< 2-4 (preferible <2 para evitar nefrotoxicidad).
Vancomicina.	30-40	10-20*

*La vancomicina es tiempo dependiente. En general suele ser suficiente la extracción de una sola muestra valle. En infecciones graves, incluyendo bacteriemia, neumonía, meningitis, e infección protésica, el valle ha de estar entre 15-20 mcg/ml.

En general la mayoría de pacientes en el medio hospitalario se benefician de la monitorización de aminoglucósidos y glucopéptidos dado que tienen gran variabilidad farmacocinética. Es el caso del paciente geriátrico, polimedicado, con pluripatología (insuficiencia renal, hepática y cardíaca), crítico, oncológico, etc...

6. Estrategias para optimizar el uso de antibióticos: correcta recogida de muestras, terapia secuencial y “desescalamiento terapéutico”

Autores: José María García-Arenzana (Servicio de Microbiología), Miren Ercilla (Servicio de Farmacia)

6.1. Recogida de muestras para microbiología en relación al tratamiento antimicrobiano empírico

Hay situaciones en las que es especialmente importante comenzar el tratamiento antimicrobiano de forma empírica y rápida, antes de tener resultados microbiológicos, como ocurre habitualmente en los casos de sepsis, meningitis, neumonía grave, etc... En esos casos es necesario realizar la toma de muestras para cultivos (hemocultivos, LCR, espuma, orina, exudados,...), inmediatamente antes de comenzar la administración de antibióticos, para no reducir las posibilidades diagnósticas. De esa forma el tratamiento empírico puede ajustarse, en cuestión de 24-48 horas, según los resultados microbiológicos.

6.2. Terapia secuencial

La terapia secuencial es la conversión del tratamiento antibiótico parenteral en vía oral lo antes posible, sin comprometer la respuesta terapéutica.

La terapia secuencial precoz (TSP) es cuando dicha conversión se realiza en los primeros días, en la fase de mejoría precoz.

Hay antibióticos con una biodisponibilidad oral muy cercana o incluso del 100%: cotrimoxazol, quinolonas, rifampicina, metronidazol, linezolid, flucconazol y en menor medida amoxicilina-clavulánico.

Existen multitud de estudios que han descrito la utilidad de la terapia secuencial, la mayoría en patología respiratoria.

	Ventajas	Inconvenientes
Tratamiento parenteral	- Mejor biodisponibilidad - Buenos niveles terapéuticos	- Mayor riesgo de complicaciones - Mayor riesgo de reacciones alérgicas - Mayor coste directo - Mayor coste indirecto

	Ventajas	Inconvenientes
Tratamiento oral	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de estancia hospitalaria - Comodidad - Reducción de complicaciones - Reducción de efectos secundarios - Reducción de costes 	<ul style="list-style-type: none"> - Peor absorción del fármaco

Indicaciones de TSP	Infecciones no candidatas a TSP
- Neumonía extrahospitalaria y nosocomial	- Endocarditis estafilocócica
- Infección intraabdominal	- Infecciones protésicas endovasculares
- Neutropenia febril	- Meningitis y absceso cerebral
- Infección urinaria alta	- Empiema y mediastinitis
- Bacteriemia	- Abscesos no drenados
- Infección de piel y partes blandas	
- Infección osteoarticular	
- Enfermedad inflamatoria pélvica	

6.3. Desescalamiento terapéutico

El objetivo principal del desescalamiento antibiótico consiste en cambiar el tratamiento empírico inicial realizado con un antibiótico de amplio espectro por otro dirigido específicamente contra el patógeno que ha sido identificado. Con ello conseguimos sobre todo evitar la presión antibiótica que conduce a la selección de resistencias (betalactamasas de espectro extendido, SARM, entrococos resistentes a ampicilina y/o vancomicina, carbapenemasas, amp C, etc...) que son causa frecuente de infección nosocomial. También conseguimos reducir efectos secundarios, sobreinfecciones (candidiasis,...), podemos mejorar la respuesta clínica, y a veces disminuir el gasto sanitario.

Una vez conocido el resultado del cultivo y antibiograma, se debe desescalar según la tabla, **siempre que la bacteria aislada sea sensible** y teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios (alergias, toxicidad renal, hepática,...), así como que la farmacocinética y farmacodinamia (PK/PD) del nuevo antibiótico y la evolución clínica sean favorables.

Tratamiento empírico	<i>S. aureus</i> Cloxa-S	SARM	Otros Gram (+)	<i>Pseudomonas</i>	Otros Gram (-)	Hongos
Carbapenem	Cloxacilina	Cotrimoxazol**	Amoxicilina Clindamicina***	Ciprofloxacino Ceftazidima	Ciprofloxacino Amoxicilina o amoxiclavulánico	_____
Piperacilina-Tazobactam	Cloxacilina	Vancomicina* Cotrimoxazol**	Amoxicilina Clindamicina***	Ciprofloxacino Ceftazidima	Ciprofloxacino, Amoxicilina o Amoxicilina-clavulánico	_____
Cefalosp 3^a o 4^a generación	Cloxacilina	Vancomicina* Cotrimoxazol**	Amoxicilina Clindamicina***	Ciprofloxacino Tobramicina	Ciprofloxacino Amoxicilina o Amoxicilina-clavulánico	_____
Vancomicina-Ticoplanina	Cloxacilina	Vancomicina* Cotrimoxazol**	Amoxicilina Clindamicina***	_____	_____	_____
Daptomicina-Linezolid	Cloxacilina	Cotrimoxazol**	Amoxicilina Clindamicina***	_____	_____	_____
Anidulafungina Caspotfungina	_____	_____	_____	_____	_____	Fluconazol

* Si CMI<2 por microdilución y no fracaso renal. Si se da alguna de estas 2 circunstancias considerar linezolid o daptomicina según foco infeccioso. En nuestro centro en los años 2010 y 2011 solamente un 2,35% (4/170) de cepas aisladas en hemocultivo han tenido CMI >2.

** Utilizar en caso de infección no bacterémica y no complicada.

*** Excepción en enterococos, que son siempre resistentes.

Otros aspectos clave

- Pasar de combinación antibiótica a monoterapia siempre que sea posible, dado que se ha demostrado igualdad de eficacia de la monoterapia frente a politerapia en tratamiento dirigido
- Pasar a vía oral siempre que sea posible. Hay fármacos con excelente biodisponibilidad oral (Amoxicilina sola o con ácido clavulánico, ciprofloxacino, clindamicina, linezolid, cotrimoxazol...)
- En caso de tratamiento con antifúngicos como equinocandinas (caspofungina o anidulafungina) o voriconazol, desescalar a fluconazol siempre que sea posible

7. Alergias a antimicrobianos

Autores: José Antonio Navarro, Eva Lasa (Servicio de Alergología)

Las reacciones alérgicas a fármacos se pueden clasificar en dos grupos:

- a) **Reacciones alérgicas inmediatas** (mediadas por IgE): suelen aparecer en los primeros 60 minutos y se manifiestan de menor a mayor gravedad por urticaria con o sin angioedema, anafilaxia o shock anafiláctico. Los antibióticos que las producen con mayor frecuencia son los betalactámicos.
- b) **Reacciones no inmediatas** (mediadas por linfocitos T, inmunocomplejos...). Suelen ser erupciones morbiliformes, maculopapulosas, y en casos más graves, dermatitis exfoliativas, pustulosis exantemática aguda, exantemas bullosos graves como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Diagnóstico:

El diagnóstico de las reacciones alérgicas se basa en:

-**Historia clínica** exhaustiva (aunque a menudo la anamnesis obtenible es muy pobre).

-**Pruebas cutáneas** de lectura inmediata y/o tardía. Estas pruebas deben hacerse según la normativa de la European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) usando las concentraciones publicadas de las que se conoce su carácter no irritativo (1).

-**IgE específica** (disponible sólo para amoxicilina, ampicilina, penicilina G, penicilina V, cefaclor, clorhexidina, gelatina, insulina bovina-humana-porcina, ACTH, protamina, quimopapáfna, suxametonio, toxoide tetánico y látex). Indicada en sospecha de reacciones inmediatas.

-Test de activación de basófilos.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas y de laboratorio es baja, con lo que **un resultado negativo de ambas no descarta alergia**, por ello a menudo es necesario para el diagnóstico la prueba de exposición (provocación), que a veces está contraindicada.

La prueba de exposición está indicada para el diagnóstico certero de alergia o su exclusión o para búsqueda de alternativas terapéuticas al medicamento sugestivo de ocasionar la reacción alérgica. (2)

Una buena tolerancia al fármaco con posterioridad a la reacción, descarta hipersensibilidad al mismo.

7.1. Betalactámicos

Las reacciones alérgicas a betalactámicos son la causa más frecuente de reacciones adversas a fármacos de base inmunológica. Todos los betalactámicos, desde la bencil-penicilina hasta el ácido clavulánico o los carbapenems pueden ser causa de reacción alérgica.

7.1.1. Penicilinas

El 10% de la población refiere ser alérgica a la penicilina, sin embargo, sólo en el 10-20% de ellos son realmente alérgicos. La incidencia de anafilaxia por penicilina es de entre 1.5 y 4 por 10.000 pacientes tratados; es menor para las cefalosporinas, aunque también se han documentado casos mortales con este grupo de antibióticos (3).

Son factores de riesgo de gravedad de la reacción la presencia de enfermedades respiratorias, cardiovasculares u oncológicas concomitantes, así como la toma de betabloqueantes.

Sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas de alergia a betalactámicos		
Prueba	Sensibilidad	Especificidad
- Pruebas cutáneas	En las mejores circunstancias 70%*	97%
- Detección de IgE específica	12,5-45 %*	83,3-100 %
- Test de activación de basófilos	50 % en reacciones inmediatas	93% en reacciones inmediatas

*Se reduce con el tiempo entre la reacción y la realización el estudio

La prueba de provocación sólo debe hacerse si las pruebas cutáneas y los test in Vitro han sido negativos, en ausencia de factores de riesgo y si el medicamento está indicado.

El fármaco se administra a dosis crecientes cada 60 minutos. Si el paciente ha tolerado el fármaco en la provocación pero la historia clínica es sugestiva y han pasado más de 6 meses desde la reacción, se recomienda repetir todo el protocolo diagnóstico 2-4 semanas después.

Administración de una cefalosporina a alérgicos a penicilina

En el caso de **alergia inmediata**, la reactividad cruzada (RC) entre penicilinas y cefalosporinas es del 10%. La RC con cefalosporinas de primera generación (cefazolina, cefadroxilo, cefalexina) está bien documentada, mientras que es más rara con las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación con estructura química alejada (RC del 1-2%)(4). En cambio, cuando la penicilina y la cefalosporina comparten una cadena lateral similar, la RC llega al 30%(5).

Las asociaciones penicilina-cefalosporina con RC debida a cadena lateral constatadas son:

- Amoxicilina-cefadroxilo
- Ampicilina-cefalexina-cefaclor
- Bencilpenicilina-cefalotina, cefaloridina
- Amoxicilina-cefalexina

Las cefalosporinas con menor RC con penicilinas son:

- Ceftriaxona
- Cefotaxima
- Cefuroxima
- Cefixima
- Ceftazidima

En las reacciones alérgicas **no inmediatas**, la RC entre penicilinas y cefalosporinas e incluso con otras penicilinas con cadena lateral diferente es infrecuente.

El riesgo de administrar una cefalosporina a un supuesto alérgico a la penicilina es por tanto bajo: la mayoría de los presuntos alérgicos no lo son, y de los alérgicos a penicilina, la mayoría tolerarán cefalosporina. Sin embargo, si el balance beneficio/riesgo orienta a la administración de una cefalosporina sin llevar a cabo estudio alergológico reglado por la premura que exija el caso, debe intentar obtenerse una anamnesis de la reacción adversa a penicilina (el riesgo será mayor si la anamnesis sugiere un cuadro anafiláctico que si es un exantema morbiliforme), se elegirá una cefalosporina de 2^a-3^a ó 4^a generación con estructura química alejada de la penicilina que ocasionó la reacción y se realizará por personal dotado de los medios necesarios para el tratamiento de una posible reacción potencialmente grave.

Administración de un carbapenem y monobactams a alérgicos a penicilina

Existe un 0,9% de RC entre penicilinas e imipenem en pacientes con alergia IgE-mediada a penicilina (6) y del 1% entre penicilinas y meropenem (7). Los monobactams tienen una reactividad cruzada muy débil y son, en general,

bien tolerados por alérgicos a penicilina (8). Hay que tener en cuenta, sin embargo, que la RC es mayor entre aztreonam y ceftazidima.

7.1.2. Cefalosporinas

Administración de penicilina a alérgicos documentados a cefalosporinas

Se realizarán pruebas cutáneas a penicilina; si son negativas, se considerará alérgico a cefalosporinas con buena tolerancia a penicilina y no existirá contraindicación para la administración de otros antibióticos betalactámicos (9).

Administración de otra cefalosporina a alérgicos documentados a una cefalosporina

La reactividad cruzada entre cefalosporinas es baja para cefalosporinas de 3^a generación y elevada para cefalosporinas de 1^a y 2^a generación.

Comparten cadena lateral idéntica y, por lo tanto, la RC es alta entre las siguientes cefalosporinas:

- Cefaclor y cefalexina
- Cefotaxima, ceftriaxona, cefepima.

Comparten cadena lateral similar y también la RC es elevada entre:

- Cefalexina-cefadrina
- Cefalotina-cefotaxima
- Ceftriaxona-cefuroxima

- **Primera opción:** se administrará una cefalosporina de cadena lateral diferente, previa realización de pruebas cutáneas.

- **Segunda opción:**

1. Se realizarán pruebas cutáneas frente a la cefalosporina que se quiere administrar
2. Si son negativas se realizará una prueba de provocación
3. En caso de que ésta se tolere se podrá administrar la cefalosporina.

7.1.3. Carbapenems

Las reacciones alérgicas específicas de este grupo son infrecuentes. Se asume que la reactividad cruzada entre carbapenemes es elevada. Recientemente se ha descrito que en pacientes alérgicos a cefalosporinas la RC con imipenem es del 2% y con meropenem del 1%.

En la mayoría de las situaciones descritas en esta guía, las alternativas indicadas para pacientes alérgicos a betalactámicos son menos eficaces que el tratamiento de elección en no alérgicos. Por ello, el clínico deberá valorar cuidadosamente en aquellos pacientes con infecciones graves la posibilidad de utilización de meropenem mediante una prueba de provocación.

7.1.4. Monobactams

Se han descrito reacciones alérgicas selectivas frente a Aztreonam. La RC entre aztreonam y ceftazidima es elevada (11).

7.1.5. Clavamas

Esporádicamente se diagnostican casos de alergia selectiva al ácido clavulánico. No parece que exista RC con los determinantes de las penicilinas (12).

7.2. Quinolonas

La incidencia de reacciones alérgicas a quinolonas varía según autores entre 1,8 y 23 por 10 millones de días de tratamiento.

Clínicamente es llamativa la especial gravedad de las reacciones inmediatas, en forma de shock anafiláctico, con moxifloxacino y levofloxacino. Cualquier quinolona puede ser causa de reacciones alérgicas, tanto inmediatas como no inmediatas. Se ha descrito muerte como consecuencia de una anafilaxia por ciprofloxacino.

La sensibilidad y especificidad de las pruebas cutáneas con quinolonas no es buena. No está disponible comercialmente la determinación de IgE frente a quinolonas y el uso del test de activación de basófilos es experimental. Por tanto, sólo se puede alcanzar el diagnóstico con prueba de provocación que no siempre está indicado realizar.

Salvo que se haya determinado mediante prueba de provocación la buena tolerancia de una quinolona concreta, **es aconsejable evitar todo el grupo**, dado que la reactividad cruzada es extensa (13).

7.3. Aminoglucósidos

Los cuadros de hipersensibilidad inmediata son hoy en día raros; en su día la estreptomicina fue una causa relativamente frecuente de cuadros inmediatos IgE-mediados.

El cuadro que más frecuentemente se observa es la dermatitis alérgica de contacto –eczema- causada por aplicación tópica de neomicina. El riesgo más importante de usar un aminoglucósido en estos pacientes es la aparición de un eczema generalizado (dermatitis de contacto sistémica).

La reactividad cruzada entre neomicina y gentamicina y tobramicina es superior al 50%, por lo que cuando se confirma sensibilización de contacto a neomicina se recomienda evitar todos los aminoglucósidos (14).

7.4. Macrólidos

Presentan una escasa incidencia de reacciones de hipersensibilidad, y es excepcional la anafilaxia.

La reactividad cruzada entre macrólidos es rara por lo que se aconseja evitar únicamente el macrólido con el que se ha presentado la reacción (15).

Bibliografía:

1. K. Brockow, A. Romano, M. Blanca, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51
2. W. Aberer, A. Bircher, A. Romano, et al. for ENDA, and the EAACI Interest group on drug hypersensitivity Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854-63
3. MJ Torres, M Blanca. The Complex Clinical Picture of β -Lactam Hypersensitivity: Penicillins, Cephalosporins, Monobactams, Carbapenems, and Clavams. *Medical Clinics of North America*, 2010; 94, 805-20
4. Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, et al. Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *Ann Intern Med*. 2004; 141, 16-22.
5. Miranda A, Blanca M, Vega JM, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;98:671-7
6. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, et al. Imipenem in patients with immediate hypersensitivity to penicillins. *N Engl J Med*. 2006;354:2835-2837
7. Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, et al. Tolerability of Meropenem in Patients with IgE-Mediated Hypersensitivity to Penicillins. *Ann Intern Med* 2007 146:266-269
8. Vega JM, Blanca M, García JJ, et al. Tolerance to aztreonam in patients allergic to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 1991;46: 196-202
9. Penicillin and other beta-lactams. In Vervloet D, Pradal M, Brimbaum J, Koeppel MC Eds. *Drug allergy*. Paris, Editions de Condé. 2009: 77-82.
10. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins: cross-reactivity and tolerability of penicillins, monobactams, and carbapenems *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 126: 994-9.
11. Saxon A, Swabb EA, Adkinson F. Investigation into the immunologic cross-reactivity of aztreonam with other beta-lactam antibiotics. *The American Journal of Medicine* 1985; 78: 19-26
12. Fernandez-Rivas M, Perez Carral C, Cuevas M, et al. Selective allergic reactions to clavulanic acid. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 1995, 95:748-50
13. Quinolones. In Vervloet D, Pradal M, Brimbaum J, Koeppel MC Eds. *Drug allergy*. Paris, Editions de Condé. 2009: 90-92.
14. Amynoglicosides. In Vervloet D, Pradal M, Brimbaum J, Koeppel MC Eds. *Drug allergy*. Paris, Editions de Condé. 2009: 58-60.
15. Macrolides. In Vervloet D, Pradal M, Brimbaum J, Koeppel MC Eds. *Drug allergy*. Paris, Editions de Condé. 2009: 77-82.

8. Coste de antimicrobianos año 2011

Autor: Gonzalo López (Servicio de Farmacia)

Antibióticos (disponibles en Hospital Donostia)	Coste/ unidad	Dosis diaria habitual en adultos	Coste total tratamiento/día
Amikacina 500 mg vial	0,6 €	1 g cada 24 h	1,2 €
Amoxicilina 500 mg cap	0,06 €	500 mg cada 8h	0,18 €
Amoxicilina/Acido clavulánico IV 1 g vial 2 g vial	0,69 € 1,45 €	1 g cada 8h. 2 g cada 8 horas	2,07 € 4,35 €
Amoxicilina/Acido clavulánico oral 500/125 mg sobres 875/125 mg sobres 1000/62,5 mg comp	0,11 € 0,03 € 0,27 €	500 mg cada 8h 875 mg cada 8h 2 g cada 12 h	0,33 € 0,09 € 1,08 €
Ampicilina 1 g vial	0,5 €	1 g cada 6h 2 g cada 4 h	2 € 6 €
Anidulafungina 100 mg vial	346,32 €	200 mg 1er día 100 mg cada 24 h	692,64 € 346,32 €
Azitromicina 250 mg cap 500 mg vial	0,68 € 23,69 €	500 mg cada 24h Vía oral Vía IV	1,36 € 23,69 €
Aztreonam 1 g vial	9,14 €	1 g cada 8 h 2 g cada 8 h	27,42 € 54,84 €
Caspofungina 70 mg vial 50 mg vial	549,12 € 431,7 €	70 mg 1er día 50 mg cada 24 h	549,12 € 431,7 €
Cefazolina 1000 mg vial	0,55 €	1 g cada 8 h 2 g cada 6 h	1,65 € 4,4 €
Cefepima 1000 mg vial 2000 mg vial	7,51 € 14,19 €	1 g cada 12 h 2 g cada 8 h	15,02 € 42,57 €
Cefotaxima 1000 mg vial 2000 mg vial	0,65 € 1,11 €	1 g cada 8 h 2 g cada 6 h	1,95 € 4,44 €
Ceftazidima 1000 mg vial 2000 mg vial	1,42 € 2,14 €	1 g cada 8 h 2 g cada 8 h	4,26 € 6,42 €
Ceftriaxona 1000 mg vial 2000 mg vial	0,57 € 1 €	1 g cada 24 h 2 g cada 12 h	0,57 € 2 €
Cefuroxima 750 mg vial 1500 mg vial	0,75 € 1,95 €	750 mg cada 8 h 1500 mg cada 8 h	2,25 € 5,85 €
Cefuroxima axetilo 500 mg comp	0,6 €	500 mg cada 12 h	1,2 €

Antibióticos (disponibles en Hospital Donostia)	Coste/ unidad	Dosis diaria habitual en adultos	Coste total tratamiento/día
Ciprofloxacino IV 200 mg vial 400 mg vial	0,71 € 1,33 €	200 mg cada 12 h 400 mg cada 12 h	1,42 € 2,66 €
Ciprofloxacino oral 500 mg comp 750 mg comp	0,06 € 0,09 €	500 mg cada 12 h 750 mg cada 12 h	0,12 € 0,18 €
Claritromicina 500 mg comp 500 mg vial	0,5 € 6,35 €	500 mg cada 12 h 500 mg cada 12 h	1 € 12,7 €
Clindamicina IV 300 mg amp 600 mg amp	0,65 € 1,1 €	300 mg cada 8 h 600 mg cada 8 h	1,95 € 3,3 €
Clindamicina oral 150 mg cap 300 mg cap	0,09 € 0,16 €	150 mg cada 6 h 300 mg cada 6 h	0,36 € 0,68 €
Cloxacilina IV 500 mg vial 1000 mg vial	0,4 € 0,48 €	1 g cada 6 h 2 g cada 4 h	1,92 € 3,84 €
Cloxacilina oral 500 mg cap	0,1 €	500 mg cada 6 h 1000 mg cada 6 h	0,4 € 0,8 €
Colistina 1 MUI vial	5,47 €	2 MUI cada 8 h 3 MUI cada 8 h	32,82 € 49,23 €
Cotrimoxazol (Trimetoprim/ Sulfametoaxazol) 800/160 mg comp 800/160 mg vial	0,08 € 1,8 €	800/160 mg cada 12 h 800/160 mg cada 8 h	0,16 € 5,4 €
Daptomicina* 350 mg vial 500 mg vial	76,53 € 96,21 €	350 mg cada 24 h 500 mg cada 24 h	76,53 € 96,21 €
Doxiciclina 100 mg cap 100 mg amp	0,17 € 1,2 €	100 mg cada 12 h 100 mg cada 12 h	0,34 € 2,4 €
Eritromicina 500 mg sobre 1000 mg vial	0,22 € 4,84 €	500 mg cada 6 h 1000 mg cada 6 h	0,88 € 19,36 €
Ertapenem 1000 mg vial	40,64 €	1000 mg cada 24 h	40,64 €
Fluconazol 100 mg cap 200 mg cap 100 mg vial 200 mg vial 400 mg vial	0,65 € 1,1 € 1,1 € 1,3 € 2,9 €	100 mg cada 24 h 200 mg cada 24 h 100 mg cada 24 h 200 mg cada 24 h 400 mg cada 24 h	0,65 € 1,1 € 1,1 € 1,3 € 2,9 €
Gentamicina 80 mg vial 240 mg vial	0,58 € 2,31 €	80 mg cada 8 h 240 mg cada 24 h	1,74 € 2,31 €

Antibióticos (disponibles en Hospital Donostia)	Coste/ unidad	Dosis diaria habitual en adultos	Coste total tra- tamiento/día
Imipenem-cilastatina 500 mg vial	5,77 €	500 mg cada 6 h 1000 mg cada 6 h	23,08 € 46,16 €
Levofloxacino 500 mg comp 500 mg vial	0,69 € 1,98 €	500 mg cada 24 h 500 mg cada 24 h	0,69 € 1,98 €
Linezolid 600 mg comp 600 mg vial	57,35 € 57,35 €	600 mg cada 12 h 600 mg cada 12 h	114,7 € 114,7 €
Meropenem 1000 mg vial	7,47 €	1 g cada 8 h	22,41 €
Metronidazol IV 500 mg vial 1500 mg vial	0,65 € 1,2 €	500 mg cada 8 h 1500 mg cada 24 h	1,95 € 1,2 €
Metronidazol oral 250 mg comp	0,06 €	500 mg cada 6 h	0,48 €
Penicilina G 250 mg sobre 1 MUI vial 5 MUI vial	0,14 € 0,94 € 1,49 €	500 mg cada 6 h 2 MUI cada 6 h 4 MUI cada 4 h	1,12 € 7,52 € 8,94 €
Piperacilina- Tazobactam 2/0,25 g vial 4/0,5 g vial	1,61 € 2,43 €	2/0,25 g cada 8 h 4/0,5 g cada 8 h	4,83 € 7,29 €
Posaconazol 200 mg/5 ml jbe (105 ml)	605,15 €	200 mg cada 8 h	86,45 €
Teicoplanina 200 mg vial 400 mg vial	16,74 € 33,96 €	200 mg cada 24 h 400 mg cada 24 h	16,74 € 33,96 €
Tigeciclina** 50 mg vial	43,99 €	50 mg cada 12 h	87,98 €
Tobramicina 100 mg vial 240 mg vial	0,63 € 3,96 €	300 mg cada 24 h 240 mg cada 24 h	1,89 € 3,96 €
Vancomicina 500 mg vial 1000 mg vial	1,31 € 2,31 €	500 mg cada 6 h 1000 mg cada 12 h	5,24 € 4,62 €
Voriconazol IV 200 mg vial	128,25 €	300 mg cada 12 h	384,75 €
Voriconazol oral 50 mg comp 200 mg comp	7,81 € 34,32 €	200 mg cada 12 h	68,64 €

*La Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital aceptó la introducción de daptomicina en el hospital con criterios restringidos y siempre **avalado por la Unidad de Enfermedades Infecciosas**. Recientemente se ha introducido también en la Unidad de Diálisis también con criterios restringidos.

**La inclusión de la tigeciclina en el hospital fue rechazada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica. No obstante se dispone de cierto stock para tratamiento de infecciones multirresistentes justificado por antibiograma, así como para tratamiento empírico en pacientes alérgicos a betalactámicos que por motivo justificado no puedan utilizar las alternativas disponibles en el hospital.

9. Consideraciones que pueden modificar la elección del tratamiento empírico

Autores: José María García-Arenzana (Servicio de Microbiología), José Antonio Iribarren (Servicio de Enfermedades Infecciosas), Izaskun Azkarate (Servicio de Cuidados Médicos Intensivos), Gonzalo López y Miren Ercilla (Servicio de Farmacia)

Dos aspectos esenciales a la hora de elegir el tratamiento antibiótico empírico en el ámbito hospitalario, especialmente en infecciones graves, son el riesgo de infección de microorganismos multirresistentes (MMR) y algunas características del paciente como inmunosupresión, uso previo de antibióticos, etc...

El riesgo de infección por MMR es mayor en:

- Inmunosupresión (ver tabla1)
- Duración de hospitalización > 5 días
- Terapia antiinfecciosa los 90 días previos
- Infecciones asociadas a cuidados sanitarios (ver tabla 2)

Tabla 1: Riesgo de inmunosupresión

- Diabetes Mellitus tipo 1
- Tratamiento con corticoides > 3 semanas
- Tratamiento inmunosupresor (transplantados, terapias biológicas, antineoplásicos...)
- Neutropénicos (<500 neutrófilos/mm³)
- Infección por VIH con <200 linfocitos CD4+/mm³.

Tabla 2: Infecciones asociadas a cuidados sanitarios

A. Definición: Son aquellas que, a diferencia de las infecciones nosocomiales (IN), ocurren en pacientes que no están ingresados en un hospital, pero que tienen una relación habitual o reciente con los servicios sanitarios, como por ejemplo pacientes que:

- Acuden al hospital de día o a hemodiálisis
- Residen en un centro socio-sanitario
- Han tenido hospitalizaciones o cirugías recientes (3 meses)
- Tienen un catéter u otro dispositivo médico.

B. Tienen un perfil más parecido a las IN que a las infecciones adquiridas en la comunidad. Por ejemplo la mayor parte de los SARM que se cultivan en los laboratorios de microbiología proceden de pacientes como los citados (no ingresados, pero asociados a cuidados sanitarios), lo que hay que tener en cuenta siempre a la hora de elegir un antibiótico empíricamente.

Dentro de los MMR, la infección por SARM tiene especial relevancia. Los factores de riesgo a tener en cuenta para valorar el riesgo de infección por SARM se describen en la tabla 3.

Tabla 3: Definición de riesgo de infección por SARM

- Portador conocido de SARM o conviviente de portador de SARM
- Residentes en residencias de ancianos
- Úlceras cutáneas crónicas
- **Para infecciones graves de origen nosocomial** se considera que existe riesgo si la prevalencia de SARM es elevada* en el lugar de origen

*En nuestra zona, se cumple esta premisa en unidades como cirugía vascular, rehabilitación, medicina interna de larga estancia y en varios centros sociosanitarios.

A la hora de valorar el antibiótico para la cobertura de SARM, en aquellas circunstancias en que estuviera indicado el tratamiento empírico con vancomicina, pero el paciente presenta una insuficiencia renal, puede sustituirse vancomicina por daptomicina 6 mg/kg/24h o linezolid 600 mg/12h iv/vo teniendo en cuenta que daptomicina no debe ser utilizada en infecciones respiratorias y linezolid en casos de anemia y neutropenia (la duración máxima del tratamiento es de 4 semanas según ficha técnica).

En cada patología específica se describe el abordaje terapéutico en caso de probable infección por MMR.

PARTE 2
GUÍAS DE TRATAMIENTO EMPÍRICO

1. Tratamiento antiinfeccioso en sepsis grave y shock séptico

Autor: Izaskun Azkarate. Servicio de Cuidados Médicos Intensivos

La sepsis es una patología de elevada prevalencia y mortalidad, especialmente cuando se asocia a disfunción orgánica y/o shock.

El concepto de **sepsis** comprende un síndrome inflamatorio sistémico producido por una infección grave sospechada o documentada. La **sepsis grave** se caracteriza bien por la alteración aguda de la función de uno o más órganos (afectación hemodinámica, renal, respiratoria, hepática, hematológica o neurológica) o bien mala perfusión tisular (hiperlactacidemia) o hipotensión arterial transitoria o persistente. El **shock séptico** es definido por la presencia de hipotensión arterial que no responde a la expansión de volumen intravascular y requiere perfusión de aminas para su tratamiento.

Definiciones

Sepsis: Cualquier infección documentada o sospechada con 1 ó más de los siguientes criterios:

- Fiebre (T^a central $> 38,3^{\circ}\text{C}$) o hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$)
- Taquicardia > 90 lpm
- Taquipnea > 30 rpm
- Alteración de la conciencia
- Edema o balance positivo > 20 ml/kg en 24 horas
- Hiperglucemia (glucosa > 110 mg/dl) en ausencia de diabetes
- Leucocitosis ($> 12000/\text{mm}^3$) o leucopenia ($< 4000/\text{mm}^3$) o recuento normal con $> 10\%$ de formas inmaduras
- Niveles plasmáticos elevados de proteína C reactiva o procalcitonina
- $\text{SvO}_2 > 70\%$ o índice cardíaco $> 3,5 \text{ L/min/m}$

Sepsis grave: Episodio de sepsis asociado a disfunción orgánica, hipoperfusión, o hipotensión atribuible a la sepsis

- Hipoxemia con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg
- Oliguria (diuresis $< 0,5 \text{ ml/Kg/h}$ durante al menos 2 horas)
- Creatinina $> 2 \text{ mg/dL}$ o incremento $> 0,5 \text{ mg/dL}$
- Coagulopatía (INR $> 1,5$ o aPTT > 60 s)
- Trombocitopenia $< 100000/\text{mm}^3$
- Hiperbilirrubinemia ($\text{Br} > 2 \text{ mg/dL}$)
- Hiperlactacidemia ($> 3 \text{ mmol/L}$ o 24 mg/dL)
- Hipotensión (PAS < 90 mmHg, PAM < 70 o descenso de PAS 40 mmHg)

Shock séptico: Hipotensión arterial persistente que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis y que no se recupera a pesar de la resucitación con volumen adecuado

*Definiciones según la Conferencia Internacional de sepsis de 2001 (Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESCM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003;31: 1250-1256.)

Existe en la actualidad suficiente evidencia científica para afirmar que la aplicación precoz y dirigida de una serie de medidas diagnóstico-terapéuticas, entre las que se incluyen el tratamiento antibiótico y el soporte hemodinámico adecuado, mejoran de manera significativa la supervivencia. Cada hora de retraso en el inicio del tratamiento antibiótico en paciente con shock séptico supone un aumento de mortalidad superior a un 7%.

Por lo tanto, es fundamental el reconocimiento precoz del paciente con sepsis grave o shock séptico, y la adopción precoz de medidas reflejadas en la siguiente tabla.

Medidas de adopción precoz en caso de sepsis grave o shock séptico

- La identificación del foco infeccioso
- Rápida recogida de muestras microbiológicas (especialmente hemocultivos) antes del tratamiento antibiótico
- Inicio precoz de la antibioterapia empírica
- Si inestabilidad hemodinámica, inicio de aporte de volumen (20 ml/Kg)
- Si procede, se iniciarán las maniobras de control de foco (drenaje de abscessos y colecciones, desbridamiento quirúrgico de tejidos desvitalizados y retirada de dispositivos infectados)
- Es aconsejable solicitar valoración a Cuidados Médicos Intensivos

El tratamiento antibiótico empírico, deberá ser de amplio espectro y ajustado al posible foco de sepsis. En todos los capítulos de este manual se incluye la recomendación antibiótica empírica en caso de sepsis grave y/o shock séptico según el foco de infección.

Cuando el foco es desconocido el tratamiento antibiótico recomendado se muestra en la siguiente tabla:

Tratamiento antibiótico en sepsis grave de origen desconocido

Meropenem 1g/iv/8h iv + **vancomicina** 30 mg/kg 1 dosis (máximo 2 g) continuando con 15 mg/kg/12h iv o **linezolid** 600 mg/12h iv. Si ha recibido tratamiento antibiótico previo (3-6 meses), valorar asociación de **amikacina** 15-20 mg/Kg/día en 1-2 dosis.

En caso de alergia a penicilina: **ciprofloxacino** 400mg /8h/ iv + **amikacina** 15-20 mg/Kg/día iv en 1-2 dosis + **linezolid** 600 mg/12h iv

Bibliografía:

1. León C, García-Castrillo L, Moya M.S, et al. Documento de Consenso (SEMES- SEMICYUC). Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. Medicina Intensiva 2007;31:260-72
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34: 1589-96
3. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. Intensive Care Med 2004;17: 536-55
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2008. Crit Care Med 2008, 36 (1):296-327

2. Infección respiratoria

Autores: Itziar Huarte (Servicio de Urgencias), Miguel Ángel von Wichmann (Servicio de Enfermedades Infecciosas), Ladislao Aldama (Servicio de Neumología), José María García-Arenzana (Servicio de Microbiología), Izaskun Azkarate (Servicio de Cuidados Médicos Intensivos)

2.1. Traqueobronquitis aguda

Proceso inflamatorio del árbol bronquial, más prevalente en fumadores y en invierno, que suele ser autolimitado.

La etiología más frecuente es viral y el tratamiento debe ser sintomático. El tratamiento antibiótico NO está indicado salvo:

- Patología cardiorrespiratoria (insuficiencia cardiaca/EPOC)
- Ancianos
- Inmunodeprimidos (ver tabla pág. 43).

Tratamiento

Traqueobronquitis	
Situación clínica	Antibiótico de elección
Paciente sano	Tratamiento sintomático
En paciente sano pero con clínica pertinaz/persistente >10 días se puede considerar tratamiento	Azitromicina 500 mg vo 3 días
Ancianos, inmunodeprimidos, y pacientes con comorbilidad cardiorespiratoria	Amoxicilina/clavulánico 500-125 mg /8h vo 5-7 días Alérgicos: levofloxacino 500 mg/24h vo 5-7 días

2.2. Agudización infecciosa de EPOC (AEPOC)

Se define como un empeoramiento transitorio de la sintomatología basal, que cursa con un aumento de la disnea, tos o el volumen o purulencia del esputo. Puede ser vírica o bacteriana. Las bacterias más frecuentemente implicadas son *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M.catarrhalis*.

La decisión de exploraciones complementarias, indicación de tratamiento antibiótico y la elección del mismo debe realizarse según el grupo de riesgo del paciente y sus características clínico-epidemiológicas.

Clasificación de la gravedad de la EPOC

El valor FEV₁ es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción (GOLD). Si no se disponen de datos espirométricos en Urgencias, podemos usar el grado de disnea cuando el paciente se encuentra en situación basal según la escala funcional.

Clasificación de la gravedad de la EPOC (GOLD)

- EPOC leve: FEV₁ superior al 80% del valor de referencia
- EPOC moderada: FEV₁ entre el 50 y 80%
- EPOC grave: FEV₁ entre el 30 y 50%
- EPOC muy grave: FEV₁ inferior al 30%

Clasificación funcional según disnea basal (BMRC)

- 0: Ausencia de sensación disneica excepto al realizar ejercicio intenso.
- 1: Disnea al caminar deprisa ó subir cuestas.
- 2: Incapacidad para mantener el paso de otras personas de la misma edad.
- 3: Disnea al caminar en llano 100 m unos minutos.
- 4: Disnea que impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse.

Indicación de uso de antibióticos en la AEPOC

Indicación de antibioterapia

Indicado tratamiento si:

- Están presentes los 3 Criterios de Anthonisen: aumento de disnea, aumento del volumen del esputo y esputo purulento*
- Están presentes 2, siendo uno de ellos la purulencia del esputo
- Paciente con insuficiencia respiratoria PaCO₂ >50 mmHg y/o PaO₂ <60 mmHg
- Datos clínicos de gravedad:
 - Taquipnea (> 25/min)
 - Uso de músculos accesorios
 - Signos de insuficiencia cardiaca derecha
- Que requiera ventilación mecánica invasiva o no invasiva
- Es recomendable darlos si con 1 ó 2 de los criterios además presenta:
 - Fiebre en ausencia de otro foco
 - EPOC con obstrucción grave ó muy grave
 - Edad ≥ 65 años y comorbilidad
 - Más de 4 agudizaciones/año

*Se considera la purulencia del esputo como el dato más indicativo de agudización bacteriana

Tratamiento

Agudización de la EPOC	
Situación clínica	Antibiótico de elección
<p><u>Grupo I: EPOC leve-moderada (FEV₁>50%):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin comorbilidad, o con comorbilidad que no precise ingreso - Con comorbilidad (diabetes, cirrosis, insuficiencia renal o cardiovascular) que precisa ingreso. 	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg /8h vo 5-7 días. En caso intolerancia cefditoren 200 mg /12h vo 5 días (no incluido en guía farmacoterapéutica del hospital). Alérgicos: levofloxacino 500 mg /24h vo 5 días - Levofloxacino 500 mg /12h x 48 h vo ó iv seguido de 500 mg /24h 7-10 días o amoxicilina-clavulánico 1-2g/8h iv o ceftriaxona 1-2 g/24h iv evitando utilizar el mismo antibiótico que en la descompensación anterior
<p><u>Grupo II: EPOC grave-muy grave (FEV₁<50%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sin riesgo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>* - Con riesgo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>* 	<ul style="list-style-type: none"> - Levofloxacino 500 mg /12h x 48 h vo ó iv seguido de 500 mg /24h 7-10 días o amoxicilina-clavulánico 1-2g/8h iv o ceftriaxona 1-2 g/24h iv evitando utilizar el mismo antibiótico que en la descompensación anterior - Si en los últimos 6 meses no ha tomado quinolonas ciprofloxacino 750 mg vo/12h ó 400 mg iv /8-12h 10-14 días - Alérgicos quinolona y casos graves: ceftazidima 2 g/8h iv 10-14 días asociado a amikacina 15 mg/kg/24h IV 3-5 días

*Riesgo de infección respiratoria por *Pseudomonas spp*

- EPOC con VEMS < 40% y más de 4 ciclos de antibiótico en 1 año o tratamiento con antibióticos de amplio espectro durante más de 7 días en el último mes o uso de corticoides sistémicos.
- Presencia de bronquiectasias
- SIDA con CD4 <100/mm³
- Trasplantados
- Neutropenia < 1000/mm³
- Fibrosis quística

2.3. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)

En la NAC, el microorganismo más habitualmente implicado es *Streptococcus pneumoniae*, sin embargo, la frecuencia de gérmenes atípicos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia sp* etc...) obliga a utilizar tratamiento antibiótico empírico con buena cobertura para ambos.

Para la valoración pronostica de la NAC y la decisión de ubicación del paciente se utiliza la Escala Fine y/o la Escala CURB-65.

Escala FINE: Predice mortalidad a los 30 días			
Parámetros demográficos	Puntos	Hallazgos exploratorio	Puntos
Hombre (edad)	nº años	Alteración nivel conciencia	+20
Mujer (edad)	nº años-10	TAS <90 mmHg	+20
Institucionalizado	+10	FC >125 pm	+10
		FR >30 pm	+20
		T ^a axilar < 35 ó >40 ^o C	+15
Antecedentes personales		Estudios complementarios	
Enfermedad neoplásica	+30	pH arterial < 7,35	+30
Enfermedad hepática	+20	pO ₂ < 60 mmHg ó Sat < 90%	+10
Insuficiencia cardiaca	+10	Urea >64 mg/dl ó Creat > 1,5	+20
Enf. cerebrovascular	+10	Sodio <130 mEq/l	+20
Enfermedad renal	+10	Glucemia >250 mg/dl	+10
		Hto < 30%	+10
		Derrame pleural	+10
Puntuación	Grupo	Mortalidad	Destino probable
<51	I	0,10%	Domicilio
<70	II	0,60%	Domicilio/observación 24 h
71-90	III	2,80%	Observación ó UCE 24-72 h
91-130	IV	8,20%	Ingreso (planta/UCI)
>130	V	29,20%	Ingreso (planta/UCI)

Escala CURB-65: Orienta posible destino del paciente

C	Confusión. Desorientación en tiempo, espacio y persona (1 punto)
U	Urea plasmática > 44 mg/dL (BUN $> 19,4$ mg/dL) (1 punto)
R	Frecuencia respiratoria ≥ 30 pm (1 punto)
B	TA sistólica < 90 mmHg o TA diastólica ≤ 60 mmHg (1 punto)
65	Edad ≥ 65 años (1 punto)

Puntuación	Estratificación	Mortalidad
0	Possible tratamiento ambulatorio	0,70%
1	Possible tratamiento ambulatorio	2,10%
2	Ingreso hospitalario (OBS/UCE/planta)	9,20%
3	Ingreso hospitalario en planta	15,50%
4 6 5	Ingreso hospitalario (considerar UCI)	>40%

Tratamiento

Neumonía adquirida en la comunidad	
Situación clínica	Antibiótico de elección
Fine I y II (tratamiento en domicilio)	<ul style="list-style-type: none"> - Levofloxacino 500 mg /12h x 24-72h vo seguido de 500 mg /24h. Duración total: 7-10 días - Amoxicilina 1 g/8h vo 7-10 días +/- azitromicina 500 mg/24h vo 5 días en función de sospecha clínica de neumonía atípica
Fine III (observación o Unidad de Corta Estancia)	<ul style="list-style-type: none"> -Levofloxacino 500 mg /12h x 24-72h vo/iv seguido de 500 mg /24h. Duración total: 7-10 días -Ceftriaxona 2 g/24h iv o amoxicilina 1 g/8h iv 7-10 días asociados a azitromicina 500 mg/24h vo /iv 7 días
Fine IV y V planta hospitalización	<ul style="list-style-type: none"> -Ceftriaxona 2 g/24h iv 7-10 días asociados a azitromicina 500 mg/24h iv 7 días -Como alternativa y en caso de alergia: levofloxacino 500 mg /12h x 24-72h vo/iv seguido de 500 mg /24h. Duración total: 7-10 días
Fine V que requiere ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (ver criterios ATS/IDSA 2007 para ingreso en UCI de NAC grave)	<ul style="list-style-type: none"> -Ceftriaxona 1 g/12h iv 7-10 días asociado a azitromicina 500 mg/24h iv 7 días o a levofloxacino 500 mg/12h 7 días -Alérgicos: levofloxacino 500 mg /12h iv. Se recomienda interconsulta a Servicio de Alergología debido a la gravedad de la infección

Criterios ATS/IDSA 2007 para ingreso en UCI de NAC grave

Criterios mayores	Criterios menores
Necesidad de ventilación mecánica Shock séptico	TA < 90 mmHg (que requiere fluidoterapia) Afectación multilobar (2 ó más lóbulos) FR ≥ 30 pm Confusión/desorientación Urea > 45 mg/dL PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 250 mmHg Leucopenia < 4000/mm ³ Trombopenia < 100.000/mm ³ Hipotermia (T ^a < 36°C)
Se debe cumplir un criterio mayor o 3 menores	

2.4. NAC grave en situaciones especiales

Tratamiento

NAC en situaciones especiales	
Situación clínica	Antibiótico de elección
Sospecha de infección respiratoria por <i>Pseudomonas spp</i> (ver tabla pág. 52)	<ul style="list-style-type: none"> - Piperacilina tazobactam 4/0,5 g /6h iv + levofloxacino 500 mg/12h iv 14 días mínimo - Alérgicos: levofloxacino 500 mg/12h iv + amikacina 15 mg/kg/24h iv 14 días mínimo
Sospecha de infección por anaerobios, neumonía aspirativa* o absceso de pulmón: <ul style="list-style-type: none"> - Absceso único (lesión cavitada >2 cm) - Abscesos múltiples (sospecha <i>S. aureus</i>) - Neumonía necrotizante (más de una lesión cavitada <2 cm) - Alérgicos (se recomienda interconsulta a Servicio de Alergología) - Si sospecha <i>Pseudomonas spp</i> (ver tabla pág. 52) o pacientes que hayan recibido recientemente tratamiento antibiótico - Si probabilidad SARM (ver tabla pág. 44) 	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina-clavulánico 2g/8h iv - Cloxacilina iv 1-2 g/4h iv + gentamicina 3mg/kg/día iv los 3 primeros días - Ceftriaxona 2g/12-24h iv + clindamicina 600-900 mg/8h iv - Clindamicina 600-900 mg/8h iv + gentamicina 5 mg/kg/24h - Piperacilina-tazobactam 4/0,5 g /6h iv o meropenem 1 g/8h iv asociado a amikacina 15 mg/kg/24h iv - Asociar linezolid 600 mg/12h iv

NAC en situaciones especiales	
Situación clínica	Antibiótico de elección
Neumonías asociadas a cuidados sanitarios (NACSS). (ver pág. 43)	- El tratamiento es igual que en la NAC (ver apartado 2.3.) sólo que si es Fine IV-V o requiere ingreso en UCI asociar linezolid 600 mg/12h iv
Duración: Vendrá definida por la situación clínica del paciente. En principio no se recomienda la utilización de aminoglucósidos más de dos semanas debido a su nefrotoxicidad.	

*Factores de riesgo para aspiración: boca séptica, trastornos deglutorios, enfermedad neurológica, etilismo, disminución del nivel de conciencia, institucionalizados, carcinoma broncogénico.

2.5. Neumonía nosocomial

Es la neumonía adquirida a partir de las 48 horas del ingreso hospitalario o durante los 10 días siguientes al alta de un hospital. Se puede dividir en:

A. Neumonía nosocomial precoz: Es la adquirida entre el 2º y 5º día de ingreso. La etiología es similar a la NAC.

B. Neumonía nosocomial tardía o de riesgo: Es la adquirida después del 5º día de ingreso. Además de los gérmenes de la neumonía nosocomial precoz, se deben considerar otros microorganismos de origen hospitalario, especialmente *Pseudomonas* spp. y otros gérmenes resistentes menos habituales como *Legionella*, SARM etc...

La gravedad de la neumonía se define con la presencia de alguna de las siguientes variables:
<ul style="list-style-type: none"> - Ingreso en UCI - Insuficiencia respiratoria grave (necesidad de ventilación mecánica y necesidad de una fracción de oxígeno inspirado $[FiO_2] > 35\%$ para mantener una saturación arterial de oxígeno $[SaO_2] > 90\%$) - Progresión radiográfica o cavitación o afección multilobar - Evidencia de sepsis grave o shock séptico (ver apartado sepsis grave pág. 47)

Tratamiento

Neumonía nosocomial	
Situación clínica	Antibiótico de elección
A. Neumonía nosocomial precoz	Mismo tratamiento que NAC (ver apartado 2.3)
B. Neumonía nosocomial tardía o de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> - Sin antibioterapia previa de amplio espectro o con antibioterapia previa de amplio espectro con carbapenem - Con antibioterapia previa de amplio espectro (uso previo de piperacilina/tazobactam) - Si riesgo de SARM en la unidad correspondiente - Alérgicos a betalactámicos: 	<ul style="list-style-type: none"> - Piperacilina/tazobactam 4/0,5 g/6h iv 7-21 días. Si gravedad asociar amikacina 15 mg/kg/24h iv - Meropenem 1 g/8h iv 7-21 días. Si gravedad asociar amikacina 15 mg/kg/24h - Asociar vancomicina 1 g/12h iv o linezolid 600 mg/12h iv - Gentamicina 5 mg/kg/24h iv + aztreonam 1 g/6h iv + vancomicina 15 mg/kg/12h iv o linezolid 600 mg/12h iv

C. Neumonías asociadas a ventilación mecánica

Neumonía precoz (4 días o menos desde la intubación):	
Etiología más frecuente	Antibiótico de elección
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , bacilos gram negativos, <i>S. aureus</i> (SAMS o SARM) y anaerobios en caso de aspiración.	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina-clavulánico 1 g/8h iv o cefotaxima 1 g/6h iv 10 días - Alérgicos: levofloxacino 500 mg/12h iv 10 días
Neumonía tardía (más de 4 días desde la intubación)	
Etiología más frecuente	Antibiótico de elección
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , bacilos gram negativos, <i>S. aureus</i> (SAMS o SARM) y anaerobios en caso de aspiración.	<p><u>Sin antibioterapia previa de amplio espectro:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Piperacilina-tazobactam 4/0,5 g /6h iv o ceftazidima 1 g/8h iv asociado a amikacina 15 mg/kg/día iv o ciprofloxacino 400 mg/8h iv durante 14 días.* <p><u>Con antibioterapia previamente de amplio espectro:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Meropenem 1 g/8h iv o piperacilina/tazobactam 4/0,5 g /6h iv (dependiendo del antibiótico previo utilizado) asociado a tobramicina 3-5 mg/kg/día iv o ciprofloxacino 400 mg/8h iv durante 14 días*

*Sólo se debe asociar linezolid 600 mg iv/12h si no se puede descartar otro foco asociado, especialmente bacteriemias por catéter o si se sospecha SARM

Bibliografía:

1. Rosario Menéndez y col. “Neumonía adquirida en la comunidad”. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2010 ;46(10):543–558.
2. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias”. Coordinador: Agustín Julián Jiménez. Monografías de Emergencias Volumen 3 - Número 4 - Julio 2009
3. Lionel A. Mandell et al. “Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults”. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society. Clin Infect Dis. (2007) 44 (Supplement 2): S27-S72. doi: 10.1086/511159
4. Donald M Yealy. “Community-acquired pneumonia in adults: Risk stratification and the decision to admit”. UpToDate. www.uptodate.com
5. Thomas M File. “Treatment of community-acquired pneumonia in adults in the outpatient setting”. UpToDate. www.uptodate.com
6. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007;44(sup2):s27-s72

3. Infección intraabdominal

Autores: Ignacio Goena y Fernando Garnateo (Servicio de Cirugía General y Digestiva), Carlos Merino (Servicio de Anestesiología y Reanimación)

La infección intraabdominal (IIA) se define como el proceso infeccioso que afecta a la pared de las vísceras huecas abdominales o bien avanza más allá de los límites de éstas, alcanzando el compartimento peritoneal. La mortalidad global es del 23 %.

Las infecciones de mayor relevancia son las peritonitis y los abscesos. Las peritonitis se clasifican en:

- *Primarias*, en las que no hay alteración de la integridad del tracto digestivo
- *Secundarias*, por afectación y/o perforación de alguna víscera (es la más frecuente)
- *Terciaria*, en pacientes multioperados, en CMI o sépticos de otros orígenes. No hay que confundir las peritonitis terciarias con las persistencias o recurrencias de IIA mal tratadas.

Los abscesos constituyen una correcta respuesta del huésped, que consigue localizar y aislar el foco infeccioso.

Objetivos del tratamiento

- Control adecuado del foco, bien sea quirúrgico o percutáneo. En determinadas condiciones es aconsejable el uso de la laparotomía abreviada.
- Medidas de soporte en función de comorbilidad y afectación sistémica secundaria a la infección.
- Utilización adecuada del tratamiento antibiótico.

Presencia de factores de riesgo:
Edad > 65 años, diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, desnutrición, inmunosupresión, infección >24 horas, peritonitis grave (>26) según clasificación de Mannheim (ver tabla)

	Sin factores riesgo	Con factores de riesgo
Pacientes sin tratamiento antibiótico previo:	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina clavulánico 2 g/8h iv - Cefotaxima 2 g/8h iv + metronidazol 500 mg/8h iv 	<ul style="list-style-type: none"> - Ertapenem 1 g/24h iv
Pacientes con tratamiento antibiótico previo y/o sepsis grave (ver pág. 47)	<ul style="list-style-type: none"> - Piperacilina-Tazobactam 4g/8h iv o meropenem 1 g/8h iv asociado o no a amikacina 15 mg/kg/24h iv - Alérgicos**: Vancomicina* 15 mg/kg/12h iv + amikacina 15 mg/kg/24h iv + metronidazol 500 mg/8h iv 	

*Valorar uso de daptomicina o linezolid en insuficiencia renal.

**La otra opción terapéutica sería tigeciclina 100 mg iv 1 dosis seguido de 50 mg/12 iv asociado a amikacina 15 mg/kg/24h iv o a acípofloxacino para cubrir *Pseudomonas spp.*

Duración del tratamiento antibiótico	
24 horas	<ul style="list-style-type: none"> -Lesión intestinal por traumatismo penetrante de < 12 h de evolución -Perforación gastroduodenal o de yeyuno proximal, en ausencia de tratamiento antiácido o quimioterapia, de < 24 h de evolución -Apendicitis o colecistitis sin evidencia de gangrena, perforación o absceso, con intervención precoz y efectiva
3 días	<ul style="list-style-type: none"> -Infección leve-moderada sin factores de riesgo de mala evolución y control de foco adecuado.
5 días	<ul style="list-style-type: none"> -Infección grave en el paciente sin shock séptico, control de foco adecuado, recuperación de funcionalismo intestinal y descenso de la PCR > 50% en relación a los valores del día del control del foco.

Clasificación de Mannheim

Factor de riesgo	Puntuación
Edad > 50 años	5
Sexo femenino	5
Fallo orgánico	7
Malignidad	4
Duración preoperatoria de la peritonitis (primeros síntomas) > 24 horas	4
Origen no colónico	4
Diseminación difusa	6
Exudado (sólo una respuesta)	
Claro	0
Purulento	6
Fecaloideo	12
Índice pronóstico de Mannheim >26 = peritonitis grave	

Bibliografía:

1. Xavier Guirao et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. Cirugía Española.2010; 87 (2): 63 – 81
2. S. Alonso Gonçalves, A. Sitges Serra. Pautas ed antibioticoterapia en la infección intraabdominal. En “Infecciones Quirúrgicas. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirujanos. Aran Ediciones S.A. Madrid 2006. 282 - 292
3. Mazuski J et al. The Surgical Infection Society Guidelines on antimicrobial therapy for Intra Abdominal Infections. Surgical Infections. 2002; 3: 163-173

4. Colecistitis y colangitis

Autor: Felix Zubia. Servicio de Cuidados Médicos Intensivos.

La gran mayoría de las infecciones biliares son leves, pero en ocasiones puede cursar con shock séptico asociado. Es por ello que debemos valorar el estado general del paciente a la hora de decidir el tratamiento antibiótico a emplear, además de las diferentes opciones quirúrgicas.

El tratamiento antibiótico estaría indicado en las siguientes situaciones:

Colecistitis y colangitis	
Indicación de tratamiento	Antibiótico de elección
Colecistitis aguda simple (litiásica) en paciente que tras 12 horas de tratamiento sintomático no mejora o cumple criterios de sepsis (ver capítulo sepsis pág. 47)	<ul style="list-style-type: none">- Amoxicilina-clavulánico 2 g/8h iv o ceftriaxona 1 g/12h- Alérgicos: ciprofloxacino 400 mg/12 iv + metronidazol 500 mg/8h iv
Colangitis, colecistitis enfisematosas, gangrenosa o en pacientes con criterios de sepsis grave, o colangitis secundaria a endoscopia de la vía biliar (riesgo de P. aeruginosa)	<ul style="list-style-type: none">- Piperacilina/tazobactam 4/0,5 g /6-8h iv- Alérgicos: ciprofloxacino 400 mg/12h iv + metronidazol 500 mg/8h iv*
Shock séptico y/o antecedentes de SARM	<ul style="list-style-type: none">- Piperacilina/tazobactam 4/0,5 g /6-8h iv o Meropenem 1 g/8h + vancomicina** 15 mg/kg/12h iv- Alérgicos: valorar prueba de provocación a meropenem. (Ver capítulo alergias pág. 37)
Duración: 5-7 días si el drenaje de la vía biliar ha sido efectivo, o se realiza una colecistectomía.	

*Como el porcentaje de resistencias a quinolonas es muy elevado es **especialmente importante realizar interconsulta urgente a Servicio de Alergología** (ver capítulo alergias pág. 38). Si no es alérgico a carbapenems tratar con **meropenem** 1g/8h iv + **tobramicina** 5mg/kg/24h iv.

**Valorar uso de daptomicina o linezolid en insuficiencia renal.

Bibliografía:

1. Brand M, Bizo D, O'Farrell P. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 oct 6.
2. Calero García P, Ruiz Tovar J, Sanjuanbenito Dehesa A, Calero Amaro A, et al. Acute cholecystitis: is it still justified to delay surgery? *Cirugía Española* 2010, Aug; 88 (2): 92-6.
3. Kittisupamongkol W. Role of antibiotics in the severity of cholecystitis. *Am J Surg* 2010 May; 199 (5): 723.
4. Sattar I, Aziz A, Rasul S, et al. Frecuency of infection in cholelithiasis. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007 January, 17 (1): 48-50.
5. Bilhartz LE, Horton JD. Gallstone disease and its complications. *Gastrointestinal and liver diseases*. Sleisenger and Fortran. Filadelfia: WB Saunders Co., 1998; 948-972.
6. Harris A, Chong Hen Chang A, Torres Viera C, et al. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999; 31: 718-724.
7. Van den Hazel SJ, Speelman P, Tygat GNJ, et al. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 279-286.
8. Westphal JF, Brogard JM. Billiary tract infections. A guide to drug treatment. *Drugs* 1999; 57, 81-91.
9. Bilhartz LE, Horton JD. Gallstone disease and its complications. *Gastrointestinal and liver diseases*. Sleisenger and Fortran. Filadelfia: WB Saunders Co., 1998; 948-972.
10. Harris A, Chong Hen Chang A, Torres Viera C, et al. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP). *Endoscopy* 1999; 31: 718-724.
11. Van den Hazel SJ, Speelman P, Tygat GNJ, et al. Role of antibiotics in the treatment and prevention of acute and recurrent cholangitis. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 279-286.
12. Westphal JF, Brogard JM. Billiary tract infections. A guide to drug treatment. *Drugs* 1999; 57, 81-91.

5. Pancreatitis aguda grave

Autor: Felix Zubia. Servicio de Cuidados Médicos Intensivos.

La pancreatitis aguda grave (PAG) presenta dos fases en su evolución. Una fase de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) no infecciosa, debida a la inflamación pancreática, y una fase de complicaciones locales, a partir de la segunda semana.

Dentro de las complicaciones tardías, se encuentran las infecciosas, que son de dos tipos: la necrosis infectada, que aparece en las 4 primeras semanas y sin cápsula que lo delimita, y el absceso, a partir de la cuarta semana y con una cápsula que lo delimita.

La necrosis infectada aparece en un 40-70% de las PAG con necrosis, y su mortalidad es del 40-50%. El absceso pancreático aparece en un 10%, y su mortalidad, del 10-20%.

No se recomienda el uso de profilaxis antibiótica precoz para prevenir la translocación bacteriana y la infección de la necrosis pancreática. La profilaxis antibiótica no reduce ni la infección de la necrosis del páncreas ni reduce la mortalidad (1,2). Las diferentes sociedades médicas retiraron la indicación de profilaxis en el año 2007 (3,4).

Las indicaciones aceptadas para el uso de antibiótico, **considerando que se debe realizar la búsqueda de infección pancreática a partir del día 8 de evolución si el paciente presenta fiebre o deterioro del estado general**, son las siguientes:

Pancreatitis aguda grave	
Indicación de tratamiento	Antibiótico de elección*
<ul style="list-style-type: none">- Pancreatitis en fisematosas demostrada por TAC- Infección pancreática demostrada por presencia de aire en colecciones en TAC o cultivo positivo por PAAF guiada por TAC. Además de antibiótico precisan cirugía urgente y necrosectomía con lavados.- Aparición de fracaso orgánico o multiorgánico a partir del día 8 de evolución- Tras cirugía pancreática por otro motivo como el síndrome compartimental como tratamiento anticipado	<ul style="list-style-type: none">- Meropenem 1 g/8 iv 14 días- Alérgicos: ciprofloxacino 400 mg/12h iv + metronidazol 500 mg/8h iv 14 días

*Tras recibir los resultados se debe desescalar según antibiograma, considerando la difusión de los antibióticos en el páncreas: cefuroxima ciprofloxacino y metronidazol presentan buena difusión al páncreas. Contrariamente piperacilina/tazobac-tam no presenta buena difusión.

Bibliografía:

1. Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Surg 2007; 245: 674-683.
2. Bai YB, Gao J, Zou DW, et al. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol 2008; 103: 104-110.
3. Nathens AB, Curtis JR, Beale RJ, et al. Management of the critically ill patient with severe acute pancreatitis. Crit Care Med 2004; 32:2524-2536.
4. Maraví Poma E, Jiménez Urra I, Arana E, et al. Antibióticos y pancreatitis aguda grave en Medicina Intensiva. Estado actual. Recomendaciones de la 7^a Conferencia de Consenso de la SEMICYUC. Med Intensiva 2008; 32 (2): 78-80.

6. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática

Autor: Juan Arenas. Servicio de Digestivo.

Las infecciones bacterianas son una complicación importante de los pacientes con cirrosis hepática principalmente en hospitalizados. Una de las infecciones mejor caracterizadas en el paciente con cirrosis es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), frecuente en los pacientes con ascitis y asociado a una alta morbilidad y mortalidad.

Estudios recientes (1) han demostrado que entre el 32 y el 34% de los pacientes con cirrosis hepática desarrollan una infección en el momento del ingreso o durante el mismo (2). Dicha infección es más alta (45%) en los pacientes con hemorragia digestiva alta (3). Estas cifras contrastan con las tasas de infección de la población general que oscila alrededor del 6%. Las infecciones más frecuentes encontradas son la peritonitis bacteriana espontánea (25%), infecciones urinarias (20%) y neumonías (15%) (4).

Aunque la tasa de curación de las infecciones es superior al 90%, estas conllevan un riesgo de mortalidad por la inmunosupresión propia de la cirrosis hepática y por los trastornos hemodinámicos que conlleva el deterioro de la función renal. Por ello se aconseja realizar el diagnóstico y el tratamiento lo antes posible (5).

El diagnóstico de la PBE se realiza en base a una paracentesis (indicada en todo paciente que ingresa con ascitis) con análisis de número de polimorfonucleares (PMN) en líquido ascítico y cultivo en frasco de hemocultivos.

Si hay derrame pleural debe practicarse toracocentesis diagnóstica con análisis y cultivo del líquido pleural.

Se pueden ver 4 variantes de infección de líquido ascítico:

	PBE	Ascitis bacteriana no neutrocítica	Ascitis neutrocítica	Peritonitis bacteriana secundaria
Células	*>250 PMN / mm ³	<250 PMN / mm ³	>250 PMN/ mm ³	>250 PMN/ mm ³
Cultivo	Positivo	Positivo	Negativo	Múltiples bacterias
Tratamiento antibiótico	Sí	No-seguimiento	Sí	Sí + investigar otras causas

*La especificidad aumenta si > 500/mm³

La **PBE** es una infección del líquido ascítico en ausencia de un foco séptico intraabdominal. El término espontánea no invalida la existencia de una infección urinaria ni una neumonía.

Los gérmenes más frecuentes son las enterobacterias (75%), cocos gram positivos como *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos no enterococos de origen cutáneo y respiratorio (20%)

Se iniciarán medidas de soporte, como acceso venoso, control de diuresis y vigilancia hemodinámica. Solo se hará dieta absoluta para los casos raros en que haya ileo paralítico. Dado que la función renal marca el pronóstico de estos pacientes, deben evitarse los fármacos potencialmente nefrotóxicos como AINEs, aminoglucósidos y diuréticos.

El **empiema bacteriano espontáneo (EBE)** (infección del líquido pleural en ausencia de neumonía) se puede dar en pacientes cirróticos con hidrotórax.

El diagnóstico de **bacteriemia espontánea (BE)** se establece por hemocultivos positivos en ausencia de foco infeccioso. Los gérmenes habituales son los mismos que en PBE.

El tratamiento para la PBE, el EBE y la BE es el mismo:

Tratamiento empírico PBE, EBE, BE

- **Ceftriaxona** 2 g /24h iv en el momento del diagnóstico. Continuar con 1gr/12-24h.
- Alérgicos: Estén o no recibiendo norfloxacino para decontaminación **aztreonam** 2 g/12h iv + **vancomicina** 15 mg/kg/12h iv en caso de paciente con buen funcionamiento renal. En caso contrario asociar **linezolid** 600 mg/12h iv/vo.
- El empleo de carbapenemes se reserva para aquellos pacientes con mala respuesta al tratamiento antibiótico empleado o que desarrollen complicaciones graves como la sepsis grave o shock séptico. En caso de alergia a betalactámicos valorar prueba de provocación a **meropenem**. (Ver capítulo alergia. Pag. 37)
- **Duración:** mínimo 5 días. Se debe realizar paracentesis de control cada 48 h hasta demostrar la resolución de la infección (< 250 PMN/mm³) y continuar el tratamiento 48 h más.
- Si hay disfunción renal la administración de **albúmina** es útil y necesaria.

En los pacientes que no mejoran debe de pensarse en una peritonitis secundaria, en microorganismos resistentes o en *S. aureus* resistentes a la meticilina.

Ante un deterioro clínico con cultivos negativos se añade ampicilina 2g /6h iv para cubrir *Listeria monocytogenes* y *Enterococcus faecalis*.

Bibliografía:

1. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33(1):41-8.
2. Fernández J, Navasa M, Planas R, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133(3):818-24.
3. Bernard B, Grange JD, Khac EN, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29(6):1655-61.
4. Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(1):77-93.
5. García-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2009;104(7):1802-29.

7. Diarrea aguda comunitaria y nosocomial

Autor: Luis Bujanda. Servicio de Digestivo..

Se considera diarrea aguda cuando se producen más de 3 deposiciones al día y dura menos de 3-4 semanas. En >90% de los casos la duración es menor a 5 días.

El término disentería implica sangre en las heces e indica presencia de un microorganismo enteropatógeno que invade la mucosa intestinal.

La etiología más frecuente es la infección vírica (Novirus spp). También puede ser bacteriana y parasitaria. Las principales bacterias aisladas son *Salmonella* spp (55%) y *Campylobacter* spp (35%). Otras posibles causas pueden ser fármacos, alergias alimentarias, etc...En el paciente hospitalizado *Clostridium difficile* (CD) es la causa más habitual de diarrea nosocomial en adultos. Así mismo debe considerarse en pacientes que vengan de residencias o previamente tratadas con antibióticos.

Criterios de gravedad de diarrea aguda

- Edad > 80 años
- Temperatura > 38,5°C
- Sangre mezclada en las heces
- Dolor abdominal intenso
- Enfermedades crónicas asociadas o situaciones de inmunodepresión (VIH, cáncer, trasplante, tratamiento con inmunosupresores, enfermedades autoinmunes)

Criterios de ingreso

- Intolerancia a los líquidos por vómitos que no ceden con antieméticos
- Alteración analítica o signos de complicaciones en las pruebas complementarias
- Pérdida de peso >5% o signos físicos de deshidratación grave
- Diarrea aguda moderada-grave que no mejora en 2-3 días a pesar de un tratamiento adecuado

7.1. Diarrea aguda comunitaria. Tratamiento.

- Reposición de líquidos y electrolitos por vía oral. Si la diarrea es grave iniciar fluidoterapia intravenosa.
- Antiemesis si precisa.
- **En general no es necesaria la antibioterapia** excepto en los casos de gravedad (ver tabla).

- En caso de iniciar tratamiento antibiótico, una vez recogido el coprocultivo se iniciará **ciprofloxacino** 400 mg/12h iv durante al menos 2-3 días.
- No es aconsejable el tratamiento sintomático de la diarrea con loperamida y racecadrotilo en el paciente ingresado.

7.2. Diarrea nosocomial. Tratamiento.

Diarrea por <i>Clostridium difficile</i> (CD)	
Indicación de tratamiento	Antibiótico de elección
<ul style="list-style-type: none"> - Sospecha de infección por CD: <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento previo con antibióticos - Paciente hospitalizado - Edad avanzada - Inmunodeprimidos 	<ul style="list-style-type: none"> - De elección: metronidazol 250 mg/6h o 500 mg/8h vo 10-14 días. Dar iv si no dispone de vía oral. - Alternativa: vancomicina 125 mg /6h vo 10-14 días
-Pacientes en estado grave*	- Metronidazol 500 mg/8h vo/iv asociado a vancomicina 125-500 mg/6h vo

*Criterios de gravedad de la diarrea asociada a CD	
Cumplimiento de uno de los siguientes criterios	Cumplimiento de al menos dos de los siguientes criterios
<ul style="list-style-type: none"> -- Insuficiencia renal - Leucocitos > 20.000/mm³ - Presencia de seudomembranas en colonoscopia - Ingreso en UCI por deterioro general 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad > 60 años - Temperatura > 38,3°C - Albúmina sérica < 2,5 mg/dL - Leucocitos > 15.000/mm³

Si la evolución es fulminante (cuando no responde al tratamiento en 48 horas) valorar tratamiento quirúrgico.

7.3. Prevención

- Todos los pacientes con diarrea aguda y el personal sanitario que lo atiende deben extremar las medidas higiénicas. Se recomienda lavarse las manos frecuentemente con jabón o desinfectante. El desinfectante adecuado es la clorhexidina, ya que las soluciones hidroalcohólicas no son eficaces para bacterias esporuladas como el CD.
- En caso de diarrea por CD se debe indicar aislamiento de contacto, suspender antibiótico desencadenante (si es posible) y comunicar el caso al servicio de Medicina Preventiva.

Bibliografía:

1. Casburn AC, Farthing MJC. Management of infectious diarrhoea. *Gut* 2004; 53:296-305.
2. DuPont HL. Systematic review: the epidemiology and clinical features of traveller's diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 187-196
3. Emparanza Knörr JI, Ozcoidi Erro I, Martínez Andueza MC, et al. I. Systematic review of the efficacy of racecadotril in the treatment of acute diarrhoea. *An Pediatr* 2008; 69:432-8.
4. Herranz Jordán B, Franco Lovaco A, Caballero Martínez F, et al. Variabilidad en la composición y aceptación de dos soluciones de rehidratación oral: limonada alcalina y Suerooral hiposódico. *Rev Pediatr Aten Prim* 1999; 2:59-72.
5. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology* 2009; 136:1874-86.
6. Riddle MS, Arnold S, Tribble DR. Effect of adjunctive loperamide in combination with antibiotics on treatment outcomes in traveler's diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1007-14.
7. Thielman NM, Guerrant RL. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 2004, 350:38-47.
8. Vitoria Miñana I, Castells Piera X, Calatayud Ferré O, et al. Rehidratación oral con bebidas refrescantes. Riesgo de yatrogenia. *Nutrición Infantil* 2002, 60:205-210.

8. Infección de piel y partes blandas. Pie diabético.

Autores: Anna Tuneu (Servicio de Dermatología), José Ramón Aginaga. (Servicio de Urgencias), Ainhoa Amador (Servicio de Cirugía Plástica), Carmen Garde (Servicio de Hospitalización a Domicilio), Francisco Rodríguez (Servicio de Enfermedades Infecciosas), José Luis Higuera (Servicio de Cirugía Vascular)

8.1. Infección de piel y partes blandas

Las infecciones de piel y tejidos blandos son frecuentes y su gravedad es variable, abarcando desde procesos banales hasta letales. En el diagnóstico lo más importante es determinar la profundidad y la extensión de la lesión, estructuras involucradas, existencia o no de necrosis, y el grado de afectación sistémica.

El diagnóstico del agente etiológico es a menudo difícil y generalmente innecesario en pacientes con signos y síntomas leves tratados en su domicilio. Es necesario valorar en cada caso los factores de riesgo de mala evolución, factores predisponentes y comorbilidades, así como los signos exploratorios sugestivos de infección necrosante para valorar el ingreso del paciente. En la tabla siguiente se resumen los principales datos a tener en cuenta antes de tomar la decisión (ingresar, realizar cultivos, tratar o no con antibióticos dirigidos, y si procede, con cirugía)

Factores de riesgo de mala evolución o criterios de gravedad

- Diabetes mellitus descompensada, obesidad mórbida, etilismo crónico, cirrosis, tratamiento inmunosupresor, neoplasia/neutropenia, VIH, enfermedad cardiopulmonar, insuficiencia renal avanzada, enfermedad vascular periférica, asplenia
- Otros: edad > 65 años, quemados, ADVP, traumatismos abiertos, procedimientos quirúrgicos, parto, AINEs

Signos sugestivos de infección necrosante

- Dolor desproporcionado a los hallazgos físicos
- Bullas violáceas
- Hemorragias cutáneas
- Anestesia cutánea
- Rápida progresión del eritema o del borde de la lesión
- Presencia de gas en los tejidos (crepitación a la palpación o en las pruebas de imagen)
- Signos de afectación sistémica

Criterios de ingreso*

- Presencia de afectación extensa
- Progresión de la infección a pesar del tratamiento antibiótico
- Pacientes que cumplen los criterios de gravedad y signos clínicos sugestivos de infección necrosante
- Afectación de cara, mano o genitales, ya que presentan elevada probabilidad de afectación de estructuras subyacentes o de diagnóstico alternativo
- Intolerancia digestiva al tratamiento
- Dificultad social para el tratamiento ambulatorio

*Valorar interconsulta a Dermatología.

8.1.1. Infecciones superficiales o simples.

• Impétigo: Infección primaria superficial de la piel, constituida por pequeñas vesículas, que evolucionan a pústulas dando lugar a lesiones costrosas muy pruriginosas. No suele existir afectación sistémica.

• Foliculitis/forúnculo: Infección del folículo piloso. La etiología suele ser *Staphylococcus aureus*.

• Erysipela: Infección de la dermis superior, con afectación de los vasos linfáticos superficiales, que se manifiesta por una placa sobrelevada, color rojo brillante, bien demarcada de la piel sana circundante y dolorosa. Suele ser de aparición brusca, con dolor y fiebre.

• Celulitis simple: Es una infección de la dermis que afecta a tejido subcutáneo, a menudo a raíz de pequeños traumatismos o lesiones previas de la piel de extensión rápida.

Se manifiesta como una lesión extensa eritematosa caliente y dolorosa con aspecto edematoso y de bordes mal definidos, que puede acompañarse de fiebre, adenopatías regionales y malestar general.

En la infección localizada se realizará tratamiento local con limpieza y lavado con antiséptico tópicos. Si la infección es extensa se iniciará antibioterapia y valorará la necesidad de desbridamiento quirúrgico.

Situación clínica	Antibiótico elección
Paciente ambulante: - Impétigo (<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>) - Erisipela (<i>S. pyogenes</i>), - Celulitis simple (<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus spp.</i>)	- Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8h vo o cefadroxilo (para paciente ambulante) 500 mg/12h vo - Alérgicos: clindamicina 300-600 mg/8h vo o levofloxacino 500 mg/24 vo - Si SARM: cotrimoxazol 800/160 mg/12h vo o ácido fusídico 0,5-1 g/8-12h vo
Celulitis simple en paciente hospitalizado	- Amoxicilina-clavulánico 1-2 g/ 8h iv o ceftriaxona 1 g/ 12 h iv - Alérgicos: clindamicina 600 mg/8h iv o vancomicina 15mg/kg/12h iv o levofloxacino 500 mg/24 iv
Otros	
- Paciente con enfermedad subyacente o en contacto con agua (<i>A. hydrophila</i> en agua dulce y vibrios y <i>Mycobacterium marinum</i> (raro) en agua marina).	- Ceftriaxona 1g/24 h iv + cloxacilina 1g/4-6h iv. Si agua marina, asociar doxiciclina 100 mg/12h iv
- Punción en la planta del pie (<i>Pseudomonas spp.</i>)	- Paciente ambulante: ciprofloxacino 500 mg cada 12 h vo - Paciente hospitalizado. piperacilina-tazobactam 4 g/8h iv
- Sospecha de bacilos gram negativos*	- Piperacilina-tazobactam 4 g/8h iv - Alérgicos: ciprofloxacino 400 mg /12h iv + amikacina 1 g/24h iv
- Sospecha de SARM (ver tabla pág. 44)	- Vancomicina ** 15 mg/kg/12h iv
- Abscesos cutáneos	- Desbridamiento quirúrgico - Ambulante: amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8h vo - Hospitalizado: cloxacilina 2-3 g iv/6h iv

*Diabetes Mellitus tipo I, úlceras crónicas pluritratadas, inmunodeprimidos.

**Valorar uso de linezolid o daptomicina en insuficiencia renal

8.1.2. Infecciones necrotizantes de piel y tejidos blandos (ver signos sugestivos en la tabla de la página anterior)

Infección rápidamente progresiva con necrosis de la piel, tejido celular subcutáneo, fascias y, en ocasiones, músculo que amenaza la vida del paciente.

Las infecciones más frecuentes son por *Streptococcus sp*, *Clostridium* o infecciones mixtas aerobia y anaerobia con predominio de gram negativos.

Lo más importante es el **diagnóstico precoz** y el tratamiento agresivo inicial. El diagnóstico de fascitis necrotizante se realiza mediante cirugía y el tratamiento es también principalmente quirúrgico.

Tratamiento:

La fascitis es una entidad de diagnóstico y tratamiento **quirúrgico**.

Ante la sospecha clínica de fascitis o celulitis necrotizante el tratamiento es quirúrgico principalmente junto con la instauración de la antibioterapia correspondiente.

Situación clínica	Antibiótico elección
<ul style="list-style-type: none">- Celulitis necrotizante monomicrobiana (Gangrena de Meleney, celulitis por clostridios y mionecrosis clostridiana o gangrena gaseosa)- Sospecha de mionecrosis por <i>Streptococcus sp</i>	<ul style="list-style-type: none">- Penicilina G sódica 5 MUI/6h IV +/- clindamicina 600 mg/6h iv
<ul style="list-style-type: none">- Fascitis necrotizante	<ul style="list-style-type: none">- Meropenem 1-2 g/8h iv + clindamicina 600 mg/6-8h iv- Sospecha de SARM (ver tabla pág. 44): asociar vancomicina* 15 mg/kg/12h iv
<ul style="list-style-type: none">- Alérgicos	<ul style="list-style-type: none">- Alérgicos: clindamicina 600 mg/8h iv + amikacina 1 g/24h iv + vancomicina* 15 mg/kg/12h iv

* Valorar uso de linezolid o daptomicina en insuficiencia renal

8.1.3 Mordeduras de animales

Situación clínica	Antibiótico elección
Mordedura animal o humana	<ul style="list-style-type: none">- Amoxicilina-clavulánico 875/125 mg/8h vo 5-10 días
Alérgicos	<ul style="list-style-type: none">- Clindamicina 600 mg/8h vo + ciprofloxacino 500 mg/12h vo 5-10 días

En heridas no infectadas se recomienda dosis profiláctica de antibiótico 5-10 días pues es difícil saber el potencial de infección y la evolución puede ser errática.

8.1.4. Infecciones de herida quirúrgica

– Heridas superficiales incisionales: afectan a espacio subcutáneo, entre piel y la fascia muscular subyacente, ocurren dentro de los treinta días tras cirugía y cumplen uno de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento de la incisión
- Cultivos positivos obtenidos del tejido o fluido de la herida de manera aséptica (no sirven tomas superficiales con hisopo)
- Signos locales y síntomas de dolor o induración, eritema.

– Heridas incisionales profundas: incluyen capas profundas (fascia y músculo) y suceden dentro de los 30 días post cirugía o un año si existe prótesis y tienen los mismos signos y síntomas que en caso anterior.

– Infección de órgano o espacio: como las anteriores pero interesa otras partes (órgano o espacio) distinto de la incisión original. Las infecciones de prótesis ortopédicas se tratan en otro apartado de esta guía.

El tratamiento de las heridas superficiales incisionales se realiza con medidas locales y drenaje. No tratar la colonización (valorar presencia de signos clínicos y/o leucocitos).

El tratamiento de heridas incisionales profundas: precisan drenaje quirúrgico y tratamiento antibiótico:

Infección de heridas incisionales profundas	
- Paciente sin antibioterapia previa	- Amoxicilina-clavulánico 2g/8h iv
- Paciente con antibioterapia previa	- Depende del tipo de cirugía, tipo de localización, gravedad del paciente y antibióticos previos utilizados

Recordar que las recomendaciones de tratamiento realizadas son empíricas, por lo que se debe reajustar tratamiento y realizar desescalamiento terapéutico una vez conocidos los resultados de los cultivos.

Bibliografía:

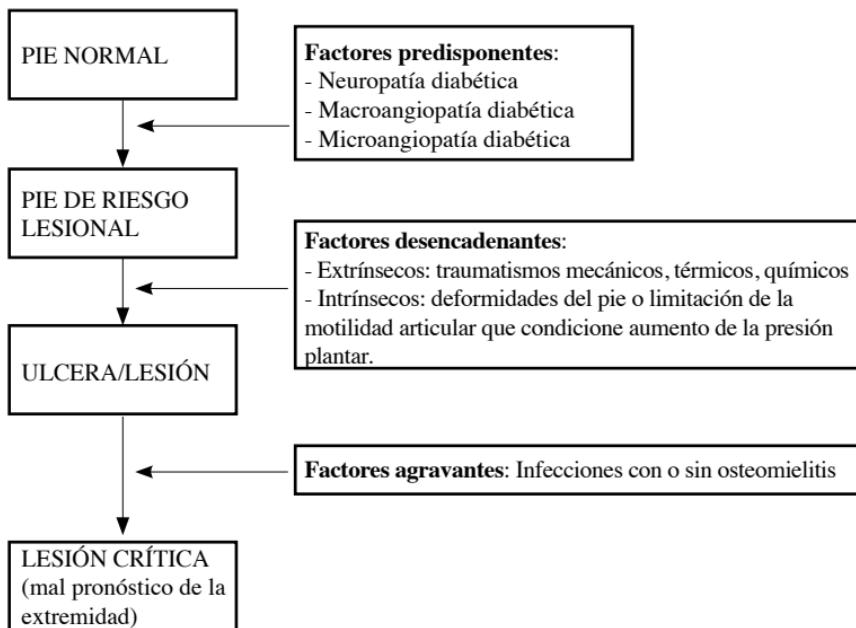
1. IDSA practice guidelines for the diagnosis and management of skin and softtissue infections.
2. Guía de terapéutica antimicrobiana 2010. J. Mensa.
3. Protocolos terapéuticos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
4. Protocolo diagnóstico y tratamiento empírico de las infecciones de partes blandas. Celulitis. Medicine 2010.
5. Infecciones de piel y partes blandas. Med Clin 2009; 133: 552-64.

8.2. Infección de pie diabético

Es una entidad clínica de base etiopatogénica neuropática, inducida por la hiperglucemia mantenida, en la que con o sin coexistencia de isquemia y previo desencadenante traumático, se produce lesión y/o ulceración del pie.

Existen tres factores fundamentales en su fisiopatología: **la neuropatía, la isquemia y la infección**. La isquemia es secundaria a lesiones arterioescleróticas. La ateromatosis arterial en el enfermo diabético no presenta elementos diferenciables del no diabético.

El llamado pie diabético es un proceso que se desarrolla debido a la interacción de diferentes factores.



A. Pie diabético ulcerado

Ante una úlcera en un pie diabético, valorar: situación vascular y la existencia o no de infección/osteomielitis asociada.

Las úlceras podríamos clasificarlas de una forma sencilla en **neuropáticas** y **neuroisquémicas**.

Diagnóstico diferencial	
Úlcera neuropática	Úlcera neuroisquémica
<ul style="list-style-type: none"> - Indolora - Pulsos presentes - Sacabocados - Planta del pie - Callosidades - Pie seco y caliente - Flujo sanguíneo aumentado - Pérdida de sensibilidad - Venas dilatadas - Deformidades óseas 	<ul style="list-style-type: none"> - Dolorosa - Pulsos ausentes - Margen irregular - Dedos del pie - Sin callosidades - Pie frío y cianótico - Flujo sanguíneo disminuido - Hallazgos sensoriales variables - Venas colapsadas - Sin deformidades óseas

B. Pie diabético infectado

PEDIS**	SEVERIDAD	EVIDENCIA INFECCIÓN
1	No infectada	Herida sin pus ni inflamación.
2	Media	Presencia de ≥ 2 signos de inflamación: pus, eritema, dolor, calor, ... pero no se extiende más allá de 2 cm de la úlcera y la infección sólo afecta piel y tejido subcutáneo, sin complicaciones locales o sistémicas.
3	Moderada	Infección en paciente sistémica y metabólicamente estable, pero con uno de los siguientes signos: celulitis más allá de los 2 cm, reguero linfangítico, extensión a fascia superficial, absceso profundo, gangrena y afecta músculos, tendones, articulaciones o hueso*.
4	Severa	Infección en un paciente con repercusión sistémica o inestabilidad metabólica (fiebre, escalofríos, vómitos, taquicardia, hipotensión, confusión, leucocitosis, severa hiperglucemia, acidosis o azoemia).

*Osteomielitis: suele producirse por contigüidad como resultado de la penetración en profundidad de una infección de los tejidos blandos. Diagnóstico: Rx simple, o RMN (mayor sensibilidad y especificidad).

**perfusión, extensión, profundidad (deep), infección, sensibilidad

Diagnóstico

El diagnóstico de infección es clínico. Los cultivos microbiológicos superficiales con frecuencia reflejan colonización de la úlcera. Solo se valorará el cultivo si hay supuración o si la toma se ha realizado por punción del borde de la úlcera o por biopsia profunda previa limpieza y desbridamiento de la misma. No se debe tratar la colonización sino la causa de la infección.

Tratamiento:

-Quirúrgico: La cirugía es la piedra angular del tratamiento de las infecciones profundas de los tejidos blandos. Cuando existen datos clínicos sugestivos de infección grave, rápidamente progresiva, profunda o necrosante de los tejidos blandos, con peligro para la vida, la exploración quirúrgica urgente no solo es un elemento diagnóstico clínico (sobre todo en las fascitis necrosantes) y microbiológico de primer orden (obtención de muestras apropiadas) sino la parte esencial del tratamiento. Desbridamiento del tejido desvitalizado, drenaje de abscesos, amputaciones digitales o del antepié cuando exista gangrena establecida. En los pacientes que se demuestre una perfusión arterial insuficiente del pie es necesaria una arteriografía urgente para valorar y si es posible realizar algún tipo de revascularización percutánea o quirúrgica. Cuando la revascularización no es posible el desbridamiento del tejido necrótico o desvitalizado sigue siendo fundamental, aunque casi siempre es necesaria una amputación menor o mayor.

-Control de la glucemia: La infección del pie diabético puede producir hiperglucemias graves. Esta situación debe corregirse rápidamente.

-Descarga de la zona del pie afectado, que permita la cura local diaria y el apoyo del pie solo en la zona no lesionada después de controlar la infección.

-Uso apropiado de apóositos según el tipo de lesión.

-Tratamiento de la osteomielitis cuando esté presente. Se aconseja la resección de toda o la mayor parte del hueso infectado si no va a ser afectado el funcionalismo del pie. En todos los casos debe administrarse antibióticos, durante al menos dos semanas si se extirpó todo el hueso infectado y 4-6 semanas si se adoptó una actitud más conservadora con el hueso.

-Antibioterapia La elección del tratamiento empírico antibiótico está condicionada sobre todo por la gravedad de la infección y por el antecedente de administración previa de antibióticos.

Infección de pie diabético	
Situación clínica	Antibiótico de elección
LEVE (PEDIS 2) En domicilio: tratamiento vía oral Cocos gram + aerobios (S. aureus y Streptococcus sp.)	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina-clavulánico 875 mg/8h vo. - Alternativa: levofloxacino 500 mg/24h vo o clindamicina 300 mg/8h vo - Duración: 7-24 días
MODERADA (PEDIS 3) Hospitalización: tratamiento endovenoso. Cocos gram + aerobios, bacilos gram – aerobios (enterobacterias), y anaerobios gram + y – (<i>Streptococcus spp.</i> , <i>Peptostreptococcus spp</i> y <i>Bacteroides spp.</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Amoxicilina-clavulánico 2 g /8h iv o ertapenem 1 g/24h iv - Alternativa (en casos de antibioterapia previa): piperacilina-tazobactam 4/0, 5 g cada 6-8 horas - Alérgicos: levofloxacino 500 mg /24h vo/iv + metronidazol 500 mg/8h vo/iv - Si riesgo o aislamiento de SARM (ver tabla pág. 44) : vancomicina* 15 mg/kg/12h - Duración: 2-4 semanas o más tiempo si hay osteomielitis (depende del tipo de cirugía: 2 semanas si cirugía agresiva y 4-6 semanas si cirugía conservadora).
SEVERA (PEDIS 4)	<ul style="list-style-type: none"> - Meropenem 1-2 g/8h iv o piperacilina-tazobactam 4/0,5 g cada 6h asociados a vancomicina* 15 mg/kg/12h iv - Alérgicos**: levofloxacino 500 mg/12h iv + amikacina 15 mg/kg/24h iv + vancomicina 15 mg/kg/12h

* Valorar uso de linezolid o daptomicina en insuficiencia renal

** Realizar interconsulta a Servicio de Alergología para confirmar la alergia debido a la gravedad de la infección (ver capítulo alergias pág. 37). Valorar prueba de provocación a menopenem.

Bibliografía:

1. Marinello J, Blanes JI, Escudero JR, et al. Consenso de la SEACV. Angiología 1997; 5: 193 – 230.
2. Hataky, Y. Diabetic Peripheral neuropathy, Ann Intern Med 1987; 107: 546-559.
3. Tormandy, J.A., Therutherford, R.B.; TASC Working Group. Management of peripheral arterial disease, J Vas Surg 2000; 31(1-2); S1-S296.
4. Stevens, D.L., Bisno, A.L., Chambers, H.F., y cols. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Clin Infect Dis 2005; 41: 373-406.
5. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones en el pie diabético (AEC, SEACV, SEMI, SEQ). Angiología 2008;60(2):83-101.

9. Artritis séptica.

Autores: José Antonio Iribarren (Servicio de Enfermedades Infecciosas), Joaquín Belzunegui (Servicio de Reumatología), Gaspar de la Herrán (Servicio de Traumatología), Enrique Moreno (Servicio de Traumatología)

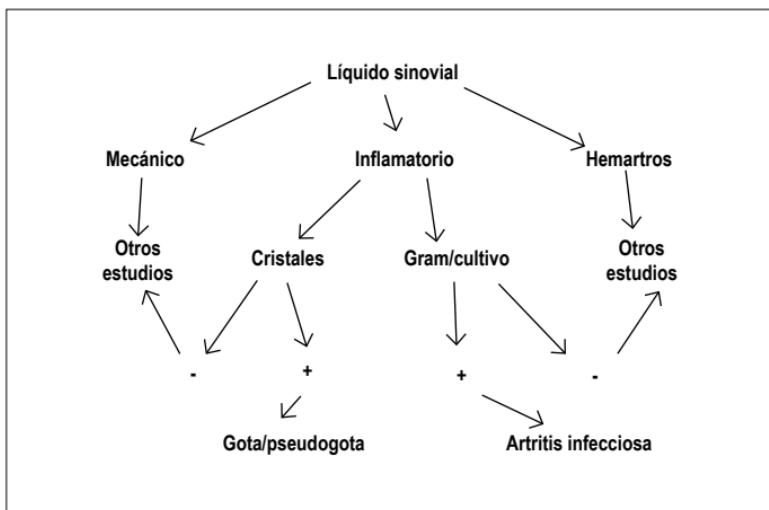
La presentación clínica más habitual de la artritis séptica es como una monoartritis aguda. Las tres principales causas de dolor e hinchazón agudos monoarticulares son los traumatismos, la patología microcristalina y la infecciosa. La patología infecciosa (artritis séptica) es, por su gravedad, una emergencia médica y debe ser descartada siempre.

La clínica habitual de la artritis séptica suele ser de fiebre, en general no muy elevada, y no siempre (hasta el 40% de los pacientes puede presentar temperatura $<37,5^{\circ}\text{C}$); dolor e hinchazón articular. Con frecuencia su origen es hematógeno, pero en ocasiones es por inoculación local, con antecedente de cirugía, manipulación o punciones percutáneas previas. Las articulaciones que con más frecuencia se afectan son rodilla y cadera. Se trata de un proceso en que hay que actuar con rapidez, ya que hasta el 50% de los enfermos refiere afectación de la función articular o de la movilidad tras la infección.

Un diagnóstico preciso depende de la historia clínica, exploración física y artrocentesis con estudio de líquido sinovial.

El **estudio del líquido sinovial** es clave en el diagnóstico diferencial de la monoartritis aguda (figura 1), por lo que siempre se intentará la artrocentesis.

Figura 1: Algoritmo de estudio de líquido sinovial.



Estudio sistemático del líquido sinovial:

- Inspección: color, presencia de hemartros
- Recuento y fórmula: a medida que aumenta el recuento celular, aumenta la posibilidad de un origen infeccioso (por encima de 100.000/mm³, la primera consideración es la infección). En procesos inflamatorios más de un 75% son neutrófilos
- Examen microscópico: búsqueda de microcristales
- Tinción Gram y cultivo del líquido articular

- Además, ante sospecha de infección (fiebre y/o hallazgos de líquido sinovial compatibles) se extraerán dos frascos de hemocultivos.

Si tras la evaluación diagnóstica, la probabilidad de artritis séptica es razonable se procederá a drenaje articular (por aspiración, artroscopia o desbridamiento quirúrgico según proceda) y se iniciará tratamiento empírico tras toma previa de muestras:

Criterios de inicio de tratamiento empírico por sospecha de artritis séptica

- Monoartritis aguda con fiebre y líquido sinovial con >15.000 leucocitos/mm³ y/o más de 75% PMN.
- Monoartritis aguda en inmunodeprimidos con o sin fiebre, con líquido sinovial con >15.000 leucocitos/mm³ y/o más de 75% PMN.
- Monoartritis aguda sin fiebre, en pacientes no inmunodeprimidos, sin antecedentes de enfermedad por microcristales, con >25.000 leucocitos/mm³ y/o más de 90% de PMN.

Tratamiento

Artritis séptica	
Situación clínica	Antibiótico de elección
Tinción Gram con resultados valorables	
- Cocos Gram (-)	<ul style="list-style-type: none">- Ceftriaxona 1-2 g/24h iv- Alérgicos: ciprofloxacino 400 mg/12h iv
- Cocos Gram (+)	<ul style="list-style-type: none">- Cloxacilina 2g/4h iv- Alérgicos: clindamicina 600 mg/6h iv- Sospecha SARM (ver tabla pág. 44): cloxacilina 2g/4h iv + vancomicina* 15 mg/kg/12h iv hasta disponer de resultados definitivos
- Bacilos Gram (-)	<ul style="list-style-type: none">- Ceftriaxona 2g/24h iv + amikacina 19 mg/kg/24 h- Alérgicos: ciprofloxacino 400 mg/12h + Amikacina 15mg/kg/24h- Inmunodeprimidos (ver tabla pág 43) o adquisición nosocomial: meropenem 1g/8h iv + Amikacina 15mg/kg/24h

Artritis séptica	
Situación clínica	Antibiótico de elección
Tinción Gram sin hallazgos valorables o no realizada:	
Sin factores de riesgo de organismos multirresistentes ni manipulación articular previa:	<ul style="list-style-type: none"> - Cloxacilina 2 g/4h iv + ceftriaxona 1-2 g/24h - Alérgicos: vancomicina* 15 mg/kg/12h iv + ciprofloxacino 400 mg iv/12h
Pacientes con manipulación articular previa o factores de riesgo SARM (ver tabla pág. 44)	<ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina* 15 mg/kg/12h iv + ceftriaxona 1-2 g/24h - Alérgicos: vancomicina 15 mg/kg/12h iv + ciprofloxacino 400 mg/12h iv
Pacientes con riesgo de <i>Pseudomonas</i> u otros BGN nosocomiales (artritis séptica nosocomial, inmunodeprimidos ver tabla pág. 43)	<ul style="list-style-type: none"> - Meropenem 1 g/8h iv + vancomicina* 15 mg/kg/12h iv - Alérgicos**
Duración: Habitualmente 2-6 semanas dependiente del microorganismo y de la evolución clínica del paciente. Las dos primeras serán de administración endovenosa. Si es gonocócica una semana	

*En caso de insuficiencia renal valorar uso de daptomicina o linezolid

** Valorar prueba de provocación a meropenem. (Ver capítulo alergias pag. 37)

Recordar que las recomendaciones de tratamiento realizadas son empíricas, por lo que se debe reajustar tratamiento y realizar desescalamiento terapéutico una vez conocidos los resultados de los cultivos.

Bibliografía:

1. Margaretten ME, Kohlwes J; Moore D, et al. Does this adult patient have septic arthritis?. *JAMA* 2007; 297:1478-1488.
2. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, et al G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010; 375:846-55.
3. Up to Date. Diagnóstico diferencial de la monoartritis
4. Infecciones osteoarticulares y de partes blandas. Protocolos clínicos de la SEIMC. Coordinador: A. Guerrero

10. Infección de prótesis articular

Autores: Enrique Moreno (Servicio de Traumatología), Gaspar de la Herrán (Servicio de Traumatología), José M^a García-Arenzana (Servicio de Microbiología), José Antonio Iribarren (Servicio de Enfermedades Infecciosas)

La infección de prótesis articular es un problema con una importante morbilidad, que ocurre en 2-4% de los pacientes con prótesis que precisa un diagnóstico y tratamiento quirúrgico-médicos.

Un aspecto clave es la formación de biofilm, que imposibilita, en general, el tratamiento exclusivamente médico.

10.1. Infección precoz de prótesis o tipo I

Es aquella que ocurre en los tres primeros meses (para algunos autores, en el primer mes) desde la colocación de la prótesis. Clínicamente se presenta con signos inflamatorios locales y secreción purulenta de la herida quirúrgica acompañada o no de fiebre. La presencia de infección de herida quirúrgica casi siempre obliga a sospechar de una infección profunda, lo cual obliga a:

Procedimiento en la infección precoz de prótesis articular

1. Realizar una exploración quirúrgica, **sin antibioterapia previa ni profilaxis antibiótica quirúrgica hasta la adecuada toma de muestras***.
2. Si se confirma la infección protésica, y cumple las condiciones adecuadas** proceder a desbridamiento quirúrgico con retención de prótesis y recambio de polietileno, iniciando tras la toma de muestra y la profilaxis antibiótica con cefazolina tratamiento empírico con **vancomicina*** 15 mg/kg/12h iv + rifampicina 600 mg/24h vo/iv + ciprofloxacino 400 mg/12h iv/vo** hasta obtener el resultado de los cultivos.
3. Si cultivos positivos: comenzar tratamiento etiológico dirigido.
4. Si cultivos negativos: proseguir con tratamiento de **vancomicina*** 15 mg/kg/12h iv + rifampicina 600 mg/24h vo/iv + ciprofloxacino 400 mg/12h vo/iv**.
5. Si los cultivos son negativos y el paciente no ha recibido antibioterapia los 15 días previos a la toma de muestra intraoperatoria, tratar sólo gram + con **vancomicina*** 15 mg/kg/12h iv + rifampicina 600 mg/24h vo/iv**.
6. **Duración** del tratamiento antibiótico: 3 meses en prótesis de cadera y 6 meses en prótesis de rodilla.

*Se deben tomar muestras de líquido articular antes de abrir la articulación (jeringa), sinovial (jeringa), biopsia ósea periarticular, material periprotésico, y muestras de las cavidades endomedular y cotiloidea (esta última sólo si se retira la prótesis). El diagnóstico microbiológico de infección se basa en la positividad de al menos 2-3 muestras.

**Ausencia de shock séptico y/o inestabilidad hemodinámica, clínica de <3 semanas de evolución y prótesis estable.

***En caso de insuficiencia renal valorar uso de daptomicina o linezolid

10.2. Infección crónica tardía de prótesis o tipo II

Es aquella que ocurre a partir del tercer mes (a partir del primer mes para algunos autores). Predomina la clínica ortopédica (dolor), de instauración insidiosa, con pocos o ningún síntoma de infección. Puede manifestarse de meses a años después de la cirugía.

La clínica es larvada y el diagnóstico diferencial es con el aflojamiento aséptico:

Algunos procedimientos diagnósticos útiles en el diagnóstico diferencial de la infección crónica tardía y la movilización aséptica

- PCR y VSG. Si la PCR y la VSG son rigurosamente normales, la probabilidad de infección protésica es muy baja y se puede descartar, razonablemente la infección (VPN de 99%).
- Si alguna de ellas está alterada, pueden ser útiles:
 - Gammagrafía
 - En rodilla, punción articular con recuento celular: la presencia de más de 1700 leucocitos/mm³ y/o > 65% de PMN tiene un valor predictivo positivo de infección muy elevado, siempre en ausencia de enfermedades inflamatorias de base como la artritis reumatoide.
 - Cultivo de líquido articular (sensibilidad 45-86%; especificidad 88-97%). Algunos autores prefieren el cultivo de biopsia sinovial realizado en quirófano mediante control radioscópico.

En algunos pacientes, aparece una fistula, que es diagnóstica de infección protésica. No se deben poner antibióticos ni tomar cultivos de la fistula (pobre correlación con la causa de la infección profunda).

Si tras el estudio se llega a la conclusión de probable infección protésica crónica, se procederá a un recambio articular en uno o dos tiempos si las condiciones del paciente y “locales” de la prótesis lo permiten:

Recambio en dos tiempos

Primer tiempo:

- Evitar antibioterapia los 15 días previos.
- No realizar profilaxis antibiótica hasta toma de muestras intraoperatoria.
- Tras toma de muestras y profilaxis antibiótica con cefazolina comenzar tratamiento empírico con **vancomicina*** 15 mg/kg/12h iv + **rifampicina** 600 mg/24h vo/iv.
- Si los cultivos son negativos continuar con el mismo tratamiento empírico.
- Tras conocer etiología se realizará tratamiento dirigido.
- **Duración** tratamiento antibiótico: 6-8 semanas, tras las cuales se procederá al segundo tiempo.

Segundo tiempo:

- No realizar profilaxis antibiótica hasta toma de muestras intraoperatoria.
- Se realizará tratamiento antibiótico dirigido a la etiología inicial.
- Duración tratamiento antibiótico: hasta comprobar cultivos intraoperatorios negativos.

*En caso de insuficiencia renal valorar uso de daptomicina o linezolid.

Recambio en un tiempo

- La realización de este procedimiento exige conocimiento del microorganismo causal, que ése sea de baja virulencia y buen aspecto macroscópico en el acto quirúrgico.
- Deberá realizarse tratamiento antibiótico dirigido las dos semanas previas, siguiendo posteriormente a la intervención quirúrgica con el mismo antibiótico durante 4-6 semanas.

10.3. Infección hematógena aguda o tipo III

La clínica es muy sugestiva: se trata de un paciente portador de una prótesis articular que, de forma brusca, comienza con dolor, impotencia funcional de instauración en horas y fiebre. Se trata de una infección secundaria a una bacteriemia, documentada o no, a veces con origen clínico evidente (infección de tracto urinario, etc.).

Procedimiento en la infección hematógena aguda

- Tomar muestras de líquido articular y sangre para cultivar

	Antibiótico de elección
<ul style="list-style-type: none">- Si se decide intervención inmediata y el estado del paciente lo permite*, proceder a desbridamiento quirúrgico con retención de prótesis, toma de muestras, con recambio de polietileno si es posible e iniciar tratamiento antibiótico empírico.	<ul style="list-style-type: none">- Cloxacilina 2 g/4h iv + ceftriaxona 1 g/12h iv- Alérgicos o pacientes con sospecha de SARM (ver tabla pág. 44): vancomicina** 15 mg/kg/12h iv + ciprofloxacino 400 mg/12h iv o 500 mg/12h vo- Sospecha de gram (-) resistente (inmunodeprimidos (ver tabla pág. 43), infección nosocomial...): meropenem 1 g/8h iv + vancomicina** 15 mg/kg/12h iv
<ul style="list-style-type: none">- Si se decide esperar la intervención 48-72 h, se iniciará inmediatamente el tratamiento antibiótico empírico previa toma de hemocultivos y punción articular con cultivo.	<ul style="list-style-type: none">- El arriba indicado
<ul style="list-style-type: none">- Tras disponer resultado de cultivos	<ul style="list-style-type: none">- Tratamiento dirigido

Duración: 3 meses en cadera y 6 meses en rodilla

*Ausencia de shock y/o inestabilidad hemodinámica, clínica <3 semanas de evolución, prótesis estable

**En caso de insuficiencia renal valorar uso de daptomicina o linezolid

10.4. Infección tipo IV o cultivos intraoperatorios positivos

Es la que ocurre en pacientes en los que se procede a recambio protésico por sospecha de movilización “aséptica” y en la que los cultivos intraoperatorios rutinarios resultan positivos, en general a un estafilococo coagulasa negativo.

Hasta que se disponga del antibiograma, se procederá a iniciar tratamiento antibiótico empírico con **vancomicina*** 15 mg/Kg/12 h iv y **rifampicina** 600 mg/24h vo/iv. Tras conocer el antibiograma, se procederá a tratamiento dirigido, durante al menos 6 semanas.

*En caso de insuficiencia renal valorar uso de daptomicina o linezolid

Bibliografía:

1. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 1645-1654.
2. Ariza J, Fernández-Viladrich P, García-Lechuz JM, et al. Guía SEIMC de recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones asociadas a biomateriales. 2006.
3. Ariza J, Euba G, Murillo O. [Orthopedic device-related infections]. Enferm. Infect. Microbiol. Clin. 2008; 26: 380-390.
4. Del Pozo JL, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. N Engl J Med 2009; 361:787-94.
5. Soriano A, Bori G, Garcia-Ramiro S, et al. Timing of antibiotic prophylaxis for primary total knee arthroplasty performed during ischemia. Clin. Infect. Dis. 2008; 46: 1009-1014.
6. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, et al. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. Am. J. Med. 2004; 117: 556-562.

11. Meningitis de origen infeccioso

Autores: Miguel Ángel Goenaga (Servicio de Enfermedades Infecciosas), Itziar Huarte (Servicio de Urgencias), Pedro Idígoras (Servicio de Microbiología), Miguel Ángel Urtasun (Servicio de Neurología)

La meningitis es un proceso inflamatorio difuso a nivel de las leptomeninges originado por múltiples etiologías, siendo la más frecuente la infecciosa. La meningitis aguda bacteriana (MAB) presenta un elevado índice de morbi-mortalidad, pudiendo dejar importantes secuelas físico-psíquicas.

11.1. Clasificación de las meningitis

En función de los hallazgos del líquido cefalorraquídeo (LCR) tras punición lumbar (PL) se clasifica:

	LCR normal	M. purulenta Patrón de meningitis bacteriana	M. aséptica Patrón de meningitis vírica
Aspecto	Claro, en “agua de roca”	Turbio amarillento	Claro u opalino
Células	<5/mm ³ , Linfocitos > 70%	En general > 1000/mm ³ (100-10.000/mm ³) PMN > 80%	En general < 1000/mm ³ (>100/mm ³ predominio linfocitario)
Proteínas	< 45 mg/dL	> 45 mg/dL	> 45 mg/dL
Glucosa	> 50 mg/dL (60-80% glucemia)	< 40 mg/dL (< 50% glucemia)	Normal o ligeramente disminuida

*Cuando la PL es traumática hay que corregir el número real de leucocitos en LCR ya que su estimación está artefactada; por cada 700 hematíes presentes en el LCR hay que restar 1 leucocito del recuento del LCR.

11.2. Manejo del paciente con sospecha de meningitis aguda infecciosa

El objetivo primordial es identificar a los pacientes que presentan un cuadro sugestivo de meningitis bacteriana (fiebre, cefalea, rigidez de nuca, alteración del nivel de conciencia), ya que se trata de una auténtica emergencia médica (ver anexo 1).

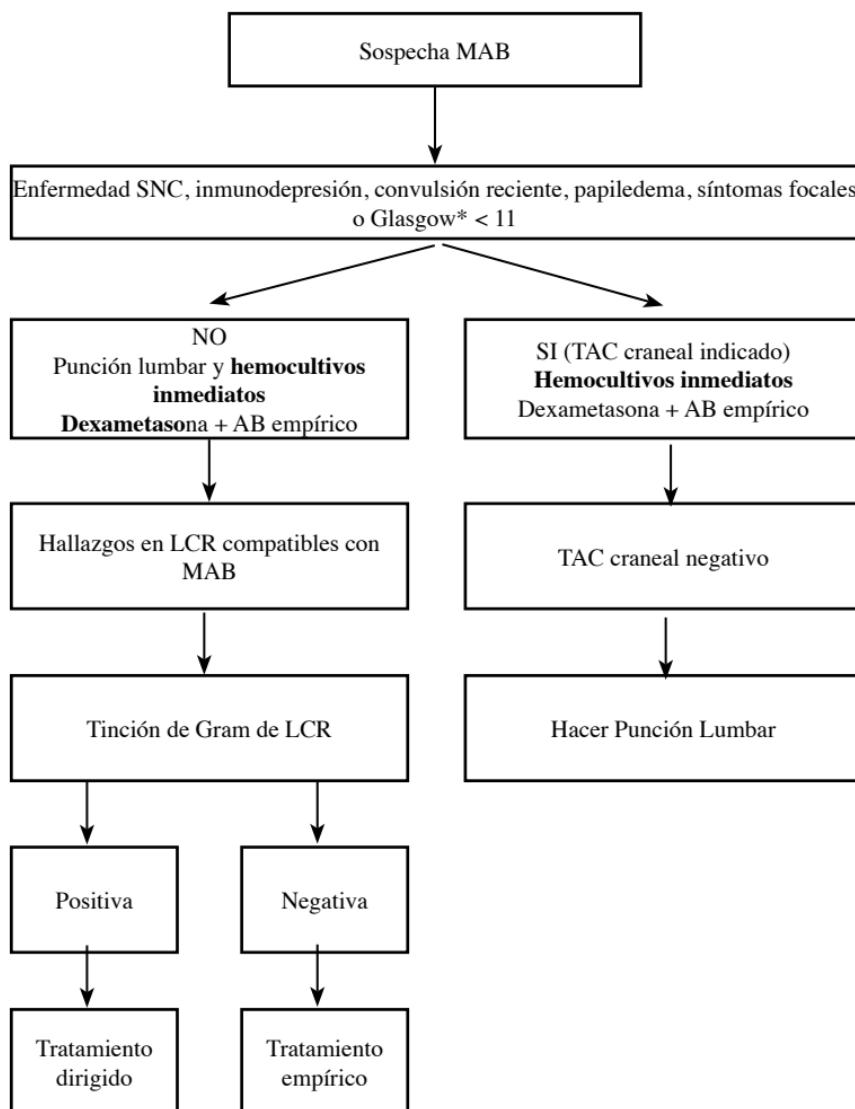
El retraso en el diagnóstico y el tratamiento es uno de los factores que condicionan un mal pronóstico por lo que es fundamental el reconocimiento clínico precoz y el inicio rápido del tratamiento antimicrobiano apropiado para evitar una evolución desfavorable.

Debe tenerse en cuenta que si se sospecha una meningitis aguda bacteriana, **en ningún caso debe retrasarse el inicio del tratamiento antibiótico** en más de 30 minutos en espera del TAC o si tras intentar la punición lumbar no

hemos podido obtener muestra de LCR. Es imprescindible **extraer dos hemocultivos** e iniciar tratamiento antibiótico.

Todos los pacientes con diagnóstico de meningitis bacteriana con sospecha o confirmación de *Neisseria meningitidis*, o tinción de Gram de LCR no orientadora deben estar en aislamiento respiratorio 24 horas sino se puede descartar dicha etiología.

Anexo 1: Algoritmo de manejo ante sospecha de meningitis aguda bacteriana (MAB)



Escala de Glasgow*					
Apertura ocular (E)		Respuesta verbal (V)		Respuesta motora (M)	
Espontánea	4	Orientado	5	Cumple órdenes expresadas por voz	6
Al estímulo verbal	3	Desorientado	4	Localiza al estímulo doloroso	5
Al dolor	2	Palabras inapropiadas	3	Retira ante el estímulo doloroso	4
No responde	1	Sonidos incomprendibles	2	Respuesta en flexión (postura de decorticación)	3
		No responde	1	Respuesta en extensión (postura de descerebración)	2
				No responde	1

El objetivo del tratamiento es una rápida esterilización del LCR con un antibiótico bactericida. El tratamiento es inicialmente empírico, teniendo en cuenta las etiologías más frecuentes según edad, características del enfermo, las circunstancias epidemiológicas, y el patrón de resistencias en nuestro medio:

Tratamiento empírico de meningitis infecciosa bacteriana según edad y factores predisponentes		
Edad o factor predisponente	Etiología más probable	Tratamiento empírico
0-3 meses -0-1 mes -1-3 mes	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> <i>BGN</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> *	- Ampicilina 150-200 mg/kg/día iv en 3-4 dosis + cefotaxima 100-200 mg/kg/día iv en 3-4 dosis o ceftriaxona 100 mg/kg/día iv en 1-2 dosis. En neonatos < 1 mes preferible cefotaxima
3 meses-5 años	<i>N. meningitidis</i> **, <i>S. pneumoniae</i> ***, <i>H. influenzae</i>	- Cefotaxima 200 mg/kg/día en 3-4 dosis iv o ceftriaxona 100 mg/kg/día iv en 1-2 dosis
5-16 años	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	- Cefotaxima 200 mg/kg/día en 3-4 dosis iv (máx. 12 g/día) o ceftriaxona 100 mg/kg/día iv en 1-2 dosis (máx 4 g/día) - Alérgicos: vancomicina 15 mg/kg/6h (máx 500 mg/6h) iv + rifampicina 15 mg/kg/24h iv/vo. Añadir aztreonam 30 mg/kg/6h en no vacunados a <i>H. influenzae</i> y si no se puede descartar <i>N. meningitidis</i>

Tratamiento empírico de meningitis infecciosa bacteriana según edad y factores predisponentes

Edad o factor predisponente	Etiología más probable	Tratamiento empírico
16-50 años	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Ceftriaxona 2 g/12h iv o cefotaxima 2 g/4-6 h iv -Alérgicos: vancomicina 15 mg/kg/12h iv+ rifampicina 600 mg/12-24h vo. Añadir aztreonam 30 mg/kg/6h iv si no se puede descartar <i>N. meningitidis</i>)
Inmunodeprimidos y pacientes >50 años	<i>S. pneumoniae</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>N. meningitidis</i> , BGN	<ul style="list-style-type: none"> - Ceftriaxona 2 g/12h iv o cefotaxima 2 g/4-6h iv asociado a ampicilina 2 g/4h iv -Alérgicos: vancomicina 15 mg/kg/12h iv + SMX-TMP 5 mg TMP/kg/6h vo/iv asociada o no a rifampicina 600 mg/12-24h vo. Añadir aztreonam 30 mg/kg/6h si no se puede descartar <i>N. meningitidis</i>
TCE, cirugía SNC, derivación ventriculo peritoneal	<i>S. epidermidis</i> , BGN, <i>P. aeruginosa</i> , enterobacterias y <i>S. aureus</i> .	<ul style="list-style-type: none"> - Cefepime 2 g/8h iv + vancomicina 15 mg/kg/12h iv o linezolid 600 mg/12h iv - Meropenem 2 g/8h iv+ vancomicina 1 g/12h iv o linezolid 600 mg/12h iv - Alérgicos****
Fístula LCR	<i>S. pneumoniae</i> y <i>menos</i> frecuente BGN.	- Cefotaxima 2 g/4-6h iv o ceftriaxona 2 g/12h iv
Neutropénicos	<i>L. monocytogenes</i> , Enterobacterias y <i>P. aeruginosa</i> .	- Ceftazidima 2 g/8h iv o cefepime 2 g/8h iv + amikacina 5 mg/kg/8h iv + ampicilina 2 g/4h iv o SMX-TMP 5 mg TMP/kg/6h vo/iv
Duración: 5-7 días para <i>N. meningitidis</i> 10-14 días para <i>S. pneumoniae</i>		

* *H. Influenzae* (BGN): afectaba más frecuentemente a niños menores de 6 años aunque su frecuencia ha descendido radicalmente tras el uso generalizado de la vacuna de polisacárido conjugado. En nuestro medio es más frecuente el meningococo. En adultos aparece como complicación de una enfermedad subyacente como infección de senos paranasales y oído, fístula de LCR, diabetes, alcoholismo, asplenia, neumonía.

** *N. meningitidis*: mayor incidencia en invierno y primavera. Causante de epidemias en colectividades cerradas (colegios, cuarteles...) y en situaciones de hacinamiento.

*** *S. pneumoniae*: frecuente en pacientes con enfermedades subyacentes como alcoholismo, cirrosis, diabetes, asplenia, fístula de LCR, mieloma múltiple. También si existe un foco infeccioso primario neumocócico como otitis media, neumonía, mastoiditis.

**** Ante la falta de alternativas es especialmente importante realizar interconsulta a Servicio de Alergología para descartar alergia a carbapenems. Valorar prueba de provocación a meropenem (ver capítulo alergias pag. 37).

Se recomienda así mismo comenzar **tratamiento con corticoides** en adultos con meningitis bacteriana adquirida en la comunidad, sobre todo si se sospecha neumococo, excepto si se relaciona con cirugía previa del SNC o en pacientes inmunocomprometidos por enfermedades onco-hematológicas o tratamiento inmunosupresor:

– Comenzar con un bolo inicial de 8-12 mg de dexametasona, antes o junto con la primera dosis de antibiótico.

– Si la tinción de Gram del LCR muestra diplococos Gram positivos o se aísla *S. pneumoniae* en LCR o en hemocultivos, continuar con dexametasona 4 mg /6-8 horas durante 4 días.

– Si la tinción de Gram es negativa, dado que no puede descartarse la etiología neumocócica, se recomienda continuar la pauta con dexametasona hasta tener los resultados de los cultivos.

Es a su vez necesario realizar la **profilaxis de contacto** en las personas cercanas y en el personal sanitario que haya tenido contacto con secreciones de pacientes diagnosticados de *N. meningitidis* y *H. influenzae*. No es necesaria la profilaxis en los contactos transitorios y no íntimos (no expuestos a secreciones orales), incluida la visita médica, salvo que se haya participado en maniobras de reanimación (boca a boca), practicada intubación orotraqueal o se haya aspirado secreciones de las vías respiratorias. En general pocas veces hay que hacer quimioprofilaxis en sanitarios. Es obligatoria la notificación al Departamento de Sanidad, ya que es una enfermedad de declaración obligatoria.

11.3. Meningitis linfocitarias

La etiología de las meningitis linfocitarias es muy amplia y su causa puede ser tanto infecciosa como no infecciosa. El término meningitis “aséptica” se refiere a los casos de inflamación meníngea con cultivos bacterianos de rutina negativos.

Entre las meningitis linfocitarias de causa infecciosa, la etiología vírica es la más frecuente, sobre todo por *Enterovirus spp* (*ECHO*, *Coxsakiae*, *Poliomielitis*), pero también herpesvirus, VIH, arbovirus, parotiditis, influenza, adenovirus etc.

Otra etiología potencial en nuestro medio es la meningitis tuberculosa aunque es muy poco frecuente.

En pacientes con infección por VIH-1 considerar meningitis de etiología fúngica (*C. neoformans*).

Debe recordarse que pueden presentar patrón linfocitario otras meningitis de etiología bacteriana como es el caso de meningitis bacteriana parcialmente tratada, *Listeria*, Espiroquetas (*T. pallidum*, *B. burdorferii*), *Coxiella* y *Rickettsia*.

En las meningitis linfocitarias, una vez descartada la causa bacteriana, no

es necesario iniciar tratamiento antivírico, excepto en meningoencefalitis con afectación del nivel de conciencia y mal estado general, en los que se debe dar cobertura a *Herpes spp.*

En las meningitis linfocitarias donde el paciente esté inmunodeprimido, es necesario iniciar tratamiento frente a *Listeria spp.*

En las meningitis bacterianas parcialmente tratadas (meningitis abortadas) es necesario reinstaurar el tratamiento antibiótico.

Tratamiento empírico de meningitis linfocitaria	
Etiología que debe cubrir	Tratamiento
<i>Enterovirus spp.</i> (etiología más frecuente)	No tratar
<i>Herpes spp.</i> :cobertura en meningoencefalitis	- Aciclovir 10 mg/kg/8h iv 14-21 días en espera de resultados.
<i>Listeria monocytogenes</i> :cobertura en inmunodeprimidos	- Adultos: ampicilina 2 g/4h iv 14 días - Niños: ampicilina 200-400 mg/kg/día en 4 tomas iv 14-21 días + gentamicina adecuada a la edad pediátrica.
Si se sospecha de meningitis bacteriana parcialmente tratada (meningitis abortada)	Ver apartado anterior de tratamiento de MAB
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> en los casos más graves o en pacientes inmunodeprimidos	Tratamiento estándar con 4 fármacos antituberculosos + dexametasona 8-12 mg iv

Bibliografía:

1. Allan R. Tunkel et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. IDSA Guidelines. Clinical Infectious Diseases 2004; 39:1267-84
2. Meningitis bacteriana en pacientes adultos. Documento de Consenso. Avances en Enfermedades Infecciosas. Coordinador: Manuel Torres Tortosa. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (<http://www.saei.org/>) Volumen 7, suplemento 1 2006 CC
3. Van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, et al. Corticosteroides para la meningitis bacteriana aguda (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
4. Allan R Turkel. Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. UpToDate. www.uptodate.com
5. Allan R Turkel. Initial therapy and prognosis of bacterial meningitis in adults. UpToDate. www.uptodate.com
6. Allan R Turkel. Treatment of bacterial meningitis caused by specific pathogens in adults" UpToDate. www.uptodate.com
7. Sheldon L Kaplan. Treatment and prognosis of acute bacterial meningitis in children. UpToDate. www.uptodate.com

12. Infección del tracto urinario

Autores: María Gomariz (Servicio de Microbiología), Miguel Ángel Goenaga (Servicio de Enfermedades Infecciosas), Jose Ramón Aginaga y Ricardo Palenzuela (Servicio de Urgencias), Juan Carlos Garmendia y Gregorio Garmendia (Servicio de Urología), Ángel Morales (Servicio de Radiología)

12.1. Cistitis

A. Cistitis no complicadas (mujer joven no embarazada)

Infección del tracto urinario en pacientes con vía urinaria funcional y estructuralmente normal. En principio se reduce a las cistitis que afectan a mujeres jóvenes, no embarazadas, sin otras patologías, con sintomatología de clínica miccional sin repercusión sistémica.

En principio el urocultivo no es necesario excepto en recidivas e infecciones recurrentes.

Tratamiento:

Cistitis no complicada
- Fosfomicina trometanol 3 g dosis única vo
- Ciprofloxacino 500 mg/12h vo 3 días en este grupo de pacientes las resistencias de <i>E. coli</i> para las quinolonas siguen siendo <10% en pacientes sin tratamiento previo reciente con quinolonas y son más eficaces en pautas cortas que los betalactámicos.

B. Cistitis complicadas (resto de situaciones)

Se consideran aquellas que se dan en varones, embarazadas, inmunodeprimidos, diabéticos, insuficiencia renal, edades extremas, anomalías anatómicas o funcionales de la vía urinaria, instrumentación, infección previa en el último mes, o sintomatología de más de una semana de evolución. *E. coli* sigue siendo el microorganismo más frecuente pero en menor proporción que en las no complicadas.

Debe recogerse urocultivo previo al tratamiento antibiótico empírico.

Tratamiento:

Cistitis complicada
- Ciprofloxacino 500 mg/12h vo 7-10 días
- Cefuroxima 500-750 mg/12h vo o cefixima 200-400 mg/12h vo en paciente ambulante (no disponible en hospital). Duración 7-10 días.
- Embarazadas: las quinolonas están contraindicadas. - Fosfomicina trometanol 3 g vo (repetir segunda dosis a las 48 horas) - Cefuroxima axetilo 500-750 mg/12h vo o cefixima 200-400 mg/12h vo en paciente ambulante (no disponible en hospital). Duración 7-10 días.

Recordar que las recomendaciones de tratamiento realizadas son empíricas, por lo que se debe reajustar tratamiento y realizar desescalamiento terapéutico una vez conocidos los resultados de los cultivos.

12.2. Uretritis aguda

Inflamación del conducto urinario que cursa con sintomatología de micción frecuente y ardor al orinar, flujo espeso similar al pus por la uretra, flujo o irritación anal, fiebre, dolor abdominal y aumento del flujo vaginal e inflamación en mujeres.

Se debe recoger muestra uretral según protocolo y realizar sedimento y cultivo en orina.

Tratamiento:

Uretritis aguda: Asociar A + B (un antibiótico del grupo A + uno del B)

- A: **Ceftriaxona** 250 mg IM dosis única o **cefixima** 400 mg vo en dosis única en caso de tratamiento ambulatorio (no disponible en hospital)
- B: **Azitromicina** 1 g vo dosis única o **doxiciclina** 100 mg/12h vo 7 días.
- Alérgicos: Ante las resistencias de *N. gonorrhoeae* a ciprofloxacino se recomienda actuar según antibiograma.

Se debe remitir al paciente a la consulta de infecciones de transmisión sexual (ITS) una vez recogidas las muestras incluidas en el kit de ITS disponible en laboratorio de microbiología.

12.3. Prostatitis aguda

Para el correcto diagnóstico es necesaria una historia clínica y exploración adecuadas, sedimento y cultivo en orina, hemograma, bioquímica, y hemocultivo si cuadro séptico. No es necesario tacto rectal.

Tratamiento:

Prostatitis aguda	
<u>Tratamiento ambulatorio*</u>	<ul style="list-style-type: none">- Ciprofloxacino 500 mg/12h vo- Si el paciente ha tomado quinolonas en los últimos 90 días: ceftriaxona 1 g IM dosis única y pasar a vía oral usando preferiblemente ciprofloxacino 500 mg/12h o cotrimoxazol 800/160 mg/12h.
<u>Tratamiento hospitalario**:</u> los criterios de ingreso son mal estado general, sospecha de bacteriemia o sepsis, y patología asociada (diabetes, inmunodeprimidos...)	<ul style="list-style-type: none">- Ceftriaxona 1 g /24h iv- Alternativa y en alérgicos: ciprofloxacino 400 mg/12h iv +/- gentamicina 3 mg/kg/24h iv máximo 5 días (en casos graves)

- Duración del tratamiento en ambos casos: 2-4 semanas (preferiblemente 4 semanas para evitar recurrencias)

* Se precisa ajustar el tratamiento al resultado del urocultivo por si es necesario dirigir el tratamiento.
**Si mejora a las 48 horas pasar el antibiótico a vía oral según antibiograma (preferible ciprofloxacino o cotrimoxazol por su buena difusión en la próstata).

12.4. Pielonefritis aguda (PNA)

Infección del tracto urinario que progresó desde el tracto inferior al superior (pelvis y parénquima renal). Es la causa más frecuente de bacteriemia y shock séptico en el anciano.

Cursa con fiebre > 37,8°C, escalofríos francos, y dolor en fosa lumbar. El síndrome miccional puede estar presente o no.

Para el diagnóstico es necesaria una historia clínica y exploración adecuadas, sedimento y cultivo en orina, hemograma, bioquímica, y valorar la idoneidad de hemocultivo.

A. PNA no complicada:

No existe riesgo de infección por microorganismo multirresistente y no hay criterio de ingreso.

Etiología: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*.

B. PNA complicada:

No existe riesgo de infección por microorganismo multirresistente pero sí criterio de ingreso. Se denominan complicadas porque existe un trastorno anatómico o funcional de la vía urinaria, alteraciones metabólicas o inmunosupresión.

Etiología: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Staphylococcus saprophyticus*.

Factores de riesgo de invasión bacteriana del parénquima renal

- Niños < 5 años
- Varones
- Gestantes
- Infección urinaria previa (en el último mes)
- Síntomas de más de una semana de evolución
- Enfermedad de base o tratamiento concomitante que origine inmunosupresión: insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, corticoterapia
- Anomalías estructurales o funcionales del tracto urinario

Son candidatos ideales de ingreso en hospitalización a domicilio: niños < 5 años, embarazadas, varones sanos o pacientes con patología de base (diabetes mellitus, insuficiencia renal, inmunosupresión, etc...)

Son candidatos a ingreso hospitalario los pacientes con sepsis grave o shock séptico, clínica de complicación local (dolor intenso, hematuria, masa renal, insuficiencia renal aguda, uropatía obstructiva que requiera drenaje urológico urgente), intolerancia oral que requiera sueroterapia, sospecha de incumplimiento terapéutico, distocia social, así como los pacientes que tras 6-12 horas de observación una vez iniciado el tratamiento antibiótico no se estabilizan.

C. PNA complicada con riesgo de infección por microorganismos multirresistentes (MOR):

Existe criterio de ingreso.

Etiología: *E. coli* productor de betalatamasas, *Klebsiella spp* productora de betalactamasas, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus*, Estreptococo del grupo B, *Candida spp.*

Polimicrobianas: son más frecuentes en pacientes con vejiga neurógena o con fistula vesico intestinal o vesico vaginal.

Factores de riesgo de infección por microorganismos resistentes (MOR)
1. Tratamiento antibiótico en los 90 días previos
2. Manipulación urológica reciente
3. Portador de una sonda uretral
4. Adquisición de la infección en el hospital

Tratamiento

Pielonefritis aguda (PNA)	
PNA no complicada sin factores de riesgo de infección por MOR y sin criterio de ingreso	<ul style="list-style-type: none">- 1^a dosis parenteral:<ul style="list-style-type: none">- Ceftriaxona 1-2 g/24h iv- Alérgicos: ciprofloxacino 400 mg/12h iv- Si paciente estable pasar a vía oral de forma ambulatoria:<ul style="list-style-type: none">- Cefuroxima axetilo 500-750 mg/12h vo o cefixima 200-400 mg/12h vo en paciente ambulante (no disponible en hospital).- Alérgicos: ciprofloxacino 500 mg/12h vo- Duración: 7-14 días
PNA complicada sin riesgo de infección por MOR y con criterios de ingreso	<ul style="list-style-type: none">- Ceftriaxona 1-2 g/24h iv/im (+ gentamicina 5 mg/kg/24h iv máximo 5 días en caso de sepsis grave)- Alérgicos: ciprofloxacino 400 mg/12 iv + gentamicina 5 mg/kg/24h iv máximo 5 días- Embarazadas: Ceftriaxona 2 g/24h iv/im (+ gentamicina 3-5 mg/kg/24h iv en caso de sepsis grave)- Embarazadas alérgicas: gentamicina 5 mg/kg/24h iv/im- Duración: 7-14 días. 2-5 días de terapia iv y continuar con vo según urocultivo.

Pielonefritis aguda (PNA)	
PNA con riesgo de infección por MOR	<ul style="list-style-type: none"> - Meropenem 1 g/8h iv - Alérgicos*: ciprofloxacino 400 mg/12 iv + amikacina 15 mg/kg/24h iv máximo 5 días - Embarazadas alérgicas*: aztreonam 1-2 g/6h iv + amikacina 15 mg/kg/24h iv máximo 15 días - Duración: 14 días.
PNA con shock séptico	<ul style="list-style-type: none"> - Meropenem 1 g/8h iv + amihacina 15 mg/kg/24h iv máximo 5 días - Alérgicos*: ciprofloxacino 400 mg/12 iv + amikacina 15 mg/kg/24h iv máximo 5 días - Duración: 14-21 días

*En casos graves, debido al riesgo de resistencia a ciprofloxacino, valorar prueba de provocación con meropenem.

Recordar que las recomendaciones de tratamiento realizadas son empíricas, por lo que se debe reajustar tratamiento y realizar desescalamiento terapéutico una vez conocidos los resultados de los cultivos.

12.5. Orquiepididimitis

Síndrome clínico caracterizado por inflamación, dolor y tumefacción del epidídimos consecuencia de la propagación de la infección desde uretra o vejiga. Por lo general la inflamación de epidídimos y de testículo se presenta conjuntamente.

Cursa con fiebre y dolor intenso de instauración gradual con signos locales de inflamación en el hemiescroto.

Para el correcto diagnóstico es necesaria una historia clínica y exploración adecuadas, sedimento en orina y urocultivo a todos los pacientes.

- Si se sospecha de enfermedad de transmisión sexual, administrar **ceftriaxona + doxiciclina o azitromicina** según protocolo de uretritis (ver pág. 95)
- Si no existe esta sospecha, administrar **ciprofloxacino** 500 mg/12h vo o **cefuroxima axetilo** 500 mg cada 12h vo después de recoger las muestras para urocultivo.
- Duración: 10 días en caso de enfermedad de transmisión sexual y 4 semanas si es infección bacteriana inespecífica debido a la elevada incidencia de asociación de prostatitis.

12.6. Infecciones en el paciente sondado

A. Leucocituria y/o bacteriuria en pacientes asintomáticos con sonda transitoria o prolongada

- No precisan recambio de la sonda
- No precisan tratamiento antibiótico
- No se precisa urocultivo de forma rutinaria. Solamente se debe recoger en los pacientes con factores de riesgo: anciano immunodeprimido, previo a cirugía urológica, obstrucción de repetición por bacterias urealíticas para conocer las bacterias colonizantes y tenerlos en cuenta cuando el paciente se ponga sintomático.

B. Leucocituria y/o bacteriuria en pacientes sintomáticos: fiebre, dolor abdominal, sepsis...

- Requiere ingreso en planta
- No precisan recambio de sonda
- Se debe recoger muestra de orina para urocultivo directamente de la sonda (nunca de las bolsas de orina)
- En pacientes con fiebre elevada y sospecha de bacteriemia comenzar tratamiento con **piperacilina-tazobactam** 4/0,5 g/8h iv 7-10 días tras recogida de urocultivo y hemocultivo
- En pacientes con febrícula, buena situación general y sin factores de riesgo, se podría tratar con **amoxicilina-clavulánico** 500/125 mg /8h vo 7-10 días.
- Alérgicos: **ciprofloxacino** 500 mg cada 12h vo +/- **tobramicina** 3-5 mg/kg/24h iv según gravedad

C. Candiduria con síntomas: ver capítulo de infección fungica en el pacientes no neutropénico (pág 110)

Recordar que las recomendaciones de tratamiento realizadas son empíricas, por lo que se debe reajustar tratamiento y realizar desescalamiento terapéutico una vez conocidos los resultados de los cultivos.

Bibliografía:

1. José Regalado; Humberto Mendoza; Felipe Aizpuru; et al. Pielonefritis Aguda atendida en Hospitalización a Domicilio: Diez años de experiencia. Unidad de Hospitalización a Domicilio del Hospital de Txagorritxu y Hospital Santiago Apóstol. Agosto de 2005.
2. C.Pigrau; JC Horcajada; JA Cartón; et al. Protocolo Clínico de Infección Urinaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. . <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/IV/pdf>
3. Manejo de Infecciones en Urgencias. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Grupo de Infecciones en Urgencias (INFURG-SEMES). Edicomplet 2007.

4. Antonio Segado; José Regalado; Víctor José González Ramallo. Protocolos Tratamiento Antimicrobiano Domiciliario Endovenoso (TADE) de la Sociedad Española de Medicina Interna. Infecciones Urológicas. Elsevier Doyma 2008.
5. Uptodate: Clinical manifestations; diagnosis; and treatment of acute pyelonephritis.
6. Kalpana Gupta, Thomas M.Hooton, Kurt G.Naber, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. CID 2011:52 (1 march).
7. Palou Redorta J, Millán Rodríguez F, Brenes Bermúdez FJ, et al. Guía de Práctica Clínica. Cistitis no complicada en la mujer. Asociación Española de Urología. 01/10/2008
8. Abordaje de la pielonefritis aguda en urgencias. Emergencias 2009; 21: 323-324.
9. Mensa J, Pigrau C, Horcajada JC, et al. Protocolos Clínicos. SEIMC. Capítulo IV. Infección urinaria: infección de la vía urinaria superior. Disponible en: www.seimc.org/documentos/protocolos/clinicos/proto4.htm.

13. Infección relacionada con el catéter y reservorio

Autores: Xabier Camino (Servicio de Enfermedades Infecciosas), Nerea Ancízar (Servicio de Oncología), José Molina y María Teresa Rodrigo (Servicio de Nefrología)

13.1. Infección relacionada con el catéter

Las infecciones relacionadas con el catéter (IRC) son una complicación importante de la utilización de catéteres intravenosos. El indicador de IRC recomendado es la bacteriemia relacionada con el catéter (BRC), que en España presenta una tasa entre 2,05 y 4,97 episodios/1.000 días de catéter, y constituyen el 11-22% de las infecciones nosocomiales.

Definiciones:

1. Colonización del catéter: aislamiento significativo en punta de catéter (>15 ufc semicuantitativo o >1000 ufc/ml cuantitativo) o en la conexión sin que existan signos clínicos de infección en el punto de entrada del acceso vascular ni signos clínicos de sepsis.
2. Infección del catéter o infección del punto de entrada:
 - Clínicamente documentada: signos locales de infección en el punto de entrada del catéter: enrojecimiento, induración, calor y salida del material purulento.
 - Microbiológicamente documentada: signos locales de infección en el punto de entrada del catéter más un cultivo del punto de entrada del catéter, pero sin bacteriemia concomitante.
3. Bacteriemia relacionada con el catéter:
 - Bacteriemia o funguemia relacionada con el catéter con diagnóstico tras retirada: aislamiento del mismo microorganismo (incluido antibiograma) en el hemocultivo extraído de una vena periférica y en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo de la punta de catéter en un paciente con cuadro clínico de sepsis y sin otro foco aparente de infección. En caso de estafilococos coagulasa negativos (SCN) se exigirá el aislamiento del microorganismo, al menos en dos frascos de hemocultivo periféricos además del cultivo de punta de catéter.
 - Bacteriemia o funguemia relacionada con el catéter con diagnóstico sin retirada: cuadro clínico de sepsis sin otro foco aparente de infección, en el que se aísla el mismo microorganismo en hemocultivos simultáneos cuantitativos en una proporción mayor o igual a 5 :1 en las muestras extraídas a través de catéter respecto a las obtenidas por venopunción. El cultivo

superficial semicuantitativo de piel y conexiones (ufc>15), con valor predictivo negativo, nos puede ayudar en el diagnóstico de colonización frente a bacteriemia.

- Bacteriemia o funguemia probablemente relacionada con el catéter, en ausencia de cultivo de catéter: cuadro clínico de sepsis sin otro foco aparente de infección, con hemocultivo positivo, en el que desaparece la sintomatología a las 48 horas de la retirada de la línea venosa.

En la práctica clínica habitual no se hacen contajes cuantitativos y el diagnóstico de la bacteriemia relacionada con el catéter se suele basar en cultivo semicuantitativo de punta de catéter (significativo si >15 ufc), con al menos un hemocultivo periférico (2 si SCN) positivo y clínica de infección si otro foco aparente.

Tratamiento:

A. El primer paso en el tratamiento de la infección del catéter es la retirada del mismo. En principio la retirada es **mandatoria**. Tras la retirada se recogerá la punta y se enviará a cultivar junto con dos hemocultivos extraídos por una vía diferente.

Si existe estabilidad clínica y hemodinámica con importante dificultad de vías y solamente cuando se trate de SCN sería planteable el mantener la vía. En este caso es necesaria una estrecha vigilancia, inicio de tratamiento empírico y sellado del catéter (ver capítulo siguiente), retirándolo en caso de mala evolución clínica.

B. Tratamiento antibiótico empírico

La infección de catéter no complicada sin bacteriemia habitualmente se resuelve con retirada de catéter y no precisa tratamiento antibiótico.

En todos los casos, y con mayor motivo en pacientes inmunodeprimidos, portadores de dispositivos protésicos cardíacos, vasculares u ortopédicos, o en pacientes con sospecha de bacteriemia relacionada con el catéter complicada shock séptico y/o sepsis grave, la terapia antibiótica empírica debe ser iniciada de inmediato.

En casos seleccionados, sin afectación orgánica ni signos de gravedad, podría retrasarse su inicio hasta conocer el resultado de los cultivos.

Tratamiento empírico de la Bacteriemia Relacionada con el catéter	
Microorganismo	Antibiótico de elección
Cocos gram +: son de cobertura obligatoria	<ul style="list-style-type: none"> - Vancomicina 15 mg/kg/12h iv*
<ul style="list-style-type: none"> Asociar cobertura de gram negativos en: - Pacientes críticos - Inmunodeprimidos - Portadores de catéteres femorales - Sospecha de infección por BGN entéricos 	<ul style="list-style-type: none"> - Añadir a la vancomicina, meropenem 1 g /8h iv - Alérgicos: añadir a la vancomicina amikacina 15 mg/kg/24h iv
<ul style="list-style-type: none"> Candida spp. Valorar cobertura en: - Transplante de órgano sólido y tumores hematológicos - Cirugía abdominal - Nutrición parenteral total - Antibioterapia previa de amplio espectro - Sepsis grave - Colonización de Candida spp. en otros focos 	<ul style="list-style-type: none"> - Fluconazol 400 mg/24h iv en paciente hemodinámicamente estable y sin tratamiento con azoles en los tres meses previos. - Anidulafungina 200 mg /24h iv 1 día y continuar con 100 mg/24h o caspofungina 70 mg /24h iv 1 día y continuar con 50 mg/24h iv en pacientes hemodinámicamente inestable o con tratamiento con azoles en los tres meses previos.
Duración: 10-14 días salvo complicaciones (6 semanas en endocarditis, 8 semanas osteomielitis, etc...)	

*Valorar uso de daptomicina en insuficiencia renal

Recordar que las recomendaciones de tratamiento realizadas son empíricas, por lo que se debe reajustar tratamiento y realizar desescalamiento terapéutico una vez conocidos los resultados de los cultivos.

C. Tratamiento antibiótico dirigido

Tratamiento dirigido de la BRC			
Microorganismo	Antibiótico de elección	Duración	Ecocardiograma transesofágica (ETE)
SCN	<ul style="list-style-type: none"> - Si cloxacilina sensible cloxacilina 2-3 g/6h iv - Si cloxacilina resistente Vancomicina* 15 mg/kg/12 h iv 	<ul style="list-style-type: none"> - Con retirada de catéter: 5-7 días - Sin retirada de catéter o en caso de prótesis: 10-14 días 	En sospecha de endocarditis

Tratamiento dirigido de la BRC			
<i>S. aureus</i>	<ul style="list-style-type: none"> - SASM: cloxacilina 2-3 g/6h iv - SARM: vancomicina* 15 mg/kg/12h iv 	<ul style="list-style-type: none"> - Retirada de catéter obligatoria - No complicada**: 14 días 	Siempre que haya persistencia de fiebre a las 72 h a pesar de tratamiento antibiótico
<i>Enterococcus spp</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Ampicilina 2-3 g/6h iv - Si resistente a ampicilina: vancomicina 15 mg/kg/12h iv asociado a gentamicina 3-5 mg/kg/24h iv 	<ul style="list-style-type: none"> - Retirada catéter obligatoria - No complicada: 10-14 días 	Siempre que haya persistencia de fiebre a las 72 h a pesar de tratamiento antibiótico
BGN	Según antibiograma	<ul style="list-style-type: none"> - No complicada: 10-14 días 	No recomendado
<i>Candida spp.</i> - <i>albicans</i> o <i>parapsilosis</i> - <i>glabrata</i> o <i>krusei</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Fluconazol 400 mg/24h iv - Anidulafungina 200 mg /24h iv 1 día y continuar con 100 mg/24h iv o caspofungina 70 mg /24h iv 1 día y continuar con 50 mg/24h iv 	<ul style="list-style-type: none"> - Retirada de catéter obligatoria - 14 días después del último hemocultivo negativo 	En sospecha de endocarditis
Microorganismos de baja virulencia: <i>Corynebacterium no JK.</i> , <i>Bacillus spp.</i> , <i>Micrococcus spp.</i> : Se recomienda retirada de catéter (no tratamiento antibiótico)			No

*Valorar uso de daptomicina en insuficiencia renal

**ETE sin evidencia de endocarditis, resolución de fiebre y la clínica en las primeras 72 horas (hemocultivo negativo a las 72 horas), y no sospecha de infección metastásica.

Bibliografía:

1. Guías para el tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres intravasculares de corta permanencia en adultos: conferencia de consenso SEIMC-SEMICYUC. Enferm Infect Microbiol Clin 2004;22(2): 92-101.
2. Brun-Buisson C. Suspected central venous catheter-associated infection: can the catheter be safely retained? Intensive Care Med 2004;30(6): 1005 -1007.
3. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-Analysis: Methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. Ann Inter Med 2005;142:451-466.
4. Mermel LA, Allon M, Bouza et al. Clinical Practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the infectious diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49: 1-45.

13.2. Bacteriemia relacionada con reservorio

La tasa de infección en el reservorio es menor que en el catéter pero cuando se infecta, las complicaciones son más graves.

Se define como fluido infectado en el reservorio subcutáneo, asociado frecuentemente a eritema, inflamación y/o induración del reservorio, rotura y drenaje espontáneo, o necrosis de la piel con o sin bacteriemia asociada.

Para su diagnóstico, es necesaria la extracción de cuatro hemocultivos (HC), dos por vía periférica y dos por el reservorio. La extracción debe realizarse previamente al inicio del tratamiento antibiótico, siempre que haya sospecha de infección de reservorio o en cualquier paciente con síndrome febril portador de reservorio.

Criterios diagnósticos de bacteriemia relacionada con reservorio

- HC de reservorio positivos y al menos un HC de sangre periférica positivo
- Tiempo diferencial de los HC: se considera infección de reservorio cuando el HC del reservorio crece al menos 2 horas antes que el HC de sangre periférica*.
- En HC semicuantitativos, que el conteo de colonias sea 3-5 veces superior en los cultivos centrales que en sangre periférica. No se hace rutinariamente.

*Es imprescindible rotular adecuadamente el origen de las muestras

Criterio diagnóstico de infección de reservorio

- Reservorios que se hayan retirado y cuyo cultivo dé positivo.
- Cuando haya dos muestras de reservorio positivas y dos hemocultivos negativos

Criterio diagnóstico de colonización de reservorio

- Los mismos supuestos de infección pero sin signos clínicos de infección

Criterios de retirada del reservorio

- Sepsis grave de origen del reservorio
- Inestabilidad hemodinámica
- Endocarditis o evidencia de infección metastásica
- Tromboflebitis supurativa con eritema o exudado
- Persistencia de bacteriemia tras 72 horas de tratamiento antibiótico sensible
- Patógenos agresivos como *S. aureus*, *P. aeruginosa*, hongos o micobacterias (recomendable en *Enterococcus spp.*)
- Patógenos poco virulentos pero difíciles de erradicar como *Bacillus spp.*, *Micrococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* en caso de varios hemocultivos positivos (confirmar que es infección y no colonización)
- Infecciones por *Candida spp.*
- Infecciones por BGN multirresistentes productores de biofilm: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas spp.*, y *Stenotrophomonas maltophilia*
- Recidiva precoz (antes de los 30 días) de una infección relacionada con un reservorio.

En los pacientes que no cumplen los criterios arriba indicados se realizará tratamiento conservador con sellado antibiótico. El caso más habitual es realizar sellados cuando se aíslan SCN, que aunque suelen responder bien, suelen dar frecuentes recurrencias.

Tratamiento:

- Tratamiento tópico con mupirocina (*S. aureus*) o ketoconazol (*Candida spp.*): sólo se contempla en caso de infección localizada, no complicada, sin datos de infección sistémica (HC negativos, ausencia de infección y purulencia).

- Tratamiento sistémico: se debe iniciar siempre empíricamente en caso de sepsis o sospecha de bacteriemia, infección del reservorio, infecciones localizadas no complicadas pero con drenaje purulento o infección complicada. Una vez dispongamos del antibiograma, se realizará tratamiento específico.

Las pautas de tratamiento empírico y dirigido son las mismas que en la infección relacionada con el catéter (ver apartado anterior).

Si se realiza tratamiento conservador el sellado debe durar al menos 12 horas diarias, se realiza cada 48-72 horas y su duración varía entre 10-14 días. Siempre debe ir acompañado de antibioterapia sistémica. Los sellados más habituales son vancomicina 5 mg/ml para gram + y amikacina o gentamicina 2 mg/ml o ciprofloxacino 0,2 mg/ml para BGN. Si no es posible el sellado, el antibiótico sistémico deberá infundirse a través del reservorio infectado

La duración habitual es:

- 10-14 días en ausencia de complicaciones
- Seis semanas en endocarditis, bacteriemia o funguemia persistente (>72 horas) tras retirada del reservorio, tromboflebitis supurativa y osteomielitis infantil
- Ocho semanas en osteomielitis de adulto
- 7-10 días en caso de absceso tras drenaje y retirada del reservorio siempre que no haya complicaciones.

Bibliografía:

1. Read I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. Ann Intern Med 2004;140:18.
2. Mermel LA, et al. Clinical Practice guidelines for the Diagnosis and Management of intravascular catheter-related infection: 2009. Update by the Infectious diseases Society of America. CID 2009;49 (1 July)
3. De Vita, Hellman and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, Eighth Edition. Chapter 62.
4. Pappas PG, et al. Clinical Practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America. CID 2009; 48:503-535.
5. Uçkay Ilker et al. Management of Gram-positive bateriaemia. Curr Opin Infect Dis 20:461-467.
6. Band et al. Treatment of intravascular catheter-related infections. 2010. www.uptodate.com

13.3. Catéter tunelizado de diálisis

13.3.1. Infección relacionada con el catéter venoso central (CVC) en hemodiálisis (HD)

Ante una infección de CVC en HD se deben seguir las siguientes normas de actuación:

Normas de actuación

1. El catéter debe ser retirado inmediatamente si existe shock séptico, bacteriemia con descompensación hemodinámica o tunelitis con fiebre.
2. Ante la aparición de fiebre en un paciente portador de CVC, deben extraerse cultivos de sangre periférica y de ambas ramas del catéter, indicando luz arterial y luz venosa. Las extracciones deben ser simultáneas y cultivarse mediante técnicas cuantitativas si es posible.
3. En los casos de infección grave o cuando no se retira el catéter, ha de iniciarse antibioterapia empírica a la espera de resultados microbiológicos.
4. El tratamiento conservador sin retirada del catéter es aceptable en catéteres tunelizados infectados por microorganismos habitualmente aislados. Ha de usarse antibioterapia sistémica asociada a sellado intraluminal del catéter con antibióticos adecuados.

También es aceptable en pacientes pluripatológicos con “esperanza de vida limitada”. El sellado intraluminal con antibióticos no asociado a terapia sistémica no es efectivo.

Tipos de infecciones asociadas a CVC para HD

- **Infección del orificio de salida del catéter:** Aparición de exudado purulento a través del orificio de salida no asociado a tunelitis y generalmente sin repercusión sistémica.
- **Tunelitis o infección del túnel subcutáneo:** Presencia de signos inflamatorios y exudado purulento desde el dacron* hasta el orificio de salida, asociado o no a bacteriemia.
- **Bacteriemia:** Aislamiento de mismo microorganismo en sangre y catéter por métodos semicuantitativos (≥ 15 unidades formadoras de colonias en el exterior (Maki) o cuantitativo (≥ 1.000 unidades formadoras de colonias/ml en el interior) en ausencia de otro foco infeccioso.

*Los CVC para HD suelen llevar un túnel subcutáneo con un revestimiento de material biocompatible que tiene capacidad de formar fibrosis reaccionando con el tejido para que no se salga el catéter. Este revestimiento se llama Dacron.

Recomendaciones generales:

- El catéter para hemodiálisis **no deberá ser usado para administrar medicación o extraer muestras sanguíneas.** Únicamente el personal de diálisis deberá manipularlo.
- En un paciente portador de CVC la presencia de signos y síntomas de infección sin foco de origen confirmado debe obligar a descartar el catéter como fuente de la misma.

Tratamiento:

A. Retirada de los catéteres vasculares. Debe plantearse la retirada siempre que exista:

- Infección complicada.
- Tunelitis asociada a fiebre.
- Infección acompañada de shock séptico o bacteriemia no controlada en 48-72 horas.
- La presencia de fiebre de origen indeterminado no justifica la retirada sistemática del CVC en los pacientes en HD.

B. Tratamiento empírico de las infecciones relacionadas con los catéteres:

- Si se ha retirado el catéter infectado y no existen indicaciones de tratamiento empírico, debe demorarse el inicio del tratamiento hasta conocer el microorganismo causante de la infección. A menudo no es necesario ningún tratamiento.
- Está indicado el inicio de tratamiento empírico en caso de sepsis grave y/o shock, inestabilidad clínica con fracaso orgánico, signos locales de infección supurada, neutropenia, inmunosupresión grave, cardiopatía valvular o prótesis endovasculares (valorar riesgo).
- Para iniciar un tratamiento empírico es importante conocer la incidencia local de microorganismos y su sensibilidad antibacteriana o antifúngica.
- Estaría indicado como tratamiento empírico la utilización de antibióticos de amplio espectro (para bacterias Gram positivas y Gram negativas) como podría ser la asociación de un glucopéptido (**vancomicina**) + un aminoglucósido (**gentamicina**). Como alternativa y/o en alérgicos se puede utilizar ciprofloxacino. Ver posología en la pág. 17.

13.3.2. Infección relacionada con el catéter en diálisis peritoneal

La infección del catéter de diálisis peritoneal debe ser gestionada **siempre** por Nefrología. Se trata de un catéter tunelizado colocado en la pared abdominal y cuya punta habitualmente está en el saco de Douglas.

Tipos de infección relacionada con el catéter de diálisis peritoneal

- **Infección del orificio de salida:** aparición de signos clásicos (eritema, exudado, pus...) a dicho nivel sin que se asocie tunelitis. Es manejada por enfermería y Nefrología con cuidados locales y/o antibioterapia oral con cloxacilina, amoxicilina-clavulánico, u otros betalactámicos. Considerar ciprofloxacino en alérgicos. Ver posología en pág. 17.
- **Tunelitis:** Infección del túnel subcutáneo. La gravedad depende de la intensidad de los signos inflamatorios (eritema, pus) y la extensión de la misma: si abarca desde el orificio de salida hasta el cuff de anclaje y/o sobrepasa éste, en cuyo caso hay más riesgo de peritonitis y de afectación sistémica (procálcitonina, bacteriemia, PCR,...). Se valoran cuidados locales y antibioterapia oral prescrita por Nefrología con cloxacilina, amoxicilina-clavulánico, u otros betalactámicos. Considerar ciprofloxacino en alérgicos. Ver posología en pág. 17.

Tipos de infección relacionada con el catéter de diálisis peritoneal

- **Peritonitis aguda:** Presencia de líquido turbio y/o células en líquido peritoneal > 100/mm³. Se puede asociar o no a infección de orificio de salida y/o tunelitis.

Las causas de la infección suelen ser la mala técnica (predominio de gram +) y/o problemas digestivos (predominio de gram -).

La actitud es conservadora salvo aparición de afectación sistémica y/o peritonitis por hongos.

El tratamiento se basa en antibioterapia intraperitoneal y se realiza de forma ambulante por parte de Nefrología. La pauta más habitual es vancomicina + gentamicina. Ver posología en pág. 17.

En caso de peritonitis grave se valorará tratamiento endovenoso y retirada de catéter.

Bibliografía:

1. Robinson D.; Suhocki P.; Schwab SJ: Treatment of infected tunneled venous access hemodialysis with guidewire exchange. *Kidney International* 1998, 53. 1792-1794.
2. Marr KA; Sexton DJ; Conlon PJ; et al: Catheter related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 127, 1997. 275-280.
3. Almirall J; Gonzalez J; Rello J; et al: Infection of hemodialysis catheters incidence and mechanisms. *Am J Nephrol* 9, 1989. 454-459.
4. Kessler M; Canaud B; Pedrini MT; et al. European best practice guidelines for haemodialysis (part 1). *Nephrol Dial Transplant* 17 (suppl 7), 2002.
5. Oliber MJ, Callery SM; Thorpe KE; et al: Risk of bacteremia from temporary hemodialysis catheters by site of insertion and duration of use: a prospective study. *Kidney Int* 58, 2000. 2543-2545.
6. Nassar GM; Ayus JC: Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int* 60, 2001. 1-13.
7. Tanriover B; Carlton D; Saddekni S; et al. Bacteremia associated with tunneled dialysis catheters: comparison of two treatment strategies. *Kidney Int.* 57, 2000. 2151-2155.
8. Vijayvargiya R; Veis JH: Antibiotic-resistant endocarditis in a hemodialysis patient. *J. Am. Soc. Nephrol* 7, 1996. 536-542.

14. Infección fúngica en el paciente no neutropénico

Autor: Izaskun Azkarate. Servicio de Cuidados Médicos Intensivos.

En los últimos años se ha producido un aumento significativo de las infecciones por hongos, tanto de *Candida spp* como de *Aspergillus spp*. Aunque la incidencia continúa siendo mayor en pacientes críticos, se observa un incremento en todos los ámbitos hospitalarios, generando una elevada morbi-mortalidad y un alto coste económico.

Un tratamiento **adecuado y precoz** es el principal factor asociado a un mejor pronóstico y disminución de la mortalidad.

14.1. Infección por *Candida spp*

Candida spp es la causa más común de infección fúngica invasiva en humanos. Produce un gran número de entidades clínicas con manifestaciones variadas, que dependen del lugar de la infección y del tipo de paciente. *C. albicans* continúa siendo la especie más comúnmente identificada, pero cada vez se aíslan con más frecuencia *C. no albicans*.

A. Colonización por *Candida*: Candidiasis urinaria, candidiasis en muestras respiratorias, y aislamientos multifocales:

Gran cantidad de pacientes presentan colonización a diferentes niveles, pero no siempre es necesario tratar.

- **Candidiasis urinaria:** aislamiento en orina de *Candida spp* con recuento de colonias >10.000 ufc/ml. En pacientes no neutropénicos sin signos de infección acompaña **no necesita tratamiento**, salvo que exista manipulación de vía urinaria y/o obstrucción urinaria; en estos casos se recomienda **fluconazol 200-400 mg/24h vo/iv** durante 7 días.

Es recomendable la retirada de la sonda vesical y si no es posible, su recambio.

- ***Candida spp* en muestras respiratorias:** no indica infección, en paciente no neutropénico no debe tratarse.

- **Aislamientos multifocales** (2 ó más focos no contiguos de la misma especie o distinta especie): su significado debe establecerse de forma individual en cada paciente. Para decidir si hay que tratar se pueden usar distintos “scores” que contemplan los datos microbiológicos, factores de riesgo ligados al huésped y la situación clínica.

Una escala fácil y que ha demostrado su utilidad clínica es la llamada “*Candida Score*” (CS).

Puntuación Candida Score	Puntos
-Nutrición parenteral	1
-Cirugía	1
-Colonización multifocal por <i>Candida spp</i>	1
-Sepsis grave	2

Iniciar tratamiento antifúngico precoz si hay fiebre sin respuesta al tratamiento antibacteriano asociada a una puntuación mayor o igual a 3 del CS (sobre todo si hay cirugía abdominal).

El **tratamiento** en este caso sería igual que en candidemia y candidiasis sistémica (ver apartado siguiente).

La **duración del tratamiento** no está clara. Valorar la supresión del mismo si no se confirma la presencia de candidemia o candidiasis invasiva, o tras la desaparición de la fiebre.

B. Infección probada por *Candida spp.*: Candidemia y candidiasis sistémica:

- **Candidemia:** aislamiento de una especie de *Candida* en sangre. En todo episodio de candidemia es obligatorio el tratamiento precoz, inicialmente por vía endovenosa, aún cuando la retirada del catéter haya hecho que desaparezca la fiebre y los signos de infección. Debe practicarse un fondo de ojo para descartar una endoftalmitis asociada.

- **Candidiasis sistémica:** infección de uno o más órganos que puede producirse por vía hematogena, por alteraciones locales de la anatomía o cuerpos extraños que permiten la entrada del hongo.

Mientras llega la identificación de la especie de *Candida spp.* y los datos microbiológicos las recomendaciones terapéuticas son:

Candidemia y candidiasis sistémica	
Situación clínica	Antifúngico de elección
Paciente hemodinámicamente estable sin sospecha clínica de infección por <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> (sin tratamiento previo de azoles y/o colonización previa de <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i>)	- Fluconazol 6 mg/kg/12h iv (dosis máx 400 mg/12h) 1 día y continuar con 6 mg/kg/24h iv (dosis máx 400 mg/24h)
Paciente hemodinámicamente estable con sospecha de infección por <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i> (tratamiento previo con azoles y/o colonización previa de <i>C. glabrata</i> o <i>C. krusei</i>)	- Anidulafungina 200 mg /24h iv 1 día y continuar con 100 mg/24h iv o Caspofungina 70 mg /24h iv 1 día y continuar con 50 mg/24h iv

Candidemia y candidiasis sistémica	
Situación clínica	Antifúngico de elección
Paciente hemodinámicamente inestable*	- Anidulafungina 200 mg /24h iv 1 día y continuar con 100 mg/24h iv o Caspofungina 70 mg /24h iv 1 día y continuar con 50 mg/24h iv
Fracaso renal	- Anidulafungina 200 mg /24h iv 1 día y continuar con 100 mg/24h iv o Caspofungina 70 mg /24h iv 1 día y continuar con 50 mg/24h iv
Hepatopatía grado C Child	- Anidulafungina 200 mg /24h iv 1 día y continuar con 100 mg/24h iv o Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día iv No requieren ajuste de dosis
Embarazadas	- Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día iv

Duración del tratamiento:

Candidemia: 14 días desde el primer hemocultivo negativo

Candidiasis sistémica y endoftalmitis: 4-6 semanas, con algunas excepciones, como peritonitis ó pielonefritis cuyo tratamiento puede ser más corto (2-3 semanas) y osteomielitis, que requiere un tratamiento más largo (6-12 meses).

* Si se sospecha de *C. parapsilosis* (generalmente por infección asociada a una vía) Anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día iv

Una vez conocidos los datos microbiológicos, y en el paciente inestable si ya se ha estabilizado, las equinocandinas y/o anfotericina B liposomal deberán ser sustituidos por fluconazol a los 3-5 días, siempre que se trate de una especie sensible, estrechando el espectro (**desescalamiento terapéutico**).

14.2. Infección por *Aspergillus spp*

Se hace referencia únicamente al aislamiento del hongo en muestras respiratorias porque es la problemática más frecuente en el paciente no neutropénico.

Aspergillus spp en muestras respiratorias	
Situación clínica	Antifúngico de elección
-Aislamiento de <i>Aspergillus spp</i> sin infiltrado radiológico	No se recomienda tratamiento (se considera colonización)
-Aislamiento de <i>Aspergillus spp</i> con infiltrado radiológico y fallo respiratorio. Se recomienda tratamiento en: 1. Pacientes con EPOC 2. Pacientes que han recibido corticoides 3. Dos o más aislamientos de <i>Aspergillus spp</i> en muestras respiratorias	- Voriconazol 6 mg/kg/12h iv 1 día y continuar con 4mg/kg/12h iv. Cuando el paciente se estabilice pasar a vo si tolera (200 mg/12h vo) -Alternativa: anfotericina B liposomal 5 mg/kg/ día iv -Terapia de rescate: caspofungina 70 mg/24h iv 1 día y continuar con 50 mg/24h iv o terapia combinada (caspofungina + voriconazol o anfotericina B liposomal + caspofungina)
Duración: 10-12 semanas o bien 4-6 semanas tras la desaparición de los síntomas clínicos y las manifestaciones radiológicas. Conviene intentar disminuir dosis de corticoides, si se puede, para no mantener inmunosupresión.	

Bibliografía:

1. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009;35: 55-62
2. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: part II. Treatment. *Intensive Care Med* 2009; 35: 206-214.
3. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by Infectious Disease Society of America
4. Garnacho Montero J, León Gil C. Resumen de las recomendaciones terapéuticas para infecciones fúngicas en el paciente crítico no neutropénico: una visión multidisciplinar. *Farmacia hospitalaria* 2005; 29 (4):283-289

15. Prevención de la infección fúngica en el paciente hematológico

Autor: José Javier Ferreiro Martínez. Servicio de Hematología y Hemoterapia.

La infección fúngica invasora (IFI) es una complicación frecuente en pacientes oncohematológicos, principalmente en Leucemia Aguda No Linfoblástica (LANL) y en el Transplante Alogénico de Progenitores Hematopoyéticos (Alo-TPH), grupos en los que la incidencia se estima en torno al 15-20%, y con una mortalidad muy elevada en torno al 50%.

Diversas **medidas preventivas** en grupos de riesgo elevado de IFI han demostrado disminuir la incidencia de IFI y la mortalidad, entre las que están la profilaxis farmacológica, ubicaciones que disminuyan el riesgo de contacto ambiental con un hongo, y efectuar un diagnóstico precoz. No existen modelos predictivos de IFI validados, pero se consideran **pacientes con alto riesgo de IFI**: LANL en inducción, Alo-TPH, en particular en tratamiento inmunosupresor por enfermedad injerto contra huésped (EICH), procesos oncohematológicos refractarios y la neutropenia profunda y prolongada (>7 días). Como medidas preventivas conjuguaremos la ubicación y fármacos antifúngicos junto a métodos de detección precoz de IFI como el galactomanano.

Se aconseja **determinar antígeno galactomanano** dos veces por semana en pacientes con riesgo de IFI. En caso de galactomanano positivo, en paciente con fiebre y/o neutropénico, iniciaremos tratamiento antiaspergilótico con **voriconazol** o **anfotericina B liposomal** teniendo en cuenta el tratamiento antifúngico previamente utilizado y posibles interacciones del CYP450 y solicitaremos TAC pulmonar de alta resolución. En paciente sin fiebre no neutropénico, solicitaremos TAC e individualizaremos el inicio del tratamiento.

Profilaxis antifúngica farmacológica en paciente neutropénico

Situación clínica	Antifúngico de elección
Leucemia Aguda No Linfoblástica (LANL)	- En cámara de flujo o filtro HEPA: fluconazol 400 mg/24h iv/vo. - Otras ubicaciones: profilaxis frente a hongo filamentoso*.
Síndrome mielodisplásico (SMD)	
Leucemia aguda linfoide (LAL) $>1^{\text{a}}$ línea	
LAL 1 ^a línea	- Fluconazol 400 mg/24h iv/vo
Auto-TPH inmediato	- No profilaxis, excepto si mucositis grave o neutropenia prolongada: fluconazol 400 mg/24h iv/vo.
Alo-TPH inmediato	- Fluconazol 400 mg/24h iv/vo
EICH con tratamiento inmuno-supresor	- Profilaxis frente a hongo filamentoso*

Profilaxis antifúngica farmacológica en paciente neutropénico	
Situación clínica	Antifúngico de elección
Otras quimioterapias, si se prevé una neutropenia prolongada (>7 días).	- Profilaxis frente a hongo filamentoso*
Duración: Alo-TPH: hasta día +75 post-transplante. Resto: durante neutropenia o tratamiento inmunosupresor	

*Profilaxis antiaspergilótica: **Posaconazol** 200 mg/8h oral o **voriconazol** 200 mg/12horas oral o **voriconazol** 6 mg/kg /12h el primer día seguido de 4 mg/kg/12h iv.

Bibliografía:

- 1.- Marr KA et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factor. *Blood* 2002; 100:4358-66.
- 2.- Maertens J et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004;126:852-60.
- 3.- Goodman JL et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.
- 4.- Marr KA et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplants recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo controlled trial. *Blood* 2000; 96:2055-61.
- 5.- Vardakas K et al. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Haematol* 2005;131:22-8
- 6.- Van Burik JA et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407-16.
- 7.- Cornely OA et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348-59
- 8.- Ullmann et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-Host disease. *N Engl J Med* 2007;356:325-47.
- 9.- Marks DI et al. Voriconazole vs Itraconazole for Primary Prophylaxis of Invasive Fungal Infection (IFI) in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant (HCT) Recipients. 49th ICAAC, San Francisco, Sept 12-15, 2009. Abstract M-1249a.
- 10.- Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al. European guidelines for antifungal management in leukaemia and haematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. *Bone Marrow Transplant*, doi: 10.1038/bmt.2010.175.

16. Tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico

Autora: Nerea Ancízar (Servicio de Oncología)

Es una urgencia oncológica médica que requiere prontitud en el inicio del tratamiento con antibioterapia de amplio espectro. Entre el 48-60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección y hasta el 20% de aquellos con recuento de neutrófilos $<500 \text{ cel}/\mu\text{L}$ presentan bacteriemia. Los patógenos se detectan aproximadamente en el 30% de las neutropenias febres.

En el contexto de paciente oncológico en tratamiento activo se habla de neutropenia febril cuando tiene fiebre (un pico febril de $38,3^\circ\text{C}$ o fiebre de 38°C mantenida durante 1 hora) y recuento de neutrófilos $<1000 \text{ cel}/\mu\text{L}$.

A la hora de decidir el ingreso del paciente el primer paso es la valoración del riesgo que presenta el paciente. A pesar de cumplir criterios de bajo riesgo, para plantear tratamiento ambulatorio debe ser cumplidor, ser monitorizado frecuentemente, y tener accesibilidad al oncólogo e infraestructuras hospitalarias.

Existen índices de puntuación para valorar el riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos. El índice MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) se basa en una serie de ítems que suman 26 puntos. Una puntuación >21 predice un riesgo $<5\%$ para complicaciones graves y una muy baja mortalidad ($<1\%$) en pacientes neutropénicos febres.

Índice MASCC

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

Tabla 1: Concepto de neutropenia de alto y bajo riesgo

Grupo de riesgo	Características del paciente
Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia grave < 100 cel/μL - Neutropenia prolongada (>7 días) - Neoplasia hematológica - Transplante de médula ósea - Mal estado general o elevada comorbilidad - Presentación con shock o infección compleja (meningitis, neumonía) - Otros: edad >60 años, inmunodeprimidos (esplenectomizados, corticoterapia...)
Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia de corta duración (< 7 días) - Tumor sólido tratado con quimioterapia convencional - Sin comorbilidad - Estabilidad clínica y hemodinámica - Fiebre de origen desconocido o infección simple (infección urinaria, celulitis simple...) - Joven, con buen entorno social.

Tras una evaluación inicial minuciosa, con exploración de las zonas de riesgo (mucosa oral, dientes, faringe, mucosa ano rectal, catéteres centrales, vía respiratoria, uñas y piel), analítica, hemocultivos periféricos y de reservorio o vía central, cultivo de zonas sospechosas, etc...es necesario iniciar **tratamiento empírico cuanto antes y a dosis plenas**.

El tratamiento inicial depende de la historia del paciente, alergias, síntomas y signos, uso de antibióticos previos, datos de cultivos, y flora de la zona. El antibiótico debe ser bactericida.

Tratamiento empírico de la neutropenia febril	
Situación clínica	Antibiótico de elección
<u>A. Paciente de bajo riesgo*</u> (MASCC >21 y factores tabla 1)	Ciprofloxacino 750 mg/12h vo + amoxicilina-clavulánico 875/125 mg /h vo
<u>B. Paciente de alto riesgo</u> (MASCC \leq 21 y factores tabla 1)	
- Paciente hemodinámicamente estable (ingresado): monoterapia	- Piperacilina-tazobactam 4/0,5 g/8h iv o mecrópenem 1 g/8h iv o cefepime 2 g/8h iv**
- Paciente hemodinámicamente inestable (ingresado)	- Piperacilina-tazobactam 4/0,5 g/8h iv o mecrópenem 1 g/8h iv + amikacina 15 mg/kg/24h iv + vancomicina 15 mg/kg/12h iv

Tratamiento empírico de la neutropenia febril	
Situación clínica	Antibiótico de elección
- Alérgicos a betalactámicos:	- Ciprofloxacino 400 mg cada 12h iv + amikacina 15 mg/kg/24h iv** o como alternativa aztreonam 1-2 g/8h iv + vancomicina 15 mg/kg/12h iv
- Insuficiencia renal	- Ciprofloxacino 400 mg/12h iv (o ajustando dosis) + piperacilina-tazobactam 4/0,5 g/8h iv o monoterapia si paciente estable**
<p>* El paciente debe ser valorado por un oncólogo o hematólogo antes de pautar dicha opción debido al riesgo de tomar una decisión no apropiada.</p> <p>**La adición de cobertura de gram + con vancomicina 15 mg/kg/12h iv (considerar daptomicina en insuficiencia renal) no debe hacerse de manera rutinaria. Se recomienda su adición desde un principio solo si:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mucositis - Existe hipotensión o compromiso cardiovascular - Infección grave de piel. - Historia de colonización por SARM previa - Reciente profilaxis con quinolonas - Deterioro clínico global - Sospecha de infección asociada a catéter 	
La adición de antivirales no debe hacerse de manera rutinaria.	
La adición de antifúngicos no debe hacerse de manera rutinaria desde el inicio. Valorar su introducción cuando persiste la fiebre en paciente de 5 días de evolución con tratamiento antibiótico.	

El paciente debe ser valorado a los 3-5 días del inicio de tratamiento empírico:	
Situación clínica	Actitud
- Si está afebril y se localiza foco o etiología:	<ul style="list-style-type: none"> - El antibiótico seleccionado y la duración debe ser el habitual a la localización y patógeno. - Si mejoría clínica plantear terapia secuencial a vía oral según antibiograma.
- Si está afebril y sin foco localizado:	<ul style="list-style-type: none"> - Alto riesgo: seguir con mismo tratamiento - Bajo riesgo: cambiar tras 48 h a la vía oral.

El paciente debe ser valorado a los 3-5 días del inicio de tratamiento empírico:

Situación clínica	Actitud
<ul style="list-style-type: none"> - Paciente febril: es necesaria una reevaluación del diagnóstico y del tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente estable: continuar mismo tratamiento y suspender vancomicina si la llevara, en caso de cultivos negativos. - Si hay deterioro del paciente: cambiar tratamiento antibiótico - Si sospecha de tiflitis o infección perianal, añadir metronidazol 500 mg/8h iv - Si persiste febril > 5 días considerar tratamiento antifúngico +/- cambio de tratamiento antibiótico (valorar TAC de alta resolución). - Paciente con neutropenia previsible <7 días hemodinámicamente estable sin tratamiento previo a azoles añadir fluconazol 400 mg/24h iv - Paciente en otros supuestos añadir caspofungina 70 mg/24h iv 1 día y continuar con 50 mg/24h iv o anfotericina B liposomal 3 mg/kg/24h iv

Duración del tratamiento antibiótico

<ul style="list-style-type: none"> - Afebril tras 3 días: <ul style="list-style-type: none"> - Neutrófilos > 500 cel/μL a las 48 horas - Neutrófilos <500 cel/μL a los 7 días 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspender antibioterapia si no hay datos de infección ni cultivos positivos. A veces se completan 7 días de tratamiento - Pacientes de bajo riesgo: stop antibioterapia tras estar 5-7 días afebril - Pacientes de alto riesgo: continuar antibioterapia
<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre persistente: <ul style="list-style-type: none"> - Neutrófilos >500 cel/μL a los 3-5 días - Neutrófilos <500 cel/μL a los 3-5 días 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspender antibioterapia transcurridos 5 días desde que el recuento de neutrófilos es >500 cel/μL y reevaluar - Continuar una semana más y reevaluar.

Bibliografía:

1. Robbins et al. Fever in the neutropenic adult patient with cancer 2010. www.uptodate.com
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections V.2.2009
3. De Vita, Hellman and Rosenber's Cancer: Principle & Practice of Oncology, Eighth edition. Chapter 62
4. Freifeld AG et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010. CID 2011;52(4):e56-e93
5. Klastersky et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000 aug;18(16):3038-51.

