

Opinión

Estrategias actuales en el tratamiento empírico de las sepsis nosocomiales: controversias terapéuticas

J. Gómez, J. García Vázquez y R. Baños

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia;
Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Murcia

Las infecciones hospitalarias constituyen una de las complicaciones más importantes de los pacientes ingresados, siendo las sepsis las de mayor significación clínica, ya que se asocian con una mortalidad del 20% al 50%, dependiendo del pronóstico de la enfermedad de base, la gravedad inicial y el tratamiento antibiótico empírico inadecuado o tardío (1).

Ante esta situación y de acuerdo con nuestros estudios prospectivos (2-6) en bacteriemias graves por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a la meticilina (SASM y SARM), *Acinetobacter baumannii* y *Candida* spp., hemos considerado de interés valorar un nuevo enfoque clínico terapéutico de estos procesos, que posibilite la mejor elección del tratamiento antibiótico empírico inicial, ya que está demostrado que el tratamiento precoz y adecuado influye significativamente en la disminución de la mortalidad (7).

En la actualidad existen varios puntos controvertidos en el tratamiento empírico de las sepsis nosocomiales. ¿Siempre es necesario incluir inicialmente antibióticos con actividad frente a SARM y *P. aeruginosa*? ¿Cuándo es necesario emplear antibióticos con actividad frente a enterobac-

terias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE)? ¿Cuándo hay que valorar el uso de antibióticos activos frente a bacilos no fermentadores, como *A. baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*?

A continuación vamos a analizar estas cuestiones y a reflejar en esquemas terapéuticos los tratamientos antibióticos más adecuados y de mayor eficacia y rendimiento. Las bases del enfoque clínico de estos pacientes podemos asentarlas atendiendo al tiempo de aparición del episodio infeccioso, al pronóstico de la enfermedad de base, a la gravedad inicial y al antecedente de uso previo de antibióticos (8).

TIEMPO DE APARICIÓN Y ENFERMEDAD DE BASE

Las infecciones nosocomiales se consideran precoces cuando se presentan en los 10 primeros días de hospitalización, intermedias cuando se producen entre 14 y 21 días, y tardías cuando aparecen después de 21 días.

La infección nosocomial precoz se caracteriza por tener una etiología semejante a las comunitarias. Por ejemplo:

- Foco pulmonar: *S. pneumoniae*, SASM (sin enfermedad de base crónica) o enterobacterias (con enfermedad de base crónica).
- Foco urinario: *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis* (sin enfermedad de base o enfermedad de base no crónica), *Klebsiella pneumoniae* (con enfermedad de base crónica).
- Catéter o bacteriemia de foco no aclarado: SASM, *E. coli*, otros bacilos gramnegativos.

La infección nosocomial intermedia se caracteriza por la posible aparición de *Staphylococcus epidermidis*, SARM en pacientes con cirugía previa y catéter central, y *P. aeruginosa* en pacientes con enfermedad de base crónica.

En la infección nosocomial tardía, en los pacientes con antecedentes de estancia en UCI o en servicios quirúrgicos, con enfermedad de base no crónica, es necesario considerar *A. baumannii*, y cuando hay enfermedad de base crónica o grave *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*, especialmente en cirugía de tórax.

Enterobacterias productoras de BLEE, *S. epidermidis* y SARM se aíslan en pacientes con procesos neoplásicos con catéter central o reservorios, o cirugía previa con drenajes, y *Candida no albicans* en pacientes oncológicos, hematólogicos o crónicos con catéter central, nutrición parenteral y cirugía previa.

GRAVEDAD CLÍNICA INICIAL

Las infecciones por *E. coli*, *P. mirabilis* y SASM se caracterizan por la poca afectación del estado general, a diferencia de las causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, SARM y *Candida albicans* o *Candida spp.*, que presentan una situación clínica inicial mala o crítica.

En infecciones por *A. baumannii* o *S. maltophilia* la situación clínica inicial es de gravedad moderada o alta si el foco es pulmonar.

INFLUENCIA DEL USO PREVIO DE ANTIBIÓTICOS

Diversos estudios han encontrado una asociación entre el uso de diferentes agentes antimicrobianos en las seis semanas anteriores al episodio y el tipo de microorganismo causal y su patrón de resistencia a los antibióticos (9).

Así, el uso de betalactámicos con actividad limitada frente a *S. pneumoniae* (cefonicid, cefaclor, cefixima, cefprozilo, ceftibuteno), macrólidos o fluoroquinolonas de tercera generación (ciprofloxacino, ofloxacino) se asocia con infec-

ciones por *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina. El uso de cefalosporinas de tercera generación sin actividad frente a *P. aeruginosa* se asocia con infecciones por enterobacterias productoras de BLEE y *P. aeruginosa*. El uso previo de ceftazidima y ciprofloxacino se asocia con infecciones por *Enterococcus spp.* y SARM, y cuando los pacientes reciben imipenem podemos encontrar infecciones por *Acinetobacter* o *S. maltophilia*.

Cuando existen antecedentes de uso de dos o más ciclos de antibióticos de amplio espectro nos podemos encontrar con fungemias por *Candida: C. glabrata* cuando se trate de pacientes con nutrición parenteral y cirugía previa, y *C. krusei* en los pacientes con leucosis como enfermedad de base y que hayan recibido fluconazol como profilaxis previa.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA

Ante este complejo síndrome de la infección nosocomial grave, la pregunta es cuál sería la estrategia más adecuada y eficaz para disminuir la mortalidad. Para contestarla es necesario estructurar un protocolo por escalones terapéuticos, de forma racional y siguiendo el sentido común, es decir, estratificando según la gravedad del paciente y teniendo muy en cuenta las características clinicoepidemiológicas y especialmente los antecedentes de uso de antibióticos (9).

Los criterios fundamentales para la elección de la antibioticoterapia empírica radican no sólo en la actividad antimicrobiana, sino especialmente en lograr el mayor poder bactericida y de erradicación bacteriana, tratando aquellas causas asociadas a mayor mortalidad, según tipo de pacientes, gravedad clínica inicial y uso previo de antibióticos. A las 48 a 72 horas de su inicio es necesario realizar siempre un control clínico y ajustar el tratamiento de acuerdo con los resultados microbiológicos y la situación del paciente.

De acuerdo con estas consideraciones, podemos señalar que el tratamiento antibiótico frente a SARM y *P. aeruginosa* no es necesario en las infecciones precoces graves, mientras que sí lo necesitan las infecciones intermedias.

En las infecciones tardías tenemos que valorar, además, el tratamiento empírico inicial frente a enterobacterias productoras de BLEE, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S. maltophilia*, *S. epidermidis* y hongos, utilizando combinaciones sinérgicas de antimicrobianos y antifúngicos.

¿QUÉ AGENTES SELECCIONAREMOS Y POR QUÉ?

Para *S. pneumoniae*, enterobacterias y SASM recomendamos cloxacilina (2 g/4-6 h, i.v.) + ceftriaxona (1 g/24 h, i.v.) + gentamicina (3 mg/kg, día, i.v.). En infecciones gra-

Tabla 1. Protocolo de enfoque diagnóstico-terapéutico de las sepsis nosocomiales.

| | |
|---|--|
| Precoces <10 días: | |
| – Sin foco aclarado | Ceftriaxona + cloxacilina + gentamicina Si alergia a betalactámicos: levofloxacinó + clindamicina + gentamicina |
| – Pulmonar | Ceftriaxona + levofloxacinó o azitromicina |
| – Abdominal no apendicular | Ertapenem |
| – Abdominal apendicular | Amoxicilina-ácido clavulánico o metronidazol + ceftriaxona |
| – Urinario | Ceftriaxona o amoxicilina-ácido clavulánico |
| – Catéter y otros focos | Cloxacilina + teicoplanina + gentamicina |
| Intermedias (14-21 días): | |
| – Con o sin foco abdominal o con catéter venoso | Glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) o linezolid (alta gravedad, foco pulmonar, catéter, heridas, partes blandas con fracaso de tratamiento previo, insuficiencia renal) + tobramicina + ceftazidima o cefepima (sin uso previo de cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacino o piperacilina-tazobactam; con uso previo de cefalosporinas de tercera generación, ciprofloxacino) Con alta gravedad o refractariedad: linezolid + meropenem |
| Tardías \geq 21 días: | |
| – Con o sin foco aclarado | Glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) o linezolid (igual que anterior) + amikacina + meropenem + cotrimoxazol si cirugía torácica extensa, quemaduras o politraumatizados, ventilación mecánica o uso previo de betalactámicos de amplio espectro + antifúngicos si 2 o más ciclos de antibióticos de amplio espectro, cirugía neoplásica, drenajes, nutrición parenteral: Si gravedad moderada: voriconazol/fluconazol Si muy grave o neutropenia: amfotericina B liposomal o caspofungina |

ves por *S. pneumoniae* la ceftriaxona ofrece buena actividad, eficacia clínica y comodidad al poder administrarse en una sola dosis al día.

En infecciones graves bacteriémicas por SASM, la asociación de cloxacilina + gentamicina obtiene el mayor índice de curaciones y menores recidivas, siendo estadísticamente superior al tratamiento con glucopéptidos (3). En caso de alergia a los betalactámicos será de gran interés valorar el tratamiento con linezolid, dada su gran eficacia en las infecciones graves por microorganismos grampositivos resistentes a la meticilina, como se ha observado en diversos estudios de la literatura.

En los casos de sepsis por SARM, el tratamiento con glucopéptidos, solos o en combinación con aminoglucósidos, se asocia significativamente con mayor mortalidad que el tratamiento con linezolid (4). Otras series no muestran diferencias significativas entre ambos tipos de antibióticos, si bien son estudios retrospectivos y los grupos de pacientes son heterogéneos (10). Por ello, consideramos que en las infecciones muy graves, de foco pulmonar, en catéter, de partes blandas, herida quirúrgica o refractarias a tratamientos previos, y en pacientes con insuficiencia renal, el linezolid puede constituir una alternativa de gran interés, al encontrar en estas infecciones graves por SARM una menor mortalidad, con diferencia estadísticamente significativa entre el grupo que recibió linezolid y el que fue tratado con glucopéptidos (11-13).

En las sepsis por enterobacterias productoras de BLEE el tratamiento de elección son los carbapenemes y, de ellos, el ertapenem tiene en la actualidad la mayor repercusión clínica, ya que logra una eficacia semejante a los carbapenemes de mayor espectro, con menor tendencia al desarrollo de cepas resistentes, mínima inducción de infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores, mayor comodidad y menor coste (una dosis al día). Por otra parte, el ertapenem ofrece una mayor seguridad de tratamiento que piperacilina-tazobactam, dado que dichos microorganismos pueden ser resistentes y producirse fallos terapéuticos, que pueden oscilar entre el 8% y el 35%, por lo que su uso empírico inicial tiene que asociarse siempre con amikacina en los casos de foco no pulmonar. En caso de foco pulmonar, el ertapenem es el betalactámico de mayor actividad y su elección precoz constituye el principal factor que influye significativamente en la mayor eficacia y la menor mortalidad (14, 15).

De acuerdo con nuestros hallazgos en un estudio prospectivo, cuando nos encontremos en presencia de *P. aeruginosa*, la ceftazidima, a igualdad de sensibilidad *in vitro*, es el agente antipseudomónico de elección por su mayor actividad bactericida y elevada tasa de respuestas, tanto en régimen de monoterapia, a dosis de 1-2 g/6-8 h, i.v., como en combinación con tobramicina, a dosis de 3 mg/kg/24 h, i.v., en los casos muy graves de foco pulmonar y en pacientes neutropénicos (2). En los casos de uso previo de cefta-

zidima o cefepima puede iniciarse tratamiento con piperacilina-tazobactam (4 g/6 h, i.v.) + tobramicina, o meropenem (1 g/8 h, i.v.) + amikacina (1 g/24 h, i.v.), si la situación clínica inicial es crítica o refractaria a tratamientos previos, siempre en espera de los resultados clinicomicrobiológicos.

Los bacilos gramnegativos no fermentadores tienen en *A. baumannii* y *S. maltophilia* sus agentes de mayor repercusión clínica y gravedad cuando el foco es pulmonar, requiriendo como tratamiento empírico inicial combinaciones de meropenem, por su mayor actividad *in vitro* que imipenem (16), más cotrimoxazol (160 mg/8-12 h, i.v.) y amikacina en espera de los resultados microbiológicos y la evolución del paciente (17).

La adopción de medidas complementarias es de gran interés para mejorar la evolución. Así, el uso de expansores del plasma en la reposición de volumen inicial, junto con dexametasona en determinados pacientes con sepsis, se asocia con una disminución de la mortalidad, de igual forma que el mantener una perfusión de insulina, glucemia por debajo de 115 mg y mantener una buena oximetría (8).

Finalmente, en los casos con sospecha de fungemia se debe iniciar precozmente el tratamiento empírico adecuado para disminuir la mortalidad (18). En los casos de gravedad moderada, en pacientes no neutropénicos sin signos de inestabilidad, se puede valorar usar empíricamente voriconazol, 400 mg/12 h, i.v. el primer día y después 200 mg/12 h, i.v., pues es el azol de mayor actividad frente al grupo de *Candida* no *albicans*, ajustando el tratamiento según los resultados microbiológicos. Entonces, si se trata de *C. glabrata* o *C. krusei*, pasar a voriconazol i.v./oral, y si es *C. albicans* o *C. parasilopsis* utilizar fluconazol a dosis de 200 mg/12 h, i.v./oral (19-21). En los pacientes con alta gravedad clínica inicial, inestabilidad hemodinámica o neutropénicos, ante la elevada tasa de nefrotoxicidad (30% a 46%), con una mortalidad superior al 40%, asociada al uso de amfotericina B desoxicolato, se debe utilizar amfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) o complejo lipídico (5 mg/kg/día), ambos en perfusión intravenosa en 500 ml de suero glucosado al 5% a pasar en 3 a 4 horas cada 24 horas (22-24). Posteriormente, si la evolución es favorable y según el tipo de *Candida* aislada, pasar a la vía oral con fluconazol o voriconazol, como hemos señalado anteriormente. En los casos de gravedad inicial, insuficiencia renal, alergia a la amfotericina o refractarios a tratamientos previos, usar caspofungina en espera de la documentación microbiológica o la buena respuesta terapéutica (25).

En todos los casos es obligatorio el control a las 48-72 horas y ajustar el tratamiento según los parámetros clínicos, analíticos, microbiológicos, etc.

La duración del tratamiento va a estar en relación con la gravedad de la enfermedad de base, la situación clínica inicial y el tiempo de respuesta, que oscila entre 10 y 14 días, aunque puede prolongarse en pacientes con focos persistentes o en infecciones por diversos microorganismos productores de biopelículas (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Candida* spp., etc.), que favorecen las recidivas si la duración del tratamiento es corta.

Para terminar, señalaremos la gran importancia del tratamiento empírico inicial adecuado y precoz, por lo que consideramos que debe realizarse según protocolos antibióticos consensuados, para su mejor concienciación y con la colaboración de los Servicios de Enfermedades Infecciosas y de Microbiología Clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Llinares, P. *Síndrome séptico*. En: Gómez, J., Gobernado, M. (Eds.). Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos, 2ª ed. Ergon, Madrid 2006; 205-211.
- Gómez, J., Alcántara, M., Simarro, E. y cols. *Bacteriemias por P. aeruginosa: Análisis de factores pronóstico. Estudio prospectivo 1992-1999*. Rev Clin Esp 2004; 204: 452-456.
- Baños, R., Gómez, J., García Vázquez, E. y cols. *Methicillin susceptible and methicillin resistant S. aureus bacteremia: Risk factors and mortality predictors (2000-2003)*. J Chemother 2005; 17 (Suppl.3): 79-80.
- Gómez, J., Baños, R., García, E. y cols. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia. A prospective study 2000-2004*. 46th ICAAC, San Francisco, CA, 2006; L-1207.
- Gómez, J., Simarro, E., Baños, V. y cols. *Six-year prospective study of risk and prognostic factors in patients with nosocomial sepsis caused by Acinetobacter baumannii*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18: 358-361.
- Gómez, J., Baños, V., Simarro, E. y cols. *Fungemias nosocomiales en un hospital general: Epidemiología y factores pronóstico 1993-1998*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 304-307.
- Ibrahim, E.H., Sherman, G., Ward, S., Fraser, V.J., Kollef, M.H. *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting*. Chest 2000; 118: 146-155.
- Gómez, J., Muñoz, L., Ruiz Gómez, J. *Perspectivas terapéuticas actuales de la sepsis*. Rev Esp Quimioterap 2004; 17: 193-199.
- Gómez, J., Baños, V. *Bases para optimizar el uso racional de los antibióticos en la clínica práctica*. En: Gómez, J., Gobernado, M. (Eds.). Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos, 2ª ed. Ergon, Madrid 2006; 331-342.
- Shorr, A.F., Kunkel, M.J., Kollef, M. *Linezolid versus vancomycin for Staphylococcus aureus bacteraemia: Pooled analysis of randomized studies*. J Antimicrob Chemother 2005; 56: 923-929.
- Kollef, M.H., Rello, J., Cammarata, S.K. y cols. *Clinical cure and survival in Gram-positive ventilator-associated pneumonia: Retrospective analysis of two double-blind studies comparing linezolid with vancomycin*. Intensive Care Med 2004; 30: 388-394.
- Weigelt, J., Kaafarani, H.M.A., Itani, K.M.F., Swanson, R.N. *Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections*. Am J Surg 2004; 188: 760-766.

13. Weigelt, J., Itani, K., Stevens, D., Lau, W., Dryden, M., Khirsch, C.H., and The Linezolid CSSTI Study Group. *Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2260-2266.
14. Solomkin, J.S., Yellin, A.E., Rolstein, O.D. y cols. *Ertapenem versus piperacillin + tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections*. *Ann Surg* 2003; 237: 235-245.
15. Muñoz, L.S., Hovsepian, M., Snyderman, R. y cols. *Ertapenem for the treatment of extended spectrum beta-lactamase (ESBL) producing organism*. 44th ICAAC, Washington DC, 2004; K-1591.
16. Bush, K. *Other beta-lactam antibiotics*. En: Finch, R.G., Greenwood, D., Norrby, S.R., Whitley, R.J. (Eds.). *Antibiotic and chemotherapy*, 8th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 2003; 259-278.
17. Baker, N., Hawkey, P. *The management of resistant Acinetobacter infections*. En: Gillespie, S.H. (Ed.). *Management of multiple drug-resistant infections*. Humana Press Inc., Totowa, New Jersey 2004; 117-140.
18. Morrell, M., Frasers, V.J., Kollef, M.H. *Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture are obtained: A potential risk factor for hospital mortality*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3640-3645.
19. Clements, S., Kibbler, C.H. *Management of resistant candida infections*. En: Gillespie, S.H. (Ed.). *Management of multiple drug-resistant infections*. Humana Press Inc., Totowa, New Jersey 2004; 271-296.
20. Pemán, J., Cantón, E., Gobernado, M., and the Spanish ECMM Working Group on Candidaemia. *Epidemiology and antifungal susceptibility of Candida species isolated from blood: Results of a 2-year multi-centre study in Spain*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 23-30.
21. Pemán, J., Cantón, E., Calabuig, E. y cols. *Actividad in vitro del voriconazol frente a levaduras y algas con los nuevos puntos de corte del patrón de resistencias*. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 21-33.
22. Gómez, J., Ortega, N., Herrero, J.A. *Bases del uso racional de antifúngicos*. *Rev Esp Quimioterap* 2004; 17: 241-246.
23. Jorgensen, K.J., Gotzsche, P.C., Johansen, H.K. *Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia*. The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons Ltd. 2006; Issue 1: 1-9.
24. Pachón, J., Cisneros, J.M., Collado-Romacho, A.R. y cols., miembros de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. *Protocolo de consenso en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 254-263.
25. Deck, D.H., Guglielmo, B.J. *Pharmacological advances in the treatment of invasive candidiasis*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4: 137-149.