



Uso racional de antibióticos. Principios básicos



**Appropriate
initial antibiotic
treatment**

**Avoid
unnecessary
antibiotics**



A balancing act

- 
- El rápido incremento de las resistencias bacterianas es uno de los problemas más importantes a los que se enfrenta el clínico
 - Implica mayor morbi-mortalidad
 - Mayores costes
 - Menor eficacia
- 

Programa del CDC en 12 pasos para prevenir la resistencia antimicrobiana

- ✓ Vacunar.
- ✓ Retirar catéteres
- ✓ Dirigir el antibiótico al patógeno causal.
- ✓ Acceso a expertos
- ✓ **Control antimicrobiano**
- ✓ **Utilizar los datos de resistencias locales**
- ✓ Tratar la infección, no la contaminación
- ✓ Tratar la infección, no la colonización.
- ✓ Cuando decir no a “vanco”.
- ✓ **Suspender el antibiótico cuando esté curado.**
- ✓ Aislar el patógeno.
- ✓ Romper la cadena

PREGUNTAS A RESPONDER ANTES DE SELECCIONAR UN TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

- 1) ¿Está indicado el tratamiento antibiótico?
- 2) ¿Debemos obtener muestras para examen y cultivo?
- 3) ¿Cuáles son los microorganismos más prevalentes en nuestro medio? ¿Dispongo de información adicional?
- 4) ¿En base a ello cuál es el antibiótico más adecuado?
- 5) ¿La combinación de antibióticos es adecuada?

PREGUNTAS A RESPONDER ANTES DE SELECCIONAR UN TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

- 6) ¿Qué factores del huésped debemos tener en cuenta?
- 7) ¿Cuál es la mejor ruta de administración?
- 8) ¿Qué dosis es la más adecuada?
- 9) ¿Debemos cambiar el tratamiento inicial tras los resultados de los cultivos?
- 10) ¿Cuál es la duración óptima del tratamiento?

1. ¿ESTA INDICADO EL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO?

- ✓ Si el paciente está **grave**, tras extraer cultivos (meningitis, EB, neutropenia).
- ✓ **Neumonía y celulitis** aunque no esté grave.
- ✓ **No** en infecciones respiratorias **víricas**.
- ✓ **No** en pacientes con **síntomas prolongados y estables** hasta disponer de suficiente información y haber realizado todos los cultivos posibles.

2. ¿Debemos obtener muestras para examen y cultivo?

- ☛ Tinciones de gram.
- ☛ Cultivos de las zonas infectadas y hemocultivos (3 en 1-2 horas si enfermedad no grave, 3 en 20-30 minutos si enfermedad progresivamente grave, 3 en 24 horas si EBSA)
- ☛ Detección rápida del antígeno en faringoamigdalitis, ELISA o latex en meningitis
- ☛ Ag de legionella y neumococo en orina.
- ☛ **PCR** (la identificación final y definitiva suele requerir técnicas de cultivo)

ICAAC Chicago 2007 Abstract D-1604

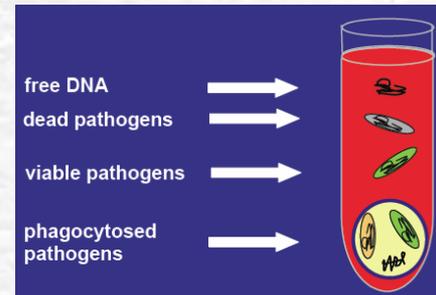
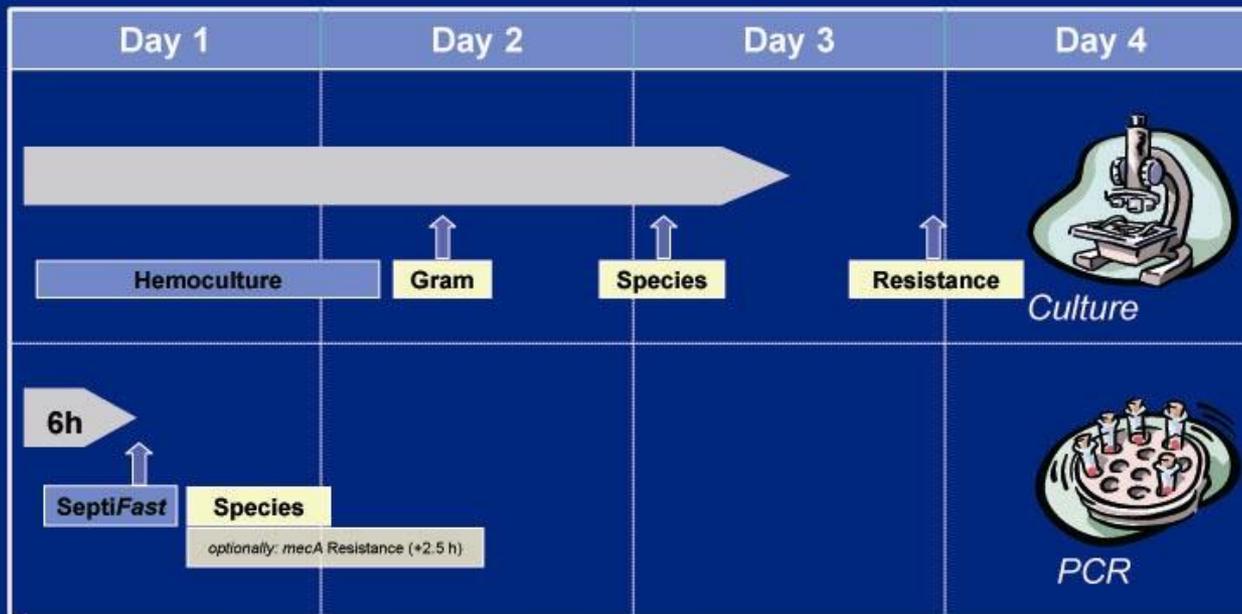
Septifast PCR (SF) for Microbiological Documentation of Blood Culture (BC)-Negative Infections in Febrile Neutropenic Patients (Pts).

CHUV, Lausanne, Switzerland.

Diagnosing blood stream infections *Earlier with SeptiFast*



Diagnostics



9

Note: PCR is not NOT intended to replace culture



Muestra de sangre (3 ml)

Extracción de ADN

PCR

Amplificación genómica de
Gram(+) Gram (-) Hongos



Análisis del material amplificado mediante sondas específicas de especie

Gram (-)	Gram (+)	Fungi
<ul style="list-style-type: none">•Escherichia coli•Klebsiella (pneumoniae/oxytoca)•Serratia marcescens•Enterobacter (cloacae/aerog.)•Proteus mirabilis•Pseudomonas aeruginosa•Acinetobacter baumannii•Stenotrophomonas maltophilia	<ul style="list-style-type: none">•Staphylococcus aureus•CoNS ¹•Strep. pneumoniae•Streptococcus spp.•Enterococcus faecium•Enterococcus faecalis <p>¹ Coagulase Negative Staphylococci (S.epidermidis, S.haemolyticus)</p>	<ul style="list-style-type: none">•Candida albicans•Candida tropicalis•Candida parapsilosis•Candida glabrata•Candida krusei•Aspergillus fumigatus

MALDI-TOF



3.- ¿Cuál es el germen responsable?

- Utilizar la **información clínica y la tinción de gram** para seleccionar una terapia empírica.
- La **localización** de la infección orientará hacia el microorganismo.
- Estadísticas bacteriológicas** (microorganismos que con mayor frecuencia causan infección en un contexto clínico determinado).
- Distinguir contaminación y colonización de infección.

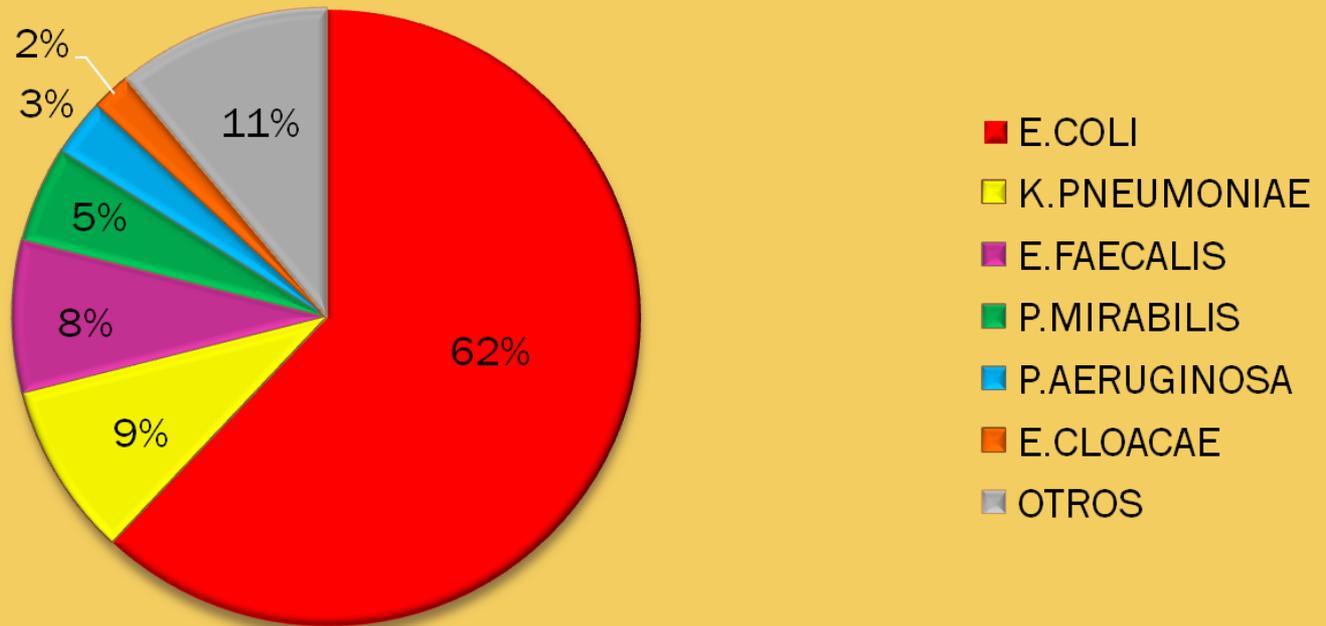
3.- ¿Cuál es el germen responsable?

- ☞ **Edad.** En los ancianos es importante iniciar precozmente una terapia empírica con antibióticos de amplio espectro, y considerar las dosis más adecuadas y las interacciones farmacológicas.
- ☞ Infecciones **nosocomiales.**
- ☞ **Gravedad** de la enfermedad.
- ☞ Valorar los **datos de cultivos previos.**

3. ¿Cuáles son los patógenos más prevalentes en nuestro departamento? ¿Cuáles son las tasas de resistencias? ¿Dispongo de información adicional?

Patógenos urinarios en el departamento 18

% PATÓGENOS AISLADOS



Sensibilidad antimicrobiana a. primaria y especializada h. general de Elda. Enero – septiembre 2006.

	E.Coli	K. Pneum	E. Faecalis	P. Mirab	Ps. Aerug
Ampicilina	62%	100%			
Amikacina	99%	99%	100%	100%	97%
Amox-Clav	94%	97%	100%	99%	-
Aztreonam	97%	99%		99%	94%
Ceftazidima	98%	100%		100%	95%
Cefotaxima	95%	100%		99%	22%
Cefazolina	90%	96%		89%	
Ciprofloxacino	76%	94%	83%	89%	75%
Cefepime	97%	100%		99%	92%
Cefuroxima	92%	97%		99%	

SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA A. PRIMARIA Y ESPECIALIZADA H. GENERAL DE ELDA. Enero – septiembre 2006

	E.Coli	K. Pneum	E. Faecalis	P. Mirab	Ps. Aerug
Nitrofurantoina	98%	67%	100%	1%	
Fosfomicina	99%	86%		88%	36%
Gentamicina	93%	100%	80%??	91%	86%
Imipenem	99%	100%		100%	92%
Piper-Tazobact	98%	97%		100%	100%
TMP-SMX	70%	92%		76%	-
Tobramicina	94%	99%		96%	96%
Penicilina			100%		
Rifampicina			73%		
Streptomycin			61%		
Tetraciclina			100%		
Teicoplanina			100%		
Vancomicina			99%		

PNA en el Departamento 18

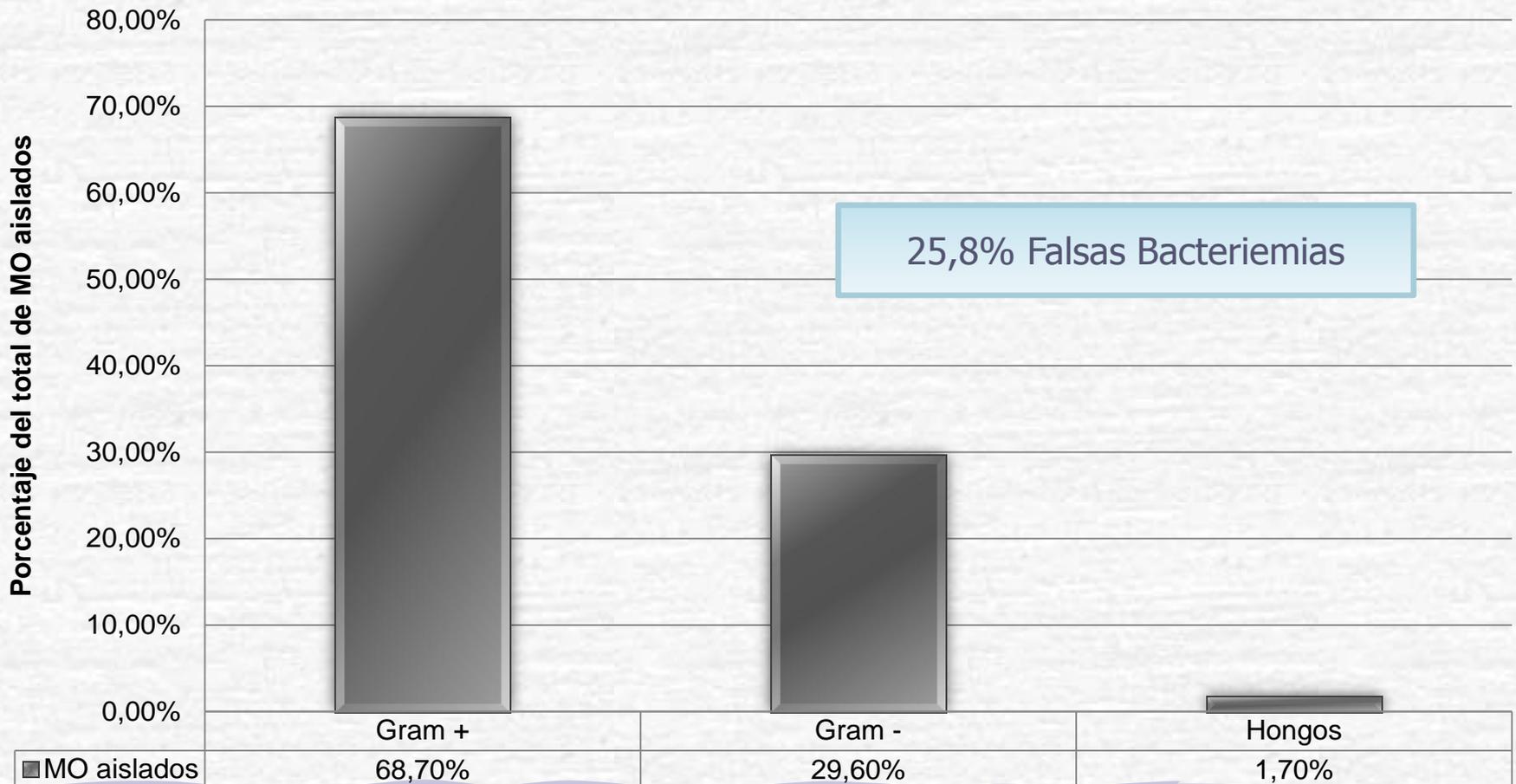
- 201 PNA, 151 mujeres, media de edad 41,89, 48,4 si se excluyen las menores de 14 años y 50 hombres, media de edad 52,16, 64,9 si se excluyen los menores de 14 años. 32(15,9%) eran menores de 14 años.
- Resultaron + el 64,61% de los urocultivos. Se aislaron: *E. coli*, 84 %, *K. pneumoniae* 2,3%, *Proteus mirabilis* 2,3%, *P. aeruginosa* 0,8%, *Candida* spp. 1,6%, polimicrobiana 12,3%, otras bacterias 4,7%.

Sensibilidad de E. Coli en PNA que precisan ingreso

Antibiótico	Total muestra (n:128)	Hombres (n:21)	Niños < 14 (n:28)	Total mujeres (n:79)	Mujeres > 50 (n:28)	Mujeres < 50 (n:51)
Ampicilina	39,5%	33,3%	25,9%	41,3%	33,3%	45,8%
Amoxi--clavu	90,2%	90%	92,6	92%	88,9%	93,8%
Cefazol-Cefalex	91,1%	85,7%	93,1%	94,7%	85,2%	100%
Cefuroxima	91,9%	95,2%	96,4%	94,7%	85,2%	100%
Cefotaxima	95,2%	100%	100%	96,1%	88,9%	100%
Trimetro-sulfam.	71,2%	71,4%	67,9%	67,1%	51,9%	75,5%
Fosfomic.	97,6%	100%	100%	100%	100%	100%
Ciprofloxa.	85,6%	81%	92,6%	85,5%	71,4%	93,8%
Nitrofurán.	95,2%	100%	100%	86,7%	78,1%	92,2%

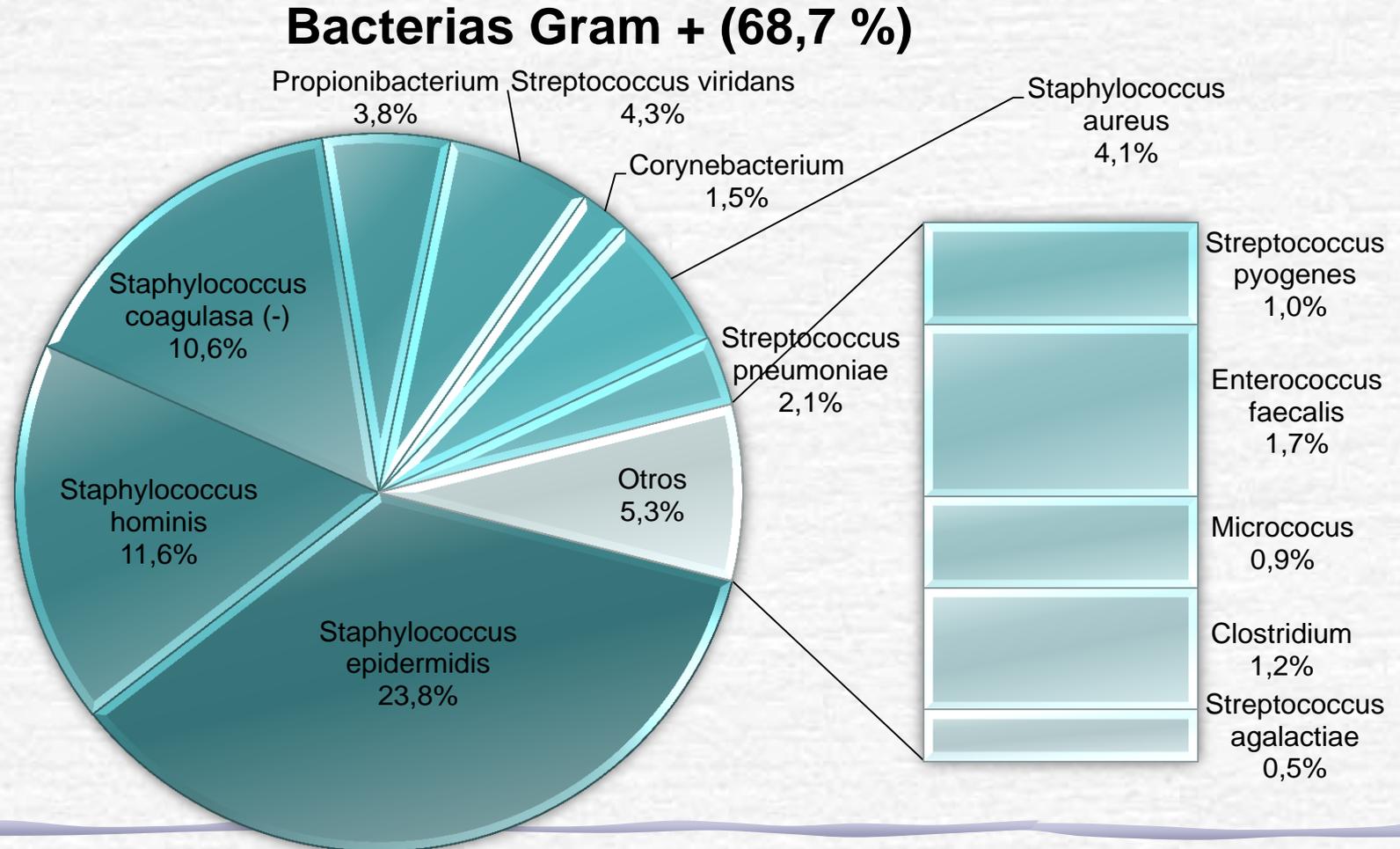
Gérmenes aislados en hemocultivos en 2008

MO aislados



Hemocultivos del 2008: 24 *S. aureus*, 4,2% SARM

Bacterias Gram positivas



Bacterias Gram negativas

Enterobacter

-SENSIBILIDAD -

-3,2% *Escherichia coli* tenían BLEE

-6% *Klebsiella pneumoniae* tenían BLEE

-*Escherichia coli*

		<u>VIRA</u>	
-CIPROFLOXACINO	31,2% - R	26,7% - R	p=0,3059

-*Pseudomona auruginosa*

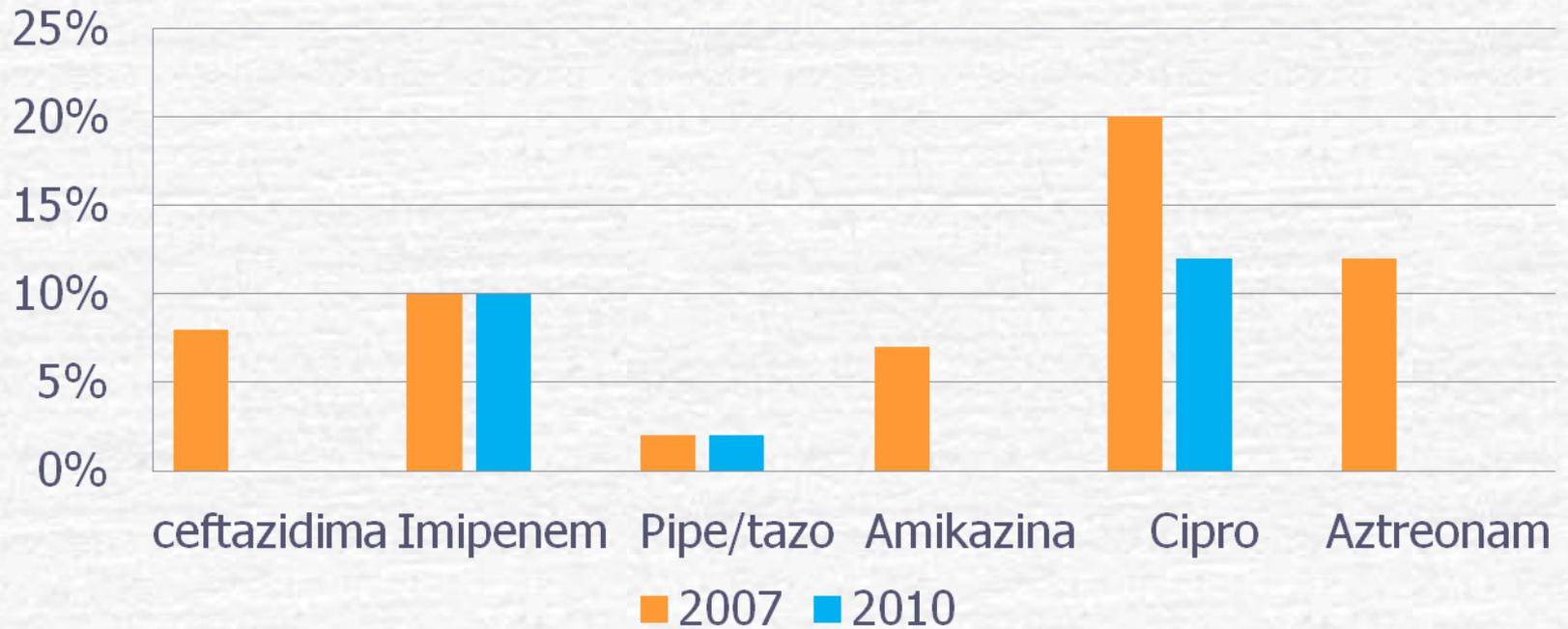
-QUINOLONAS	85,7% - S	>75% - S	
-PIP-TAZOBACTAM	83,3% - S	>82% - S	
-CEFEPIME	0% - R	0,6% - R	p=0,4372
-AZTREONAM	0% - R	7,7% - R	p=0,0039

P=0,0013

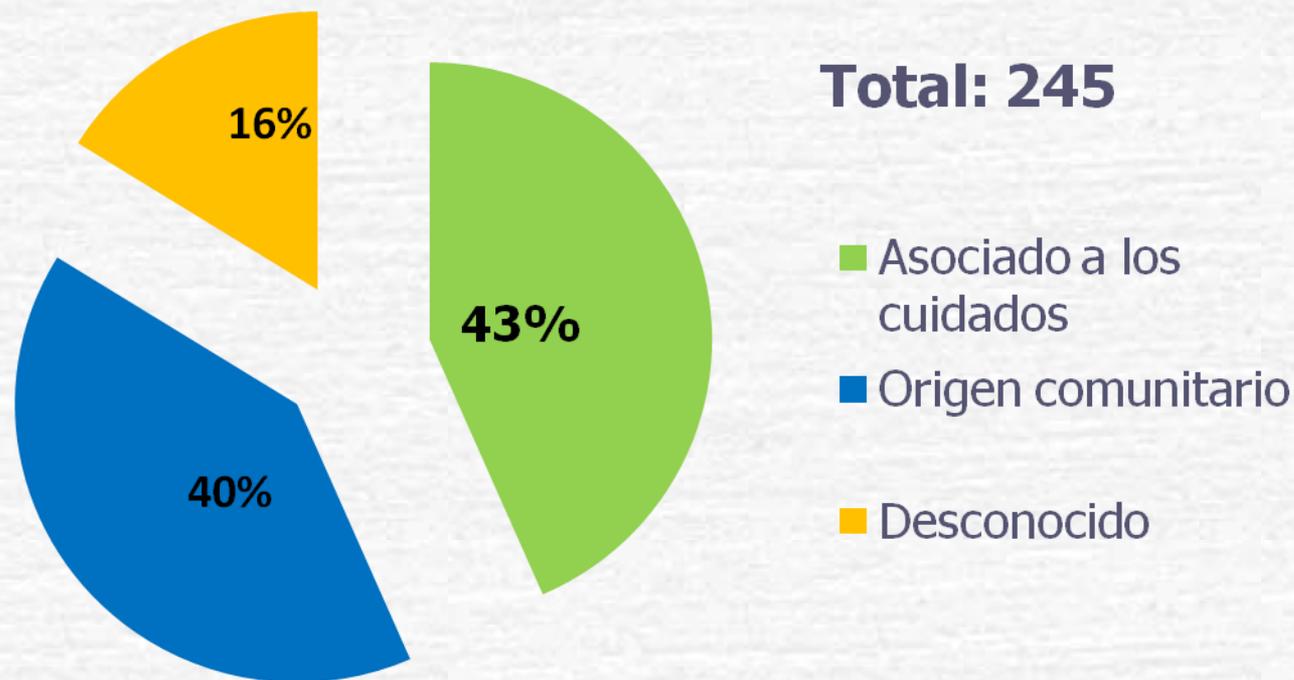
Sensibilidades de *Pseudomona Aeruginosa* en el departamento 2007

- Aislamientos: **358** en 2007, la mayoría procedentes de muestras de **esputo** (150), siendo el resto procedentes de orina (72), heridas y abscesos.

Resistencias de *p. aeruginosa* en nuestro departamento



Porcentaje de SARM aislados en el periodo en el periodo 2003-2009



Aislamientos en cada periodo según lugar de procedencia

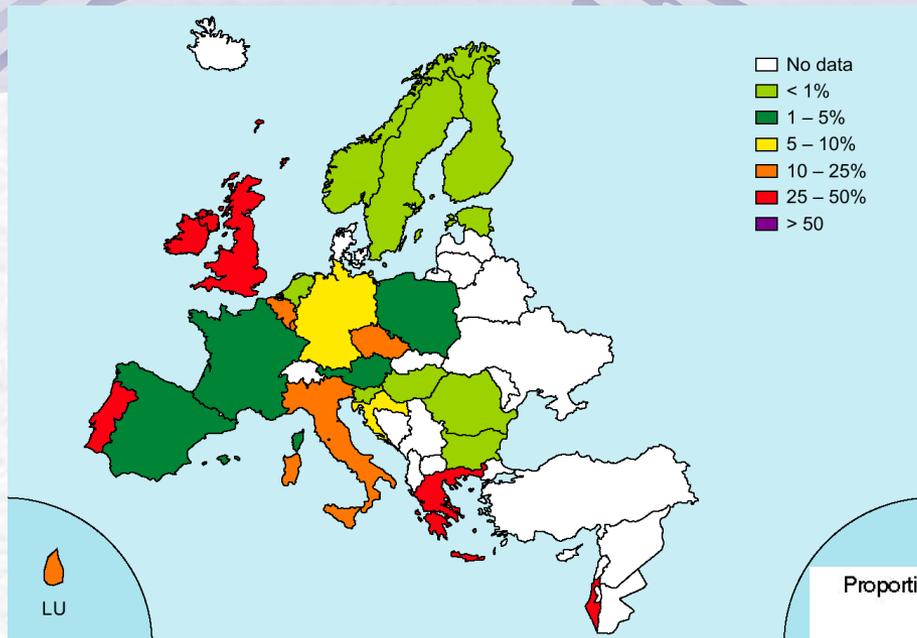


Origen de las muestras



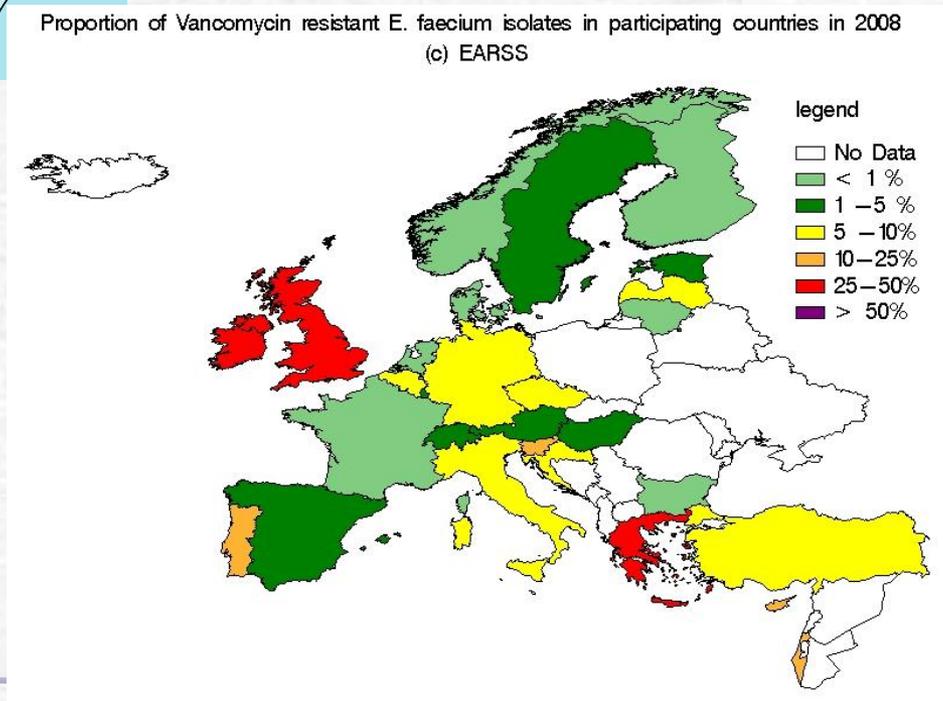
Patrones de resistencias de los SARM aislados

Antibiótico	% de resistencia
Vancomicina	0
Teicoplanina	0.42
Linezolid	0.84
Cotrimoxazol	2
Gentamicina	2.1
Eritromicina	82.8
Ciprofloxacino	89.6



***Enterococcus faecium*
invasor resistente a
vancomicina
EARSS 2005,
www.rivm.nl/earss**

***E. faecium* - distribution
of vancomycin resistance
in EARSS countries, 2008**



E. faecium - distribution of high-level gentamicin resistance in EARSS countries, 2008

Proportion of Aminoglyc High resistant *E. faecium* isolates in participating countries in 2008

(c) EARSS

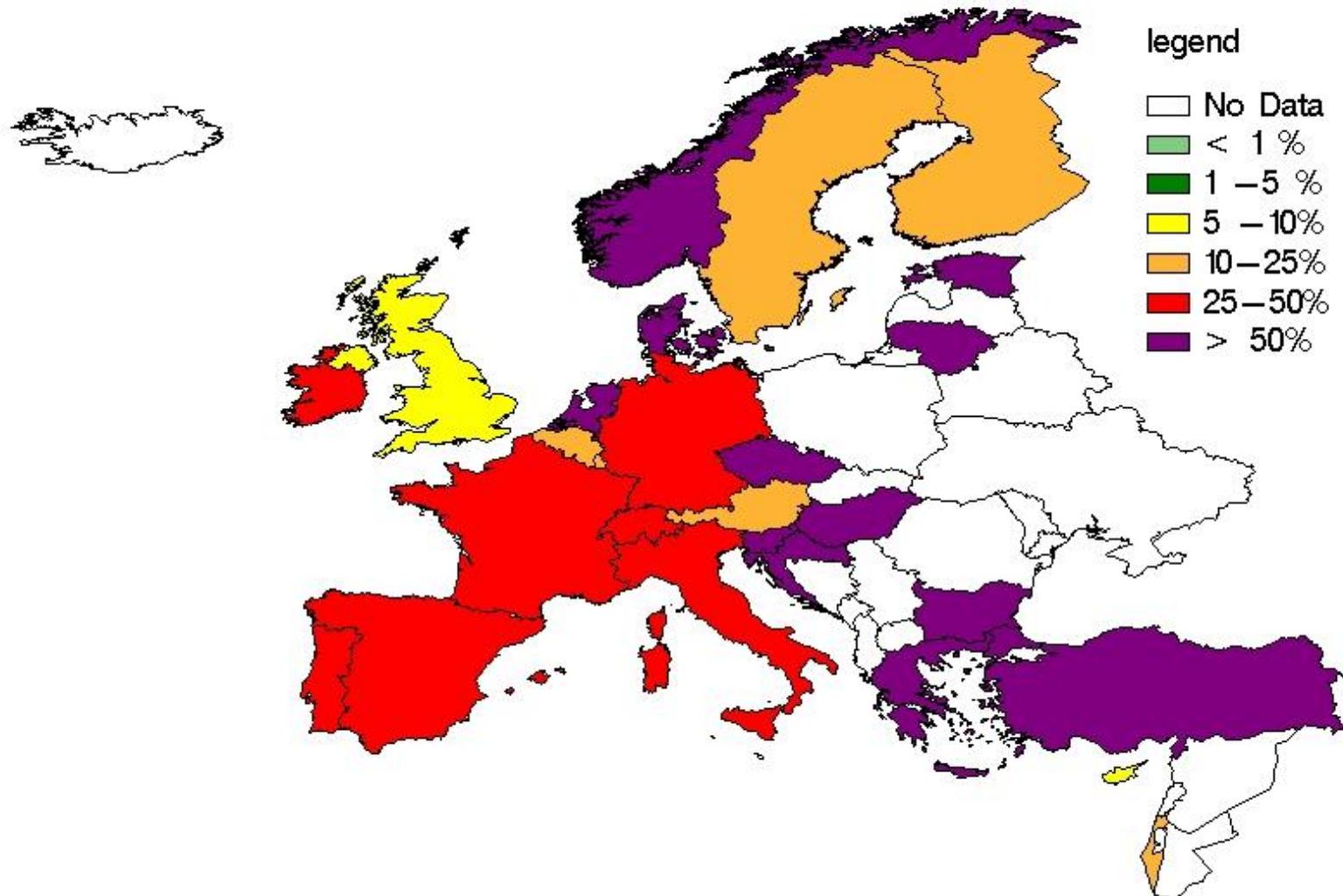


Table 2. Number of laboratories and number of isolates reported for the period 1999-2005

Year	<i>S. pneumoniae</i>		<i>S. aureus</i>		<i>E. coli</i>		Enterococci		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	Labs	Isolates	Labs	Isolates	Labs	Isolates	Labs	Isolates	Labs	Isolates	Labs	Isolates
1999	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2000	33	584	30	836	0	0	0	0	0	0	0	0
2001	36	649	35	1013	27	1967	26	371	0	0	0	0
2002	35	658	36	1196	29	2484	35	566	0	0	0	0
2003	35	655	36	1391	29	2650	36	608	0	0	0	0
2004	36	682	36	1526	36	3471	36	710	0	0	0	0
2005	34	740	34	1337	34	2997	34	622	14	56	13	70

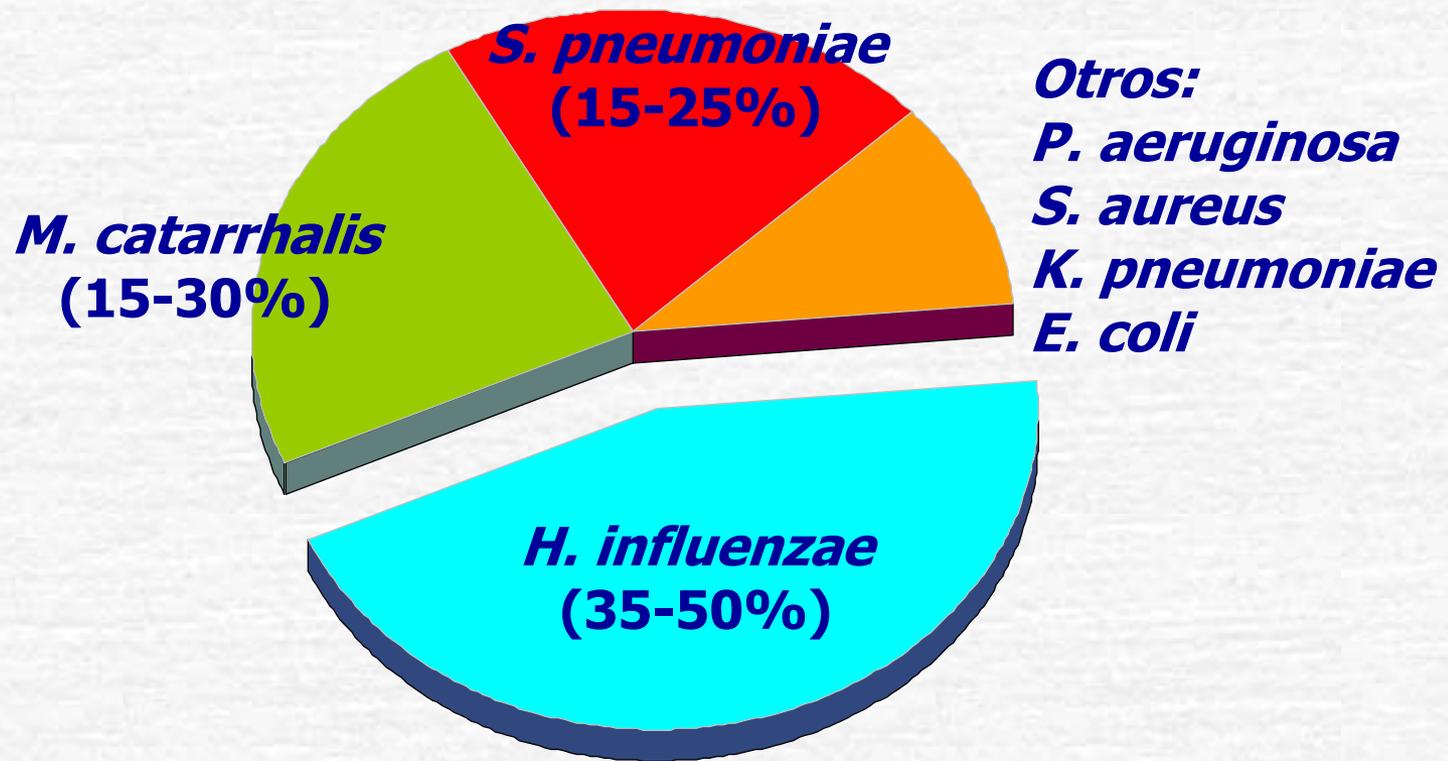
Pathogen	Antimicrobial classes	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
<i>E. faecalis</i>	Aminopenicillins I+R	.	.	3	2	1	2	<1
	HL Aminoglycosides R	.	.	32	37	36	36	36
	Glycopeptides R	.	.	<1	<1	<1	<1	<1
<i>E. faecium</i>	Aminopenicillins I+R	.	.	49	59	64	66	67
	HL Aminoglycosides R	.	.	15	16	11	17	16
	Glycopeptides R	.	.	2	1	3	2	3

Antibiotic resistance from 1999 to 2005

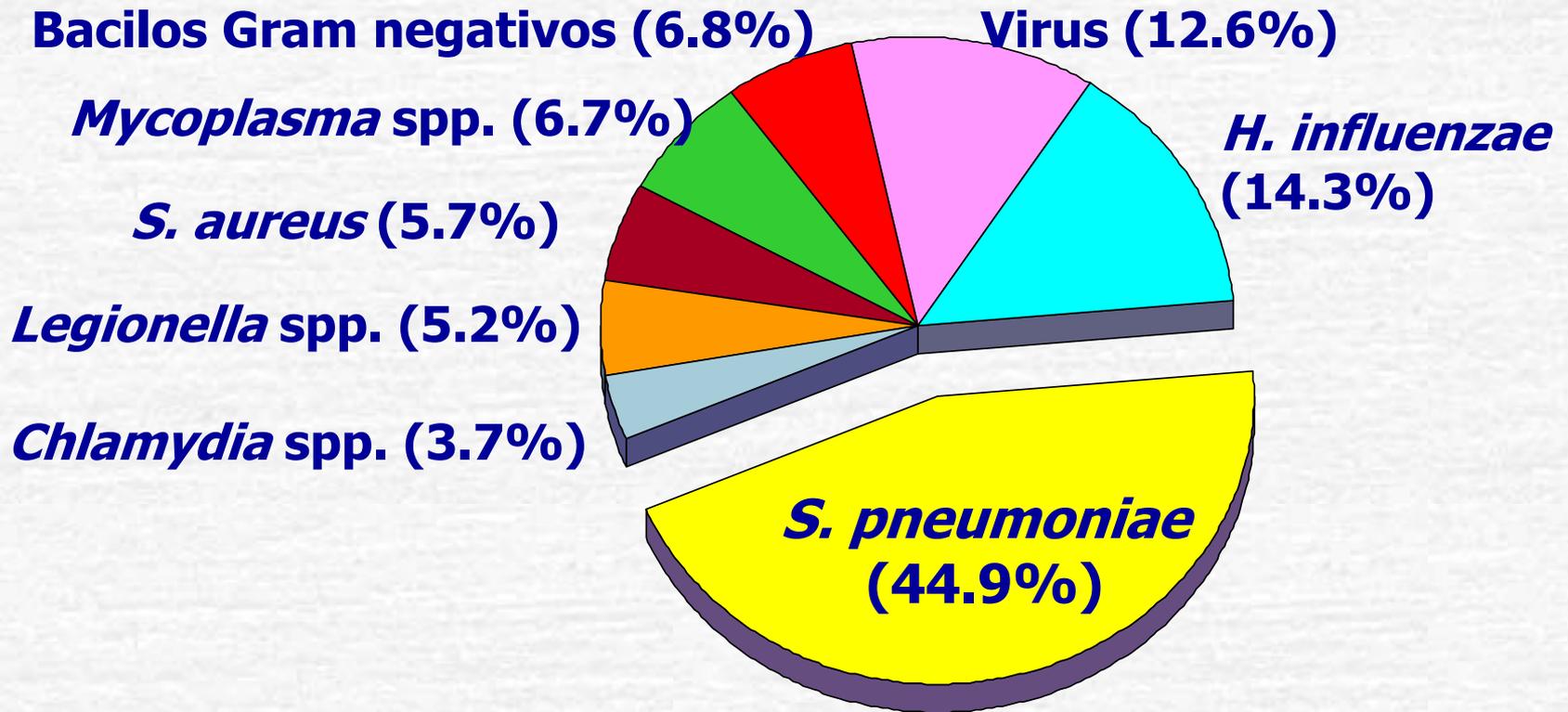
España

Datos de las cepas proporcionadas al EARSS
EARSS 2005, www.rivm.nl/earss

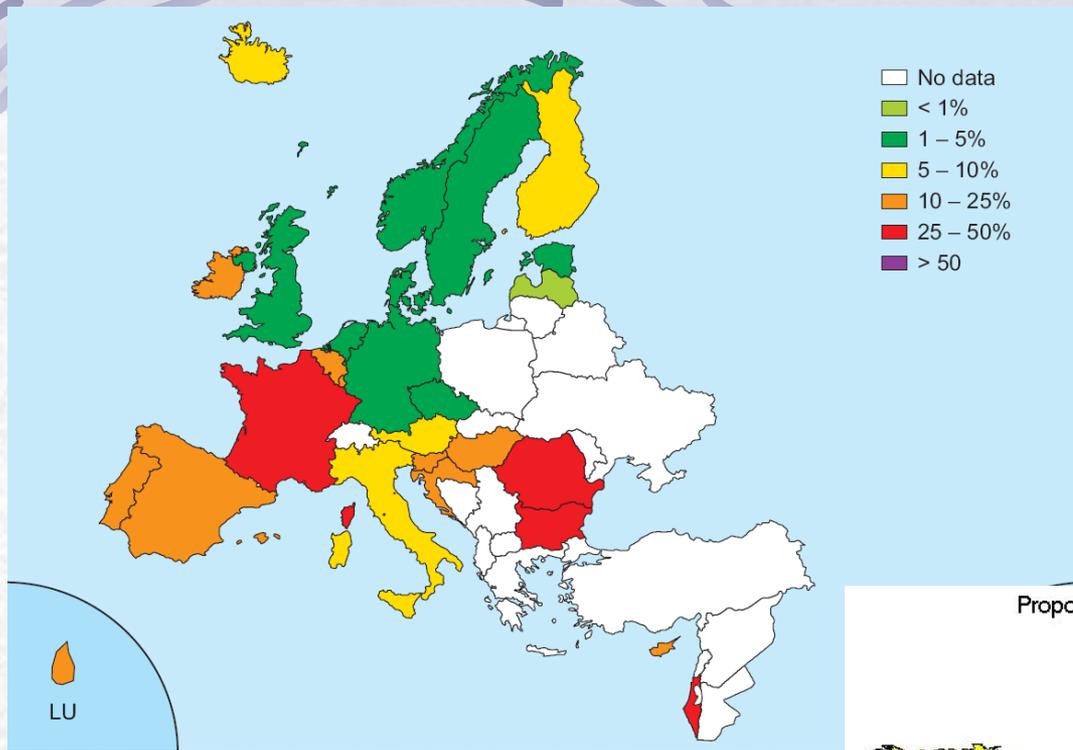
EXACERBACIÓN INFECCIOSA DE LA EPOC ETIOLOGÍA



NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD ETIOLOGÍA



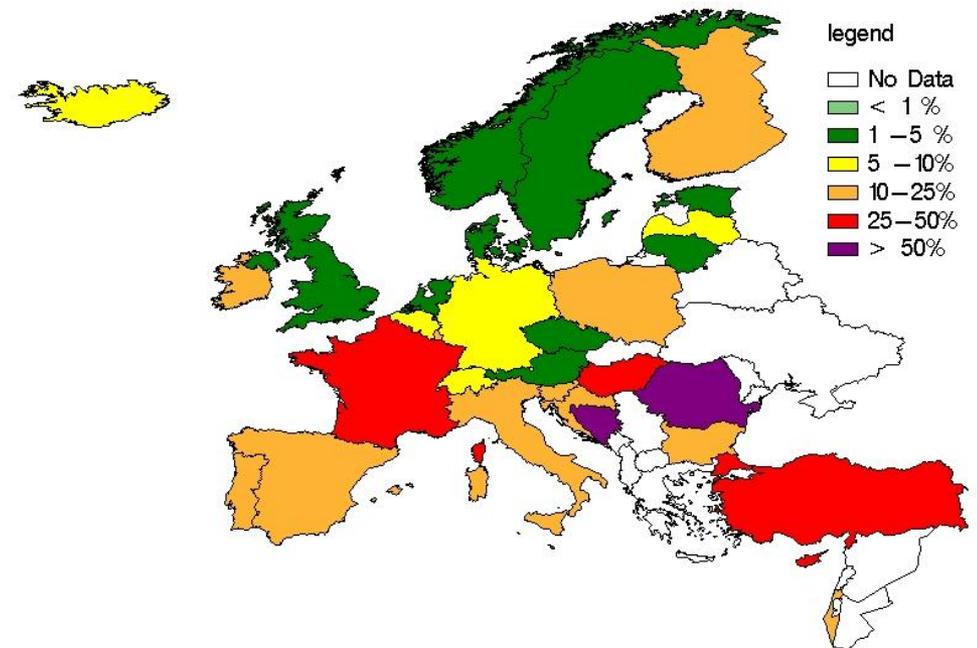
Análisis de 16 estudios (>3300 pacientes hospitalizados (1960–1987))



Streptococcus pneumoniae
 invasor no
 susceptible a
 penicilina
 EARSS 2005,
www.rivm.nl/earss

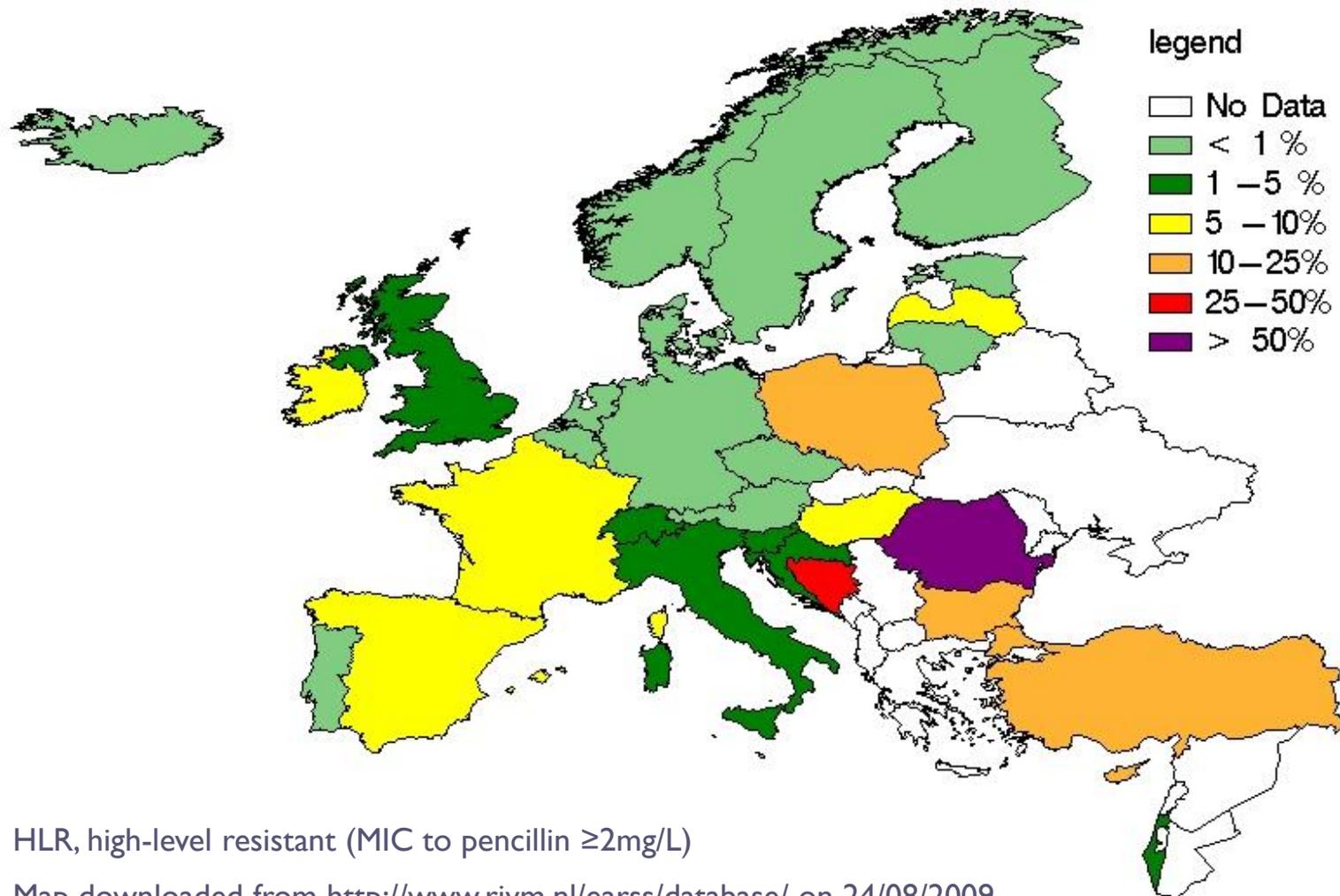
**Distribution of PNSP
 in EARSS countries
 in 2008**

Proportion of PNSP isolates in participating countries in 2008
 (c) EARSS

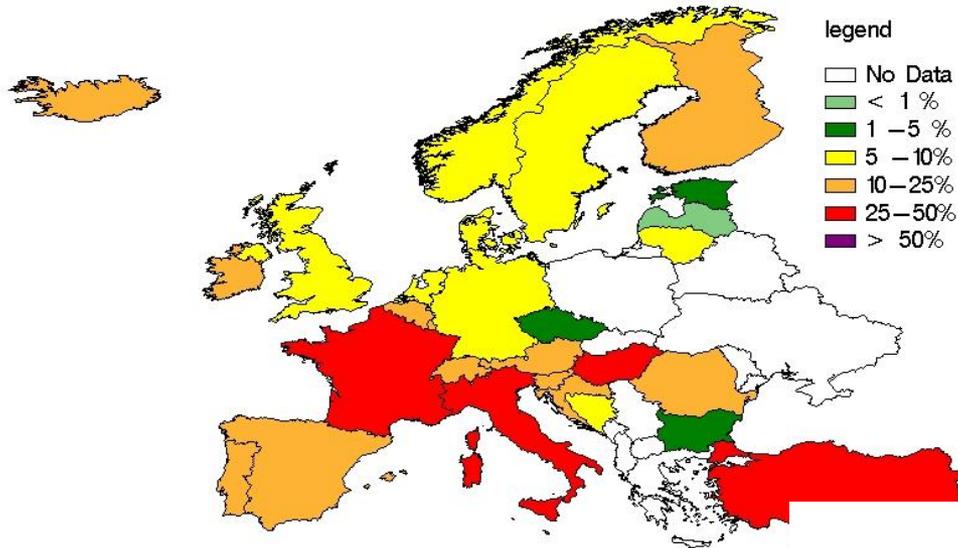


Distribution of penicillin-HLR in EARSS countries in 2008

Proportion of Penicillin high resistant *S. pneumoniae* isolates in participating countries in 2008
(c) EARSS

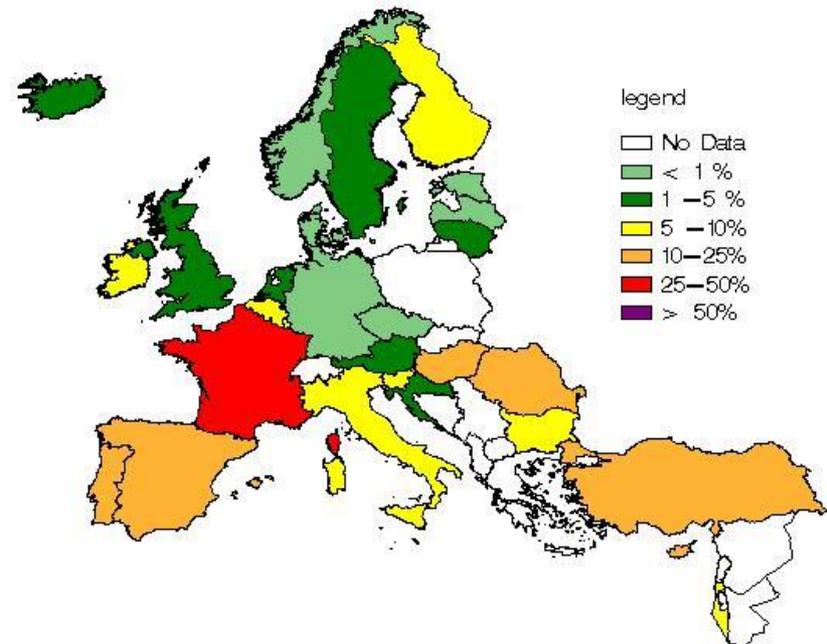


Proportion of Erythromycin non susceptible *S. pneumoniae* isolates in participating countries in 2008
(c) EARSS

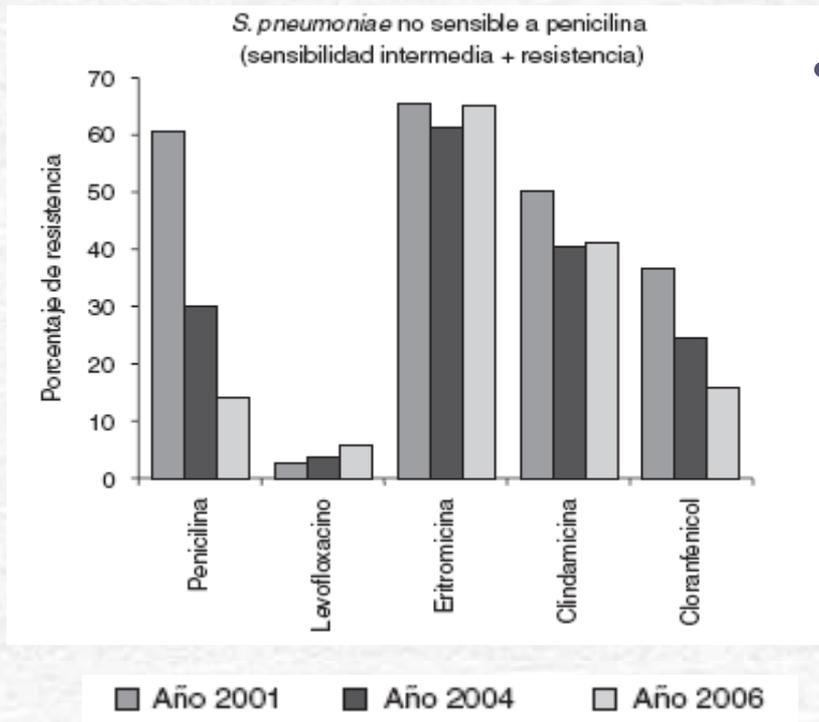


Distribution of erythromycin resistance in EARSS countries in 2008

Distribution of penicillin (PNSP) and erythromycin co-resistance in *S. pneumoniae* in EARSS countries in 2007



VIRA 2006. *Streptococcus pneumoniae*



- Estudio VIRA 2006: (n=92)

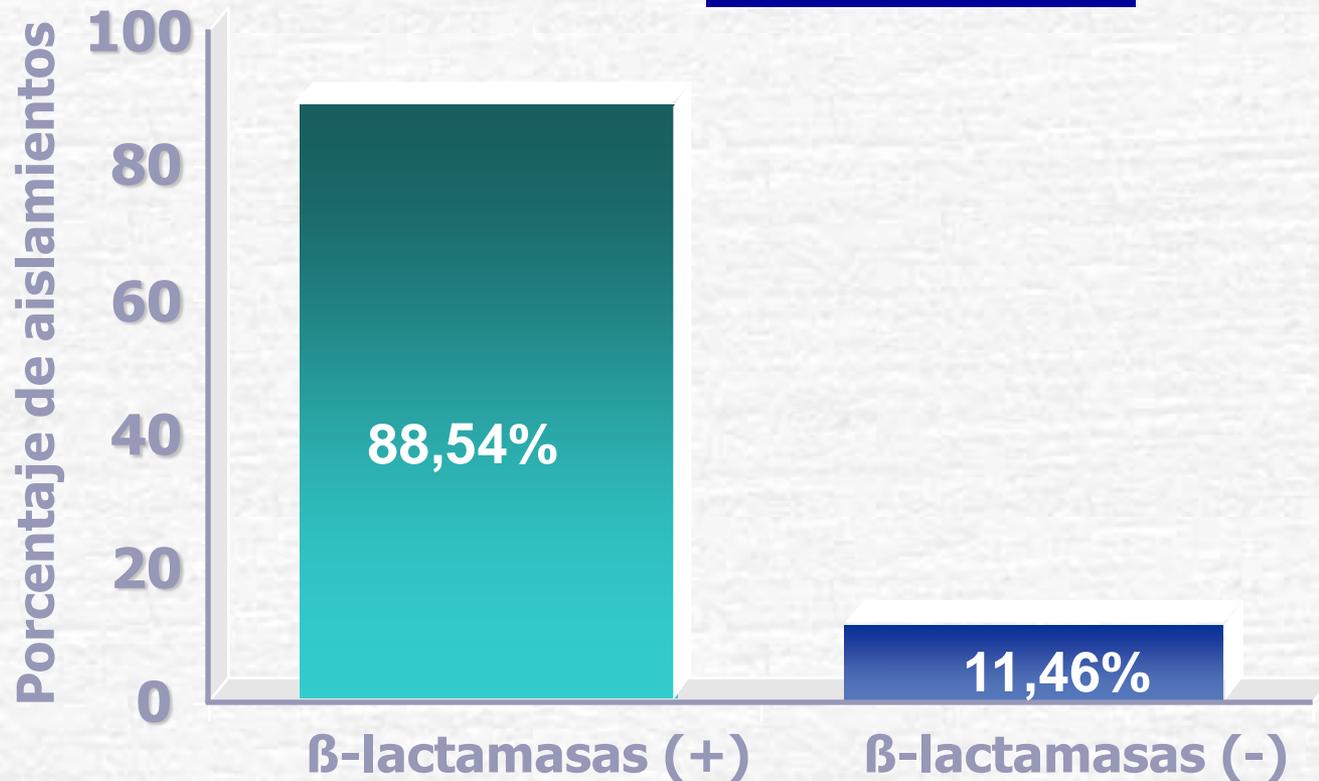
- R a penicilina (CMI ≥ 2) 14,3%
- S intermedia a penicilina (CMI 0,12-1) 85,7%
- R a eritromicina 65,2%
- S a quinolonas 95%

Factores de riesgo para resistencia a antibióticos en *S pneumoniae*

- ✓ **Uso previo de antibióticos.**
- ✓ **Edad < 5 años o > 65 .**
- ✓ Individuos **institucionalizados.**
- ✓ Origen en **oído medio o senos.**
- ✓ **Hospitalización reciente.**
- ✓ **Neoplasia** hematológica o **comorbilidad** grave.
- ✓ **Inmunosupresión.**
- ✓ Infección **HIV**
- ✓ Serotipos (6A, 6B, 9, 14, 19F, 23F)
- ✓ Alta prevalencia local geográfica.
- ✓ **Diseminación clonal** (cuidadores, hospitales, etc)

PRODUCCIÓN DE β -LACTAMASAS EN *MORAXELLA CATARRHALIS*

157 CEPAS



García de Lomas et al, 1998

4. ¿CUÁL ES EL ANTIBIOTICO MAS ADECUADO?

- ¿Hay un antibiótico de elección?. ¿Puede utilizarse?
- ¿Existe alergia a antibióticos?
- ¿El antibiótico penetrará en el área infectada?
- ¿Cuáles son los potenciales efectos colaterales?
- ¿El antibiótico es bactericida?

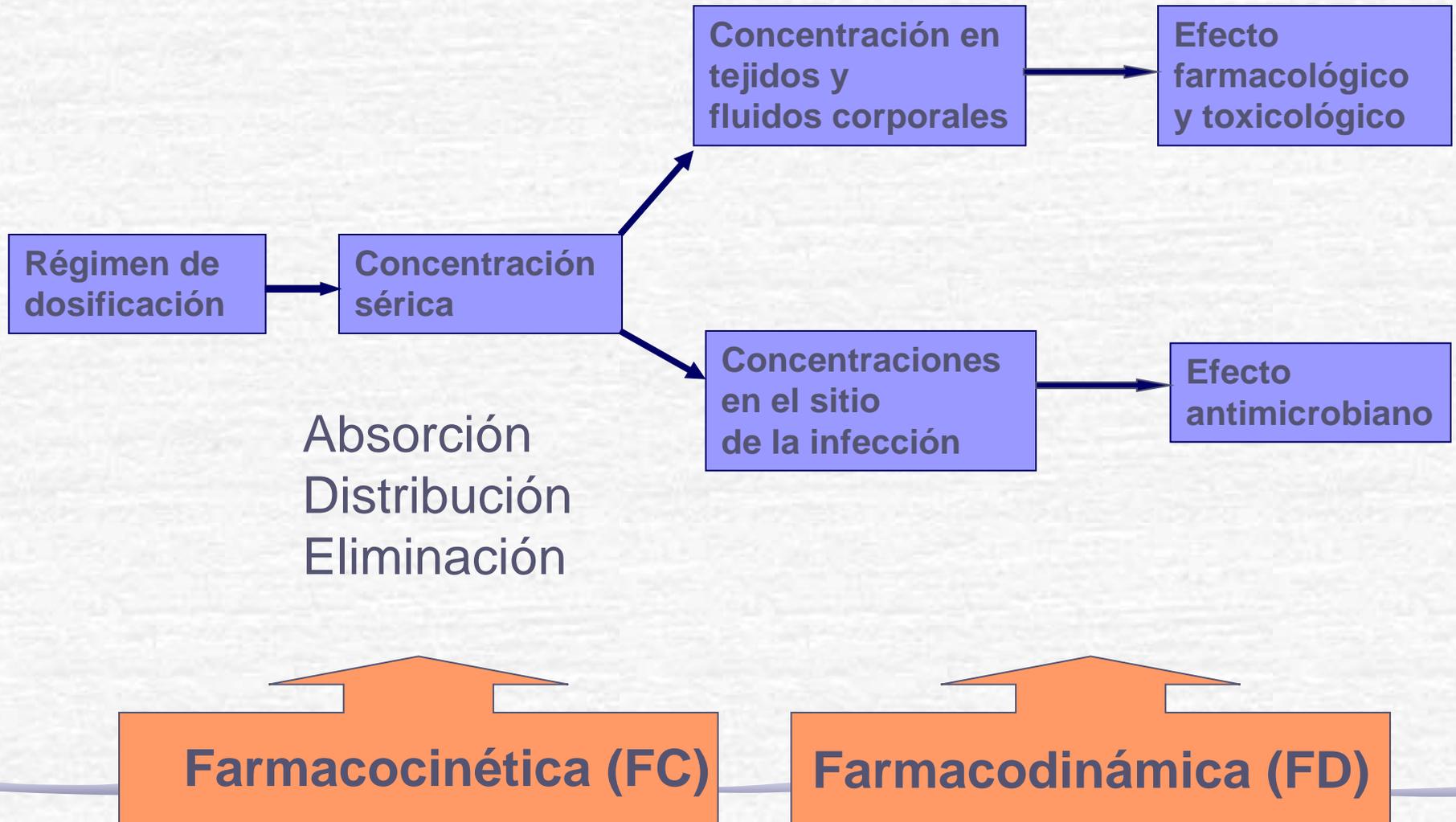
Principio fundamental

El objetivo primordial de la prescripción antibiótica debe ser la **erradicación de la bacteria causante** o la **máxima reducción** de la carga patogénica bacteriana en el **foco de la infección**

IMPORTANCIA DE LA ERRADICACIÓN EN LA INFECCIÓN



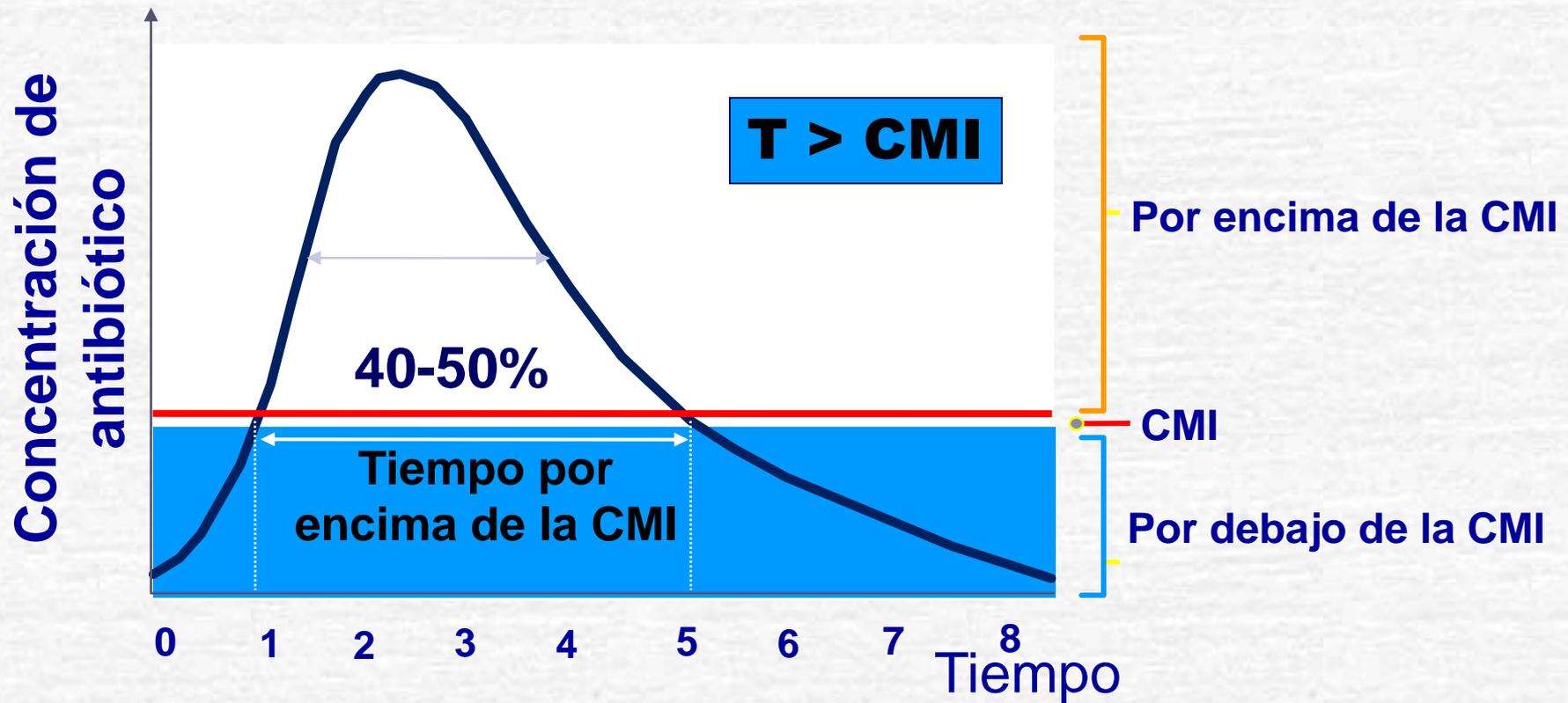
Farmacología del tratamiento antimicrobiano



FARMACODINAMIA

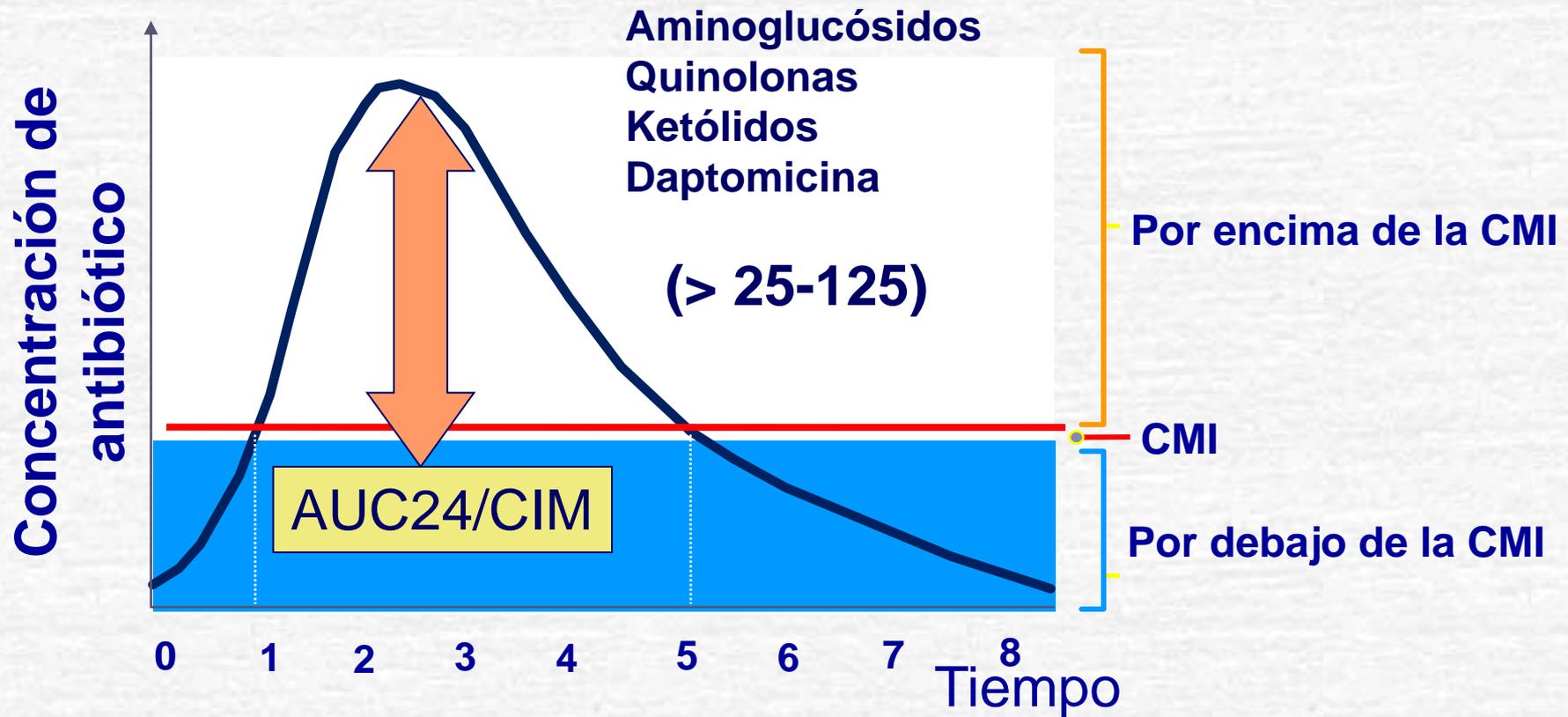
Tiempo por encima de la CMI ($T > CMI$)

Betalactámicos, eritromicina, claritromicina



FARMACODINAMIA

AUC₂₄/CIM



Concentración máxima /CIM (>8-10)

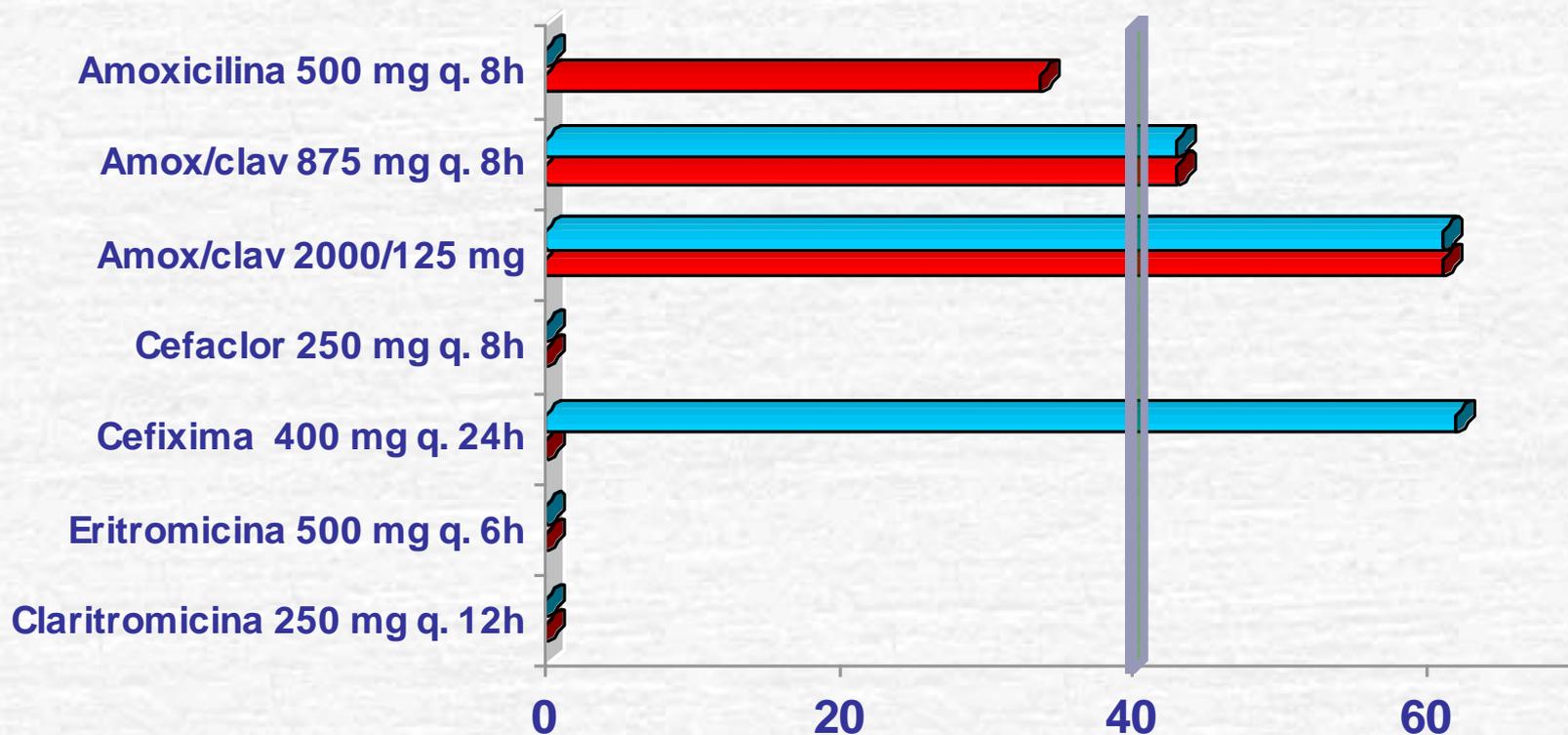
Actividad antimicrobiana de diferentes antibióticos

	Antibiótico	Objetivo	Parámetro que se correlaciona con la eficacia
Concentración dependiente, prolongado efecto persistente	Aminoglucósidos Quinolonas Ketólidos	Alcanzar concentraciones máximas que permitan cursos cortos de terapia	AUC/CIM (> 25-125) y pico/CIM (>8-10)
Tiempo dependiente, mínimo efecto persistente	Betalactámicos	Optimizar la duración de la exposición	Tiempo por encima de la CIM (>40%)
Tiempo dependiente y moderado efecto persistente	Macrólidos Azitromicina Clindamicina	Optimizar la cantidad de fármaco	AUC/CIM

FARMACODINAMIA

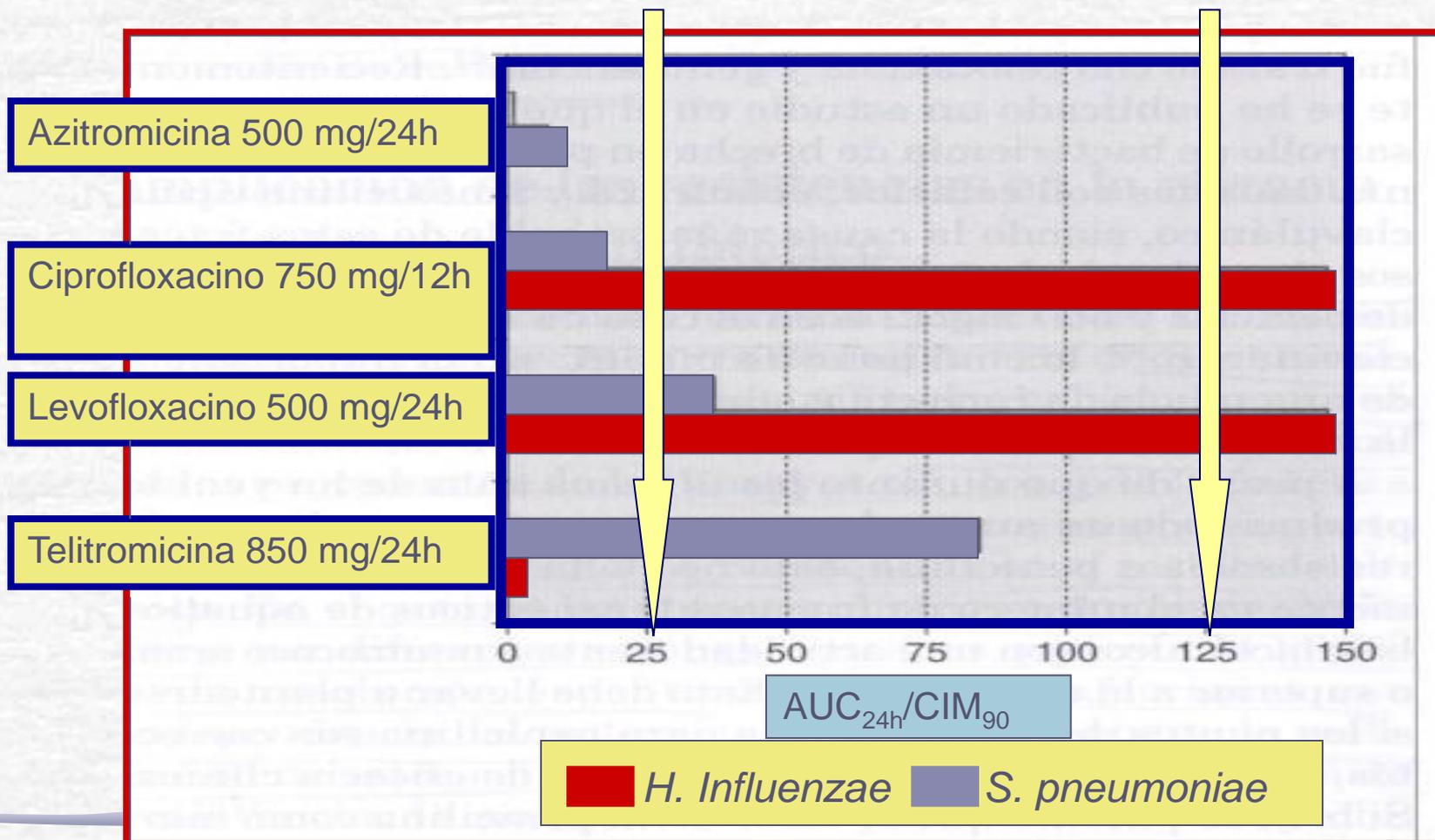
T > CMI₉₀ de betalactámicos y macrólidos

■ *S. pneumoniae* ■ *H. influenzae*



T > CMI₉₀ (% intervalo de dosis)

AUC_{24h}/CIM para diferentes antimicrobianos por VO



4. ¿CUÁL ES EL ANTIBIOTICO MAS ADECUADO?

Coste del tratamiento:

- Del propio antibiótico.
- **Frecuencia de administración.**
- Número de antibióticos. ¿Monoterapia o politerapia?
- ¿IV/VO?
- Monitorización de niveles séricos.
- CMI de SARM a vancomicina
- Limitado versus amplio espectro.

5. ¿ESTA INDICADA LA COMBINACION DE ANTIBIOTICOS?

☞ Sinergismo:

- Un antibiótico aumenta la penetración de otro (penicilina + aminoglicósido para enterococo).
- Una penicilina de espectro ampliado + aminoglicósido para pseudomona y enterobacterias.
- Inhibición seriada del crecimiento microbiano (trimetoprim + sulfometoxazol)

5. ¿ESTA INDICADA LA COMBINACION DE ANTIBIOTICOS?

- En el paciente febril, bacteriémico, neutropénico.
- Infecciones polimicrobianas.
- Para limitar o prevenir la aparición de resistencias.
- Beta lactámicos + inhibidor de beta lactamasas.
- Imipenem/cilastatina.

5. ¿ESTA INDICADA LA COMBINACION DE ANTIBIOTICOS?

Desventajas:

- Aumento de alergias y toxicidad.
- Riesgo de colonización por bacterias resistentes.
- Antagonismo.
- Alto coste.
- Falsa sensación de seguridad.
- Menor cumplimentación

6. ¿QUÉ FACTORES DEL HUESPED SON IMPORTANTES?

➤ Riesgos especiales:

- Prótesis valvulares.
- Pacientes con enfermedades de base (linfomas, colagenosis, inmunosupresión...) considerar diferentes gérmenes o gérmenes oportunistas.

6. ¿QUÉ FACTORES DEL HUESPED SON IMPORTANTES?

- ✓ **Función renal.** Elección, dosis y monitorización de FR si antibióticos nefrotóxicos. Ajustar dosis según aclaramiento de creatinina.
- ✓ **Función hepática:**
 - Mayor riesgo de toxicidad por aminoglicósidos en cirrosis.
 - Riesgo de leucopenia con betalactámicos.
 - Ajustar dosis de drogas que se metabolizan en hígado.
 - En la enfermedad hepática severa el aclaramiento de creatinina es aprox. el 50% del calculado.

6. ¿QUÉ FACTORES DEL HUESPED SON IMPORTANTES?

- En pacientes neutropénicos utilizar antibióticos bactericidas.
- Factores genéticos (déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa).
- Embarazo y lactancia.
- Prótesis y dispositivos implantables.

ANTIBIOTICOS Y EMBARAZO

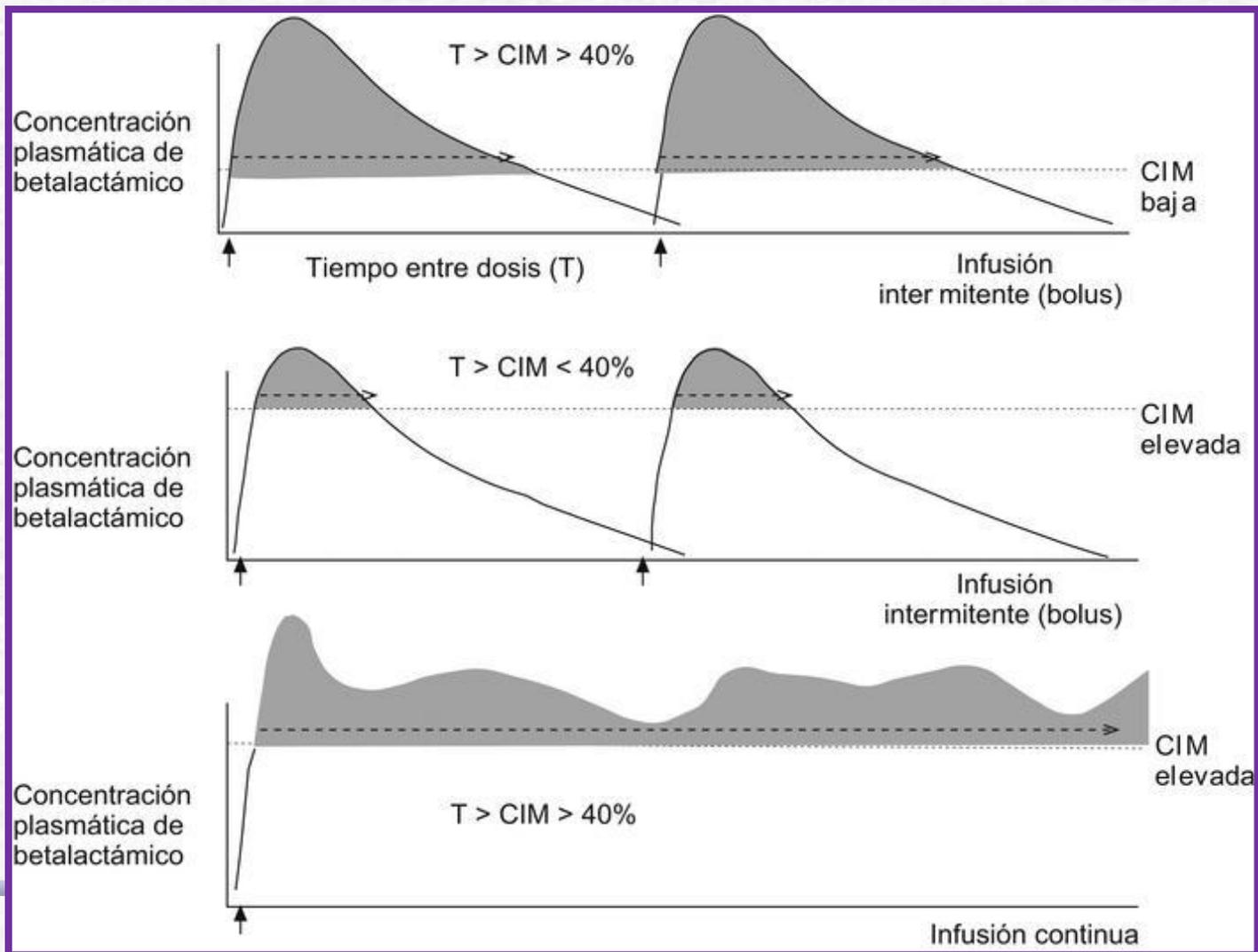
SEGUROS	PRECAUCION	CONTRAINDICADOS
Penicilinas (excepto ticarcilina)	Aminoglicósidos	Cloranfenicol
Cefalosporinas	Vancomicina	Estolato de eritromicina
Eritromicina base	Clindamicina	Tetraciclinas
¿Aztreonam?	Imipenem/cilastatina	Fluorquinolonas
Fosfomicina	TMP	TMP-SMX
Azitromicina	Nitrofurantoína	Metronidazol, ticarcilina

7. ¿CUÁL ES LA MEJOR RUTA DE ADMINISTRACION?

- IV si infección grave.
- ¿Bolus intermitentes/infusión continua?
 - Actividad bactericida tiempo dependiente.
 - Actividad bactericida dependiente de concentración.

- **VO para infecciones leves-moderadas.
Terapia secuencial.**
- **Terapia IV domiciliaria en pacientes estables.**
- **Terapia inhalada.**

Diferencias farmacocinéticas entre la administración de betalactámicos mediante infusión intermitente (bolo) y continua en microorganismos con diferentes concentraciones inhibitorias mínimas.



8. ¿CUÁL ES LA DOSIS APROPIADA?

- Neonatos.
- Niños y adultos.

9. ¿DEBEMOS CAMBIAR EL TRATAMIENTO INICIAL TRAS LOS RESULTADOS DE LOS CULTIVOS?

- Pasar de antibiótico de amplio espectro a otro de espectro reducido.
- Si *S. aureus* sensible a meticilina sustituir vanco por cloxa.
- Si gram – elegir el antibiótico al que es sensible y de espectro más reducido.
- Si cultivos – o flora normal considerar otras posibilidades.
- Evaluar la respuesta clínica y los resultados de los cultivos. Diferenciar colonización de infección.

10. ¿CUÁL ES LA DURACION OPTIMA?

- A veces no está bien establecida.
- A menudo debe individualizarse.
- Considerar el desarrollo de resistencias.
- Utilizar con cuidado los nuevos antibióticos de amplio espectro. Programas de control hospital/comunidad.
- Marcadores de respuesta/curación (procalcitonina, PCR)

DURACION DEL TRATAMIENTO

DIAGNOSTICO	DURACION (días)
Meningitis meningocócica	7-10
Meningitis neumocócica	10-14
Meningitis HI tipo b	10-14
Faringitis por estreptococo grupo A	¿5?-10
Otitis media	7-10
Sinusitis bacteriana	10-14
Neumonía neumocócica	Al menos tres días más después que la temperatura se normaliza. Ancianos 7 días IV? 5-10
Neumonía por gram -	14-21 o más ?
Neumonía por <i>mycoplasma</i>	10-14?
Neumonía por <i>legionella</i>	14-21 → 5-10

DURACION DEL TRATAMIENTO

DIAGNOSTICO	DURACION (días)
Endocarditis no protésica (<i>S. viridans</i> , <i>Staphylococcus</i>)	28 28-42
Peritonitis	¿10-14?
Artritis séptica no gonocócica	14-21 (4 semanas si gram -, lenta respuesta o <i>s. aureus</i> .)
Osteomielitis aguda	28-42. Si vertebral 6 semanas
Celulitis no complicada	5-10 días
Celulitis grave	10-14 días
Cistitis	1 a 14 días
PNA	7-14 días en mujeres sin enfermedad de base, 14-21 si inmunosupresión, 14 días en varones sin complicación

Duración del tratamiento basados en procalcitonina

Tabla 2

Estudios que han utilizado procalcitonina (PCT) como guía de la duración del tratamiento antibiótico

Autor	Tipo de infección	Pacientes		Efecto sobre la exposición antibiótica de la estrategia PCT frente a control	Mortalidad	
		PCT	Control		PCT	Control
Nobre et al ²⁹ (2008)	Sepsis grave o shock séptico	31	37	17,4 ± 7,6 frente a 13,6 ± 7,6 ^a	16,1%	16,2%
Schuetz et al ³⁰ (2009)	ITRI	671	688	5,7 frente 8,75 ^b	5,1%	4,8%
Stolz et al ³¹ (2009)	N-VM	51	50	10 frente a 15 ^c	20%	28% ^d
Hochreiter et al ³³ (2009)	Infección con SRIS-UCI quirúrgica	57	53	5,9 ± 1,1 frente a 7,9 ± 0,5 ^e	26,3%	26,4%
Bouadma et al ³⁴ (2010)	Infección UCI médica	311	319	14,3 ± 9,1 frente a 11,6 ± 8,2 ^f	21,2%	20,4%

Pacientes que precisan trat^o > 8 días

- ✓ Inmunodeprimidos
- ✓ los que han recibido un tratamiento antibiótico empírico inapropiado
- ✓ aquellos con infecciones producidas por microorganismos difíciles de tratar
- ✓ pacientes con una elevada probabilidad de tener una recaída.

Tabla 1

Recomendaciones sobre la duración del tratamiento antibiótico en la infección intra-abdominal

Duración tratamiento antibiótico	Indicación
24 h	<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 menos 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 del funcionalismo intestinal

Adaptada de Guirao et al²⁷.

Higgins' Optimum / Jack Higgins



*Pero todavía no sé que
antibiótico elegir*