

INFECTOLOGÍA CRÍTICA A DISTANCIA

SOCIEDAD ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA.

COMITÉ DE INFECTOLOGÍA CRÍTICA.

2009

*MANEJO DE LAS INFECCIONES POR
ORGANISMOS MULTIRRESISTENTES*

MÓDULO UNO.

INFECCIONES POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

AUTOR: DRA. MONSERRAT LLORIA



Directores

Dra. Monserrat Lloria

Médica de planta de Terapia Intensiva de adultos del Hospital Nacional Alejandro Posadas. Miembro del comité de Infectología Crítica de La SATI

Dr. Alberto Cremona

Médico Especialista en Terapia Intensiva. Médico Especialista en Terapia Intensiva. Hospital Italiano, La Plata. Miembro del comité de Infectología Crítica de La SATI

Tutores

Dra. Miriam Blanco.

Bioquímica-Microbióloga. Co - directora técnica del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Italiano de La Plata (HILP); a cargo del Area de Microbiología del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Alta Complejidad en red "El Cruce" SAMIC de Florencio Varela, Docente del Instituto de Enfermería del HILP y participante del Comité de Infectología Crítica de la SATI.

Dra Mariela Paz

Médica Especialista en Terapia Intensiva. Unidad de Traslados de Pacientes Críticos. Hospital Italiano, Bs As. Secretaria del Comité de Infectología Crítica

Dra Rosa Reina

Médica Especialista en Terapia Intensiva. Jefe de Sala del Servicio de Terapia Intensiva Hospital San Martín, La Plata. Presidente del Comité de Infectología Crítica.

Dr Juan Videla

Médico Especialista en Terapia Intensiva. Médico Especialista en Terapia Intensiva. Presidente Comité de Control de Infecciones. Hospital Francisco Javier Muñiz. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI

Participantes

Dra. Carina Balasini

Médica Especialista en Terapia Intensiva y Medicina Crítica. Médica del Servicio de Terapia Intensiva del HIGA San Martín de La Plata y del Hospital Ignacio Pirovano de Capital Federal. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI

Dra. Wanda Cornistein

Medica Especialista en Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Infectologa Htal Cosme Argerich. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI

Dr. Javier Desse

Médico Especialista en Medicina Interna. Especialista en Infectología. Médico de Planta HIGA Diego Paroissien, La Matanza. Jefe Infectología Casa Hospital San Juan de Dios, Ramos Mejía. Especializado en Diseño y Gestión en E-Learning. Miembro del comité de Infectología Crítica de la SATI

La *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) es uno de los patógenos nosocomiales que muy frecuentemente causa enfermedad severa en los pacientes críticos, tanto en inmunocomprometidos (cáncer, neutropénicos, enfermedades inmunológicas, etc.) como en inmunocompetentes. La mayoría de los estudios indican una tasa de mortalidad atribuible de aproximadamente el 34% a las infecciones por PAE.

La PAE tiene la particularidad de promover la generación espontánea de mutantes multirresistentes (MR) intra tratamiento a cualquiera de los antibióticos (ATB) usados para su terapéutica, aunque éste sea considerado como un tratamiento adecuado. La emergencia de resistencia durante el tratamiento ocurre en 6-53% de los pacientes tratados con cualquier ATB antipseudomonas. Además, varios estudios han propuesto una fuerte asociación entre el uso previo de ATB antipseudomonas y la adquisición posterior de resistencia a los mismos, como a otros ATBs. Estas cepas de PAE MR están asociadas con un aumento en 2-3 veces la tasa de mortalidad y un considerable incremento en los costos.

El desarrollo de esta PAE MR conlleva un desafío terapéutico muy importante al momento de decidir el esquema ATB adecuado para tratar estos pacientes críticos con una infección severa por PAE.

Un tratamiento ATB inicial inadecuado significa mayor morbilidad y mortalidad para estos pacientes críticos, por lo que conocer la tasa de resistencia de las PAE y su modificación en el tiempo es crucial al momento de decidir el mejor esquema terapéutico.

Objetivos

Adquirir conocimientos sobre las características microbiológicas, cuadro clínico de las infecciones, y los mecanismos de resistencia de las PAE para poder elegir el tratamiento ATB empírico inicial adecuado.

ES MUY IMPORTANTE CONOCER LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA UNIDAD DE LA TERAPIA INTENSIVA (UTI) PARA PODER INICIAR UN TRATAMIENTO EMPÍRICO ADECUADO

La PAE es la especie más patogénica dentro de la familia Pseudomonadaceae, es un Gram-negativo con forma de bastoncitos finos con una longitud aproximada de 1 a 3 μm de largo y 0,5 a 1,0 μm de ancho.

Pueden producir otro pigmento, la pioverdina, que da un color verde amarillento o marrón amarillento.

El nombre *aeruginosa* proviene del tono verde azulado que se ve en las colonias en diferentes casos clínico. La característica morfológica más importante en el laboratorio es la producción de pigmentos llamados piocianina que le da un color azulado. Otras variedades producen colonias de color rojo o negro debido a la producción de pigmentos llamados piorrubina y piomelanina, respectivamente.

La morfología de las mismas es muy amplia, pueden tener diferentes formas y algunas pueden ser mucoides; estas últimas se ven frecuentemente en las secreciones respiratorias de pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o enfermedad fibroquística (FQ) ya que, por los múltiples tratamientos, cambian las características de la pared celular. PAE puede desarrollarse en una gran cantidad de medios y metabolizar una variedad de hidratos de carbono. Crece preferentemente en medios aeróbicos pero también puede crecer en forma anaeróbica.

Características clínicas

Es un microorganismo que causa infecciones en la mayoría de los sitios del cuerpo o coloniza cualquier lugar sometido a una injuria. Tiene un gran potencial para causar enfermedad, que dependerá de la inmunidad innata o adquirida del huésped, el lugar de la infección, y las comorbilidades, para nombrar sólo algunas de las condiciones que van a determinar si la virulencia bacteriana será un factor mayor o menor en el desarrollo de la infección.

La PAE se adapta rápidamente al tracto respiratorio y es la principal causa de infección en los pacientes con enfermedad fibroquística, pacientes con enfermedades respiratorias crónicas como los pacientes con EPOC

- Bacteriemias

La PAE es uno de los microorganismos más temidos que causa bacteriemia. En los primeros estudios el promedio de mortalidad fue del 50 %, llegando hasta el 70% en pacientes neutropénicos en una época en la que sólo se disponía de aminoglucósidos para el tratamiento.

Desde la introducción de los β lactámicos con eficacia para PAE, la mortalidad en los dos grupos de pacientes, inmunocomprometidos e inmunocompetentes, no es tan alta. En la actualidad hay diferentes publicaciones con una mortalidad que va desde el 28% al 44%. Sin embargo, en otras poblaciones de pacientes no neutropénicos es del 15%. Se desconoce si estos porcentajes tan bajos son debido a una elección temprana del tratamiento ATB o a diferentes poblaciones. Sin duda, la población que tiene más riesgo de tener bacteriemia por PAE es aquella que está más enferma y en los pacientes hospitalizados más comprometidos.

Presentación clínica

El cuadro clínico es el de un paciente séptico. El paciente generalmente está febril, e incluso puede tener hipotermia.

El único punto diferente con otros tipos de sepsis por Gram-negativos es la presencia de lesiones cutáneas llamadas ectima gangrenoso, que se ve más frecuentemente en pacientes neutropénicos. Tenerla presente, ya que se pueden ver con bastante frecuencia aun en pacientes no neutropénicos.

La fuente de origen puede ser hematógena o como puerta de entrada en un sitio de punción o a través de vías centrales o catéteres de diálisis que pueda tener el paciente. Es una lesión máculo papular pequeña, roja, dolorosa, bien circunscripta, que comienza de color rosa, se oscurece hasta volverse púrpura y finalmente convertirse en negra y necrótica.

Histológicamente las lesiones se deben a invasión vascular luego de la bacteriemia. Estas lesiones raramente ocurren en otras infecciones.

El tratamiento de la bacteriemia consiste en remoción de los catéteres, si los tuviera

- Neumonía

El tracto respiratorio es el lugar más frecuente de infección por PAE

***SIEMPRE RECUERDE** que este microorganismo es uno de los principales causantes de la Neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAR) y actualmente con muy difícil tratamiento.*

Sin embargo, en diferentes trabajos se cuestiona la incidencia elevada de PAE como causa de NAR, ya que muchos estudios realizan diagnóstico con aspirado traqueal (AT) que en ciertos casos puede representar sólo colonización del árbol bronquial, la formación de bio film en el tubo endotraqueal o traqueobronquitis.

Otros estudios que utilizan lavado broncoalveolar (BAL) o catéter protegido para el diagnóstico de NAR enfatizan la importancia de este germen como causa de NAR.

En una época se tenía muy en cuenta a la PAE como causa de neumonía en pacientes neutropénicos, pero en la actualidad esto es poco común.

Actualmente, cada vez hay más publicaciones sobre Neumonía de la comunidad causada por PAE, incluyendo a pacientes con SIDA y recuento de CD4 bajos. También hay varios trabajos de Neumonía de la comunidad en pacientes sanos con o sin enfermedad respiratoria previa.

Las publicaciones más viejas describían la clínica de los pacientes con: fiebre, sibilancias, tos y neumonía necrotizante, no muy diferente de la producida por *S. aureus*

La patogénesis de esta enfermedad se debe a la entrada de gran cantidad de microorganismos en el árbol bronquial por aspiración o inoculación.

La mayoría de estos casos ocurre en pacientes internados que recibieron previamente ATB.

El paciente típico es el que se encuentra en asistencia ventilatoria mecánica (AVM) y presenta fiebre, aumento o aparición de secreciones bronquiales purulentas, infiltrado radiológico y que recibió previamente ATB; el árbol bronquial se coloniza a las 48-72 horas de la intubación

El diagnóstico se realizará con la obtención de material respiratorio (BAL, catéter protegido broncoscópico o a ciegas, o aspirado traqueal, o minibar.

Esta patología tiene una mortalidad elevada. Algunas publicaciones sugieren entre el 70-80%, generalmente cuando se considera a la enfermedad de base. Cuando se atribuye a la neumonía es de aproximadamente 40%.

- Infección óseas y articulares

La PAE no es causa frecuente de infecciones de huesos y articulaciones.

Se producen por 3 mecanismos diferentes: bacteriemia, inoculación directa dentro del hueso, y por diseminación contigua desde otro sitio de infección.

La osteomielitis vertebral o la infección de la articulación esternoclavicular se pueden producir por bacteriemia debido a la administración endovenosa de drogas ilícitas o como resultado de endocarditis infecciosa en población adicta. La bacteriemia por PAE desde el pulmón u otros tejidos a los discos vertebrales u otros huesos ocurre raramente en comparación con las bacteriemias por *S. aureus*.

La presentación clínica de la osteomielitis vertebral por PAE es más indolente que la producida por *S. aureus*. La duración de los síntomas puede ser de semanas o meses y la presentación de fiebre es errática y generalmente baja.

El dolor es leve en la zona comprometida. Los leucocitos pueden estar elevados o no, pero siempre se encuentra elevada la eritrosedimentación.

Generalmente los hemocultivos (HC) son negativos a menos que el paciente también se presente con endocarditis.

Las radiografías pueden ser normales, de manera que se debe realizar un centellograma óseo en los pacientes adictos con síntomas de osteomielitis.

Los pasos diagnósticos a seguir son resonancia magnética y biopsia con aguja o aspiración en los casos de HC negativos. La biopsia a cielo abierto puede ser necesaria cuando los pacientes se presentan con síntomas leves y tienen HC negativos, y el aspirado articular también es negativo.

La osteomielitis vertebral se puede ver en ancianos siendo el origen de la misma la infección del tracto urinario. Generalmente involucra el área lumbosacra debido a que comparten el drenaje venos entre el plexo lumbosacro y la pelvis. La artritis séptica de la articulación esternoclavicular por PAE se ve casi exclusivamente en pacientes adictos endovenosos.

Otro tipo de infecciones son las fracturas expuestas o la infección de cirugías traumatológicas. También se pueden observar en úlceras por decúbito, pie diabético y úlceras isquémicas secundarias a arteriopatía periférica.

En las últimas situaciones en general la microbiología es mixta y es difícil definir el rol que juega la PAE.

El "gold standard" para el diagnóstico de este tipo de infecciones es la biopsia profunda para descartar osteomielitis, aunque no se realiza en forma rutinaria.

Un cultivo puro de PAE, debido a la habilidad de este microorganismo para infectar hueso, se considera diagnóstico.

- Sistema Nervioso Central

Las infecciones primarias del sistema nervioso central por PAE son relativamente raras. Generalmente son secundarias a cirugías, Trauma de cráneo y más raramente a bacteriemias.

Las entidades que se ven con más frecuencia son: meningitis post neuroquirúrgicas, y ocasionalmente infecciones subdurales o extradurales

También se han descrito abscesos cerebrales debido a enfermedad embólica a partir de endocarditis en pacientes adictos endovenosos.

Las características del líquido cefalorraquídeo no son diferentes de las de otras meningitis bacterianas.

- Infección urinaria

La infección urinaria ocurre generalmente como complicación de un cuerpo extraño como cálculo, Stent o sonda; también debido a la obstrucción del tracto urinario o luego de la instrumentación quirúrgica.

Los pacientes parapléjicos tiene alto riesgo de infección urinaria por este microorganismo, y el reiterado uso de ATB puede producir resistencia.

- Piel, partes blandas y tejidos quemados

Una de las situaciones clínicas más importantes es la infección de los tejidos quemados. Se define por la presencia del germen con un recuento de colonias de 10^5 /gramo de tejido. Los pacientes generalmente presentan escara necrótica con sepsis con o sin bacteriemia. Actualmente las infecciones por PAE en los pacientes quemados no son tan frecuentes. En una publicación con 1400 pacientes quemados la sepsis por PAE ocurrió solo en el 1 %.

El tratamiento quirúrgico temprano ha contribuido a mejorar el estado clínico en las infecciones de las heridas de los pacientes quemados. Típicamente la sepsis causada por quemaduras por PA produce invasión de la escara con crecimiento bacteriano en el tejido subcutáneo. Desde este sitio, las bacterias se distribuyen por los septos fibrosos invadiendo los vasos linfáticos y sanguíneos produciendo bacteriemia.

Los pacientes presentan las manifestaciones clínicas de la sepsis. Se realiza el diagnóstico con HC (+) y con el aislamiento de PAE en el cultivo de tejido.

La PAE es también causa de infección de las úlceras por decúbito.

- Infección endovascular

La PAE puede causar infección endovascular (EV) inclusive endocarditis bacteriana. En los pacientes adictos endovenosos, la administración de las drogas producen por sí mismas lesión de la válvula nativa debido a la acción directa de talco o fibras que luego sirven de nido para las bacterias. Se sabe que la PAE tiene fuerte afinidad por el endocardio, especialmente luego de la injuria.

La mayoría de los casos son endocarditis derecha, pero no se descarta que pueda haber compromiso izquierdo y de las cuatro válvulas. La fiebre es una manifestación frecuente y el compromiso pulmonar sucede por embolia séptica pulmonar. Por lo tanto, los pacientes también pueden presentar dolor torácico y hemoptisis leve.

El compromiso del corazón izquierdo puede producir signos y síntomas de insuficiencia cardíaca y trastornos de conducción. Las manifestaciones cutáneas son raras y no se observa el característico ectima gangrenoso.

- Infección por PAE en el paciente Neutropénico febril

La cobertura en el tratamiento empírico inicial para PAE en el paciente neutropénico febril tiene un rol importante debido a que durante los años 1960 y 1970 diversos trabajos mostraron elevada mortalidad por este microorganismo. Actualmente no es tan frecuente como productor de infecciones en estos pacientes.

Es muy importante la detección de bacteriemia por PAE ya que cuando esta se produce la mortalidad es muy elevada.

En algunas partes del mundo la infección por PAE continúa siendo un problema importante y es responsable de gran parte de las infecciones en estos pacientes.

Por un lado, en un estudio de 499 pacientes neutropénicos realizado en la India, la infección por PAE ocurrió en el 28% de los mismos; en el otro extremo, en estudios realizados en Estados Unidos, Europa del Norte y Australia, este porcentaje es muy variable; en una revisión de 97 pacientes neutropénicos desde 1987 a 1994 la incidencia de infección por PAE fue de 1- 2,5 %.

De esta manera, se puede observar que la bacteriemia por PAE puede estar influenciada por la zona geográfica y climática, y de acuerdo con lo descrito, a la profilaxis ATB que se va a utilizar

Los síndromes clínicos en los pacientes neutropénicos febriles son: bacteriemia, neumonía e infección de partes blandas que se manifiesta principalmente por ectima gangrenoso.

Por razones poco claras, ha disminuido considerablemente la incidencia de neumonía en estos pacientes. Se desconoce si es por una mejor profilaxis ATB o debido a mejores métodos de control en las unidades hematológicas.

La infección por PAE continúa siendo la causa de mayor mortalidad entre este tipo de pacientes; el porcentaje tiene un amplio rango que va del 5% en las bacteriemias por un solo germen a más del 50% en las poli microbianas.

- Infección por PA en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia humana (SIDA)

Estas infecciones se han observado previamente a la introducción de la terapia antirretroviral. Las mismas son adquiridas en la comunidad e intranosocomiales, pero desde el advenimiento de los antirretrovirales la mayoría son adquiridas en la comunidad.

Desde la introducción de los inhibidores de las proteasas las infecciones por PAE en pacientes con SIDA se ven con mucho menor frecuencia; dentro de las que se observan, la más frecuente es la sinusitis. Generalmente ocurren en pacientes cuya enfermedad no está controlada, por fracaso del tratamiento o como el inicio de la enfermedad.

Inicialmente se creía que la incidencia de las infecciones por PAE era debida a la neutropenia, pero muchos de estos pacientes no estaban cuantitativamente neutropénicos; esto sugiere el rol de las células T en la inmunidad contra este microorganismo. Esta observación también sugiere que los neutrófilos de los pacientes con SIDA pueden tener un defecto cualitativo

Las infecciones intranosocomiales son las mismas que en otros pacientes, pero el recuento bajo de CD4 tiene un rol importante en las infecciones por PAE. Se ven

frecuentemente bacteriemias que complican neumonías y sinusitis. Otra variedad es la infección relacionada a catéteres, infección de piel y partes blandas, abscesos en localizaciones inusuales, otitis externa, incluyendo otitis externa maligna y absceso de órbita.

La presentación clínica del paciente con SIDA y una infección por PAE se caracteriza por no ser demasiado severa aunque puede ser fatal, especialmente para neumonía y bacteriemia.

Los pacientes con neumonía se pueden presentar con los signos y síntomas clásicos (fiebre, tos productiva y dolor torácico). Las infecciones pueden ser lóbares o multilobares, sin predisposición a una determinada localización.

La característica más importante es la frecuencia de cavitación. Tienen una alta incidencia de recaída, al igual que las bacteriemias y sinusitis, especialmente en pacientes con CD4 menor de 50.

Resistencia ATB

La PAE es inherentemente resistente a la mayoría de las penicilinas y cefalosporinas, tetraciclinas, cloranfenicol, sulfonamidas, y ácido nalidíxico. Son naturalmente sensibles a los aminoglucósidos, penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas, quinolonas, carbapenemes, y polimixinas. Sin embargo, la resistencia ATB adquirida en las PAE es muy frecuente. Este microorganismo puede intercambiar resistencia ATB por plásmidos con otros Bacilos gram negativos mientras coloniza al paciente, pero la resistencia adquirida a los aminoglucósidos y otros ATBs ocurre más frecuentemente por cambios en la permeabilidad de la membrana. La resistencia a las quinolonas (debido a mutaciones en la DNA girasa, en la permeabilidad de la membrana, o por ambas) ha aparecido relativamente rápido en la PAE. Este germen puede desarrollar resistencia a la ceftazidima por mutación a la producción constitutiva de cromosomas de clase I β -lactamasa, y esto puede ocurrir durante el tratamiento. También, aunque con menos frecuencia, puede desarrollar resistencia a los carbapenemes, usualmente por cambios en la permeabilidad de la membrana.

La aparición de PAE MR está asociado con un aumento en 3 veces la mortalidad; 9 veces la bacteriemia secundaria; 2 veces el tiempo de estadía en la UTI, y un considerable aumento en los costos.

Debido a la versatilidad y al tamaño del genoma de la PAE, varios mecanismos de resistencia pueden estar presentes en forma simultánea, y de esta manera causar mecanismos de resistencia cruzada a varios ATB antipseudomonas. Específicamente la

producción de penicilinas, cefalosporinas, y carbapenemas es el mecanismo de resistencia más común contra los β -lactámicos. La producción de las metalo- β -lactamasas es particularmente nociva porque, a excepción del aztreonam, hidroliza a todos los β -lactámicos, incluyendo a los carbapenemes. Por otros mecanismos diferentes se hacen resistentes a las quinolonas y alteran la estructura de los aminoglucósidos.

El aumento de la resistencia de las cepas de PAE a varios ATB es mundial. En Estados Unidos, de acuerdo al National Nosocomial Surveillance (NNIS) System (http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nnis_pubs.html), el 33% de los aislamientos son resistentes a ciprofloxacina, 22% a imipenem y 30% a ceftazidima, con incremento en el período 1997-2001 a 37%, 32%, y 22%, respectivamente.

En Europa las cifras son aún peores: en el período 1990-1999 la resistencia a aminoglucósidos varió de 37% a 70%; ceftazidima alcanzó a 57%, piperacilina/tazobactam a 53%, ciprofloxacina a 56%, imipenem a 52%. Cabe señalar que Grecia, la República Checa, Bulgaria y Brasil tienen los porcentajes de resistencia más elevados; probablemente esto sea debido al gran uso de estos ATB. Datos sobre la resistencia de la PAE a los ATB también son aportados por el estudio de vigilancia MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) (www.mystic-data.org)

En comparación con el imipenem, el meropenem es más potente y activo contra un tercio de las cepas resistentes a imipenem.

Basándonos en los datos que aportan los programas de vigilancia de resistencia, es evidente que el arsenal terapéutico de las infecciones por PAE es bastante limitado.

En numerosos estudios la aplicación de la farmacocinética y farmacodinamia de los ATB ha permitido una mejoría de la actividad de los mismos frente a la PAE. Para los ATB concentración dependiente, como los aminoglucósidos y las quinolonas, la estimación de la concentración sérica máxima dividida la concentración inhibitoria mínima (CIM) y el área bajo la curva concentración- tiempo dividido la CIM, predicen una posibilidad de terapéutica más exitosa. Para los ATB tiempo dependientes, tales como los β -lactámicos, el porcentaje del intervalo del tiempo entre las dosis en que el ATB se encuentre de 2 a 4 veces por encima de de la CIM ha ayudado a predecir la probabilidad de lograr un tratamiento más exitoso. Para los diferentes tipos de ATB, la aplicación de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos anteriormente mencionados, pareciera contribuir en la disminución del desarrollo de resistencia durante el tratamiento.

El tratamiento de las infecciones por PAE se puede volver muy complejo debido al rápido desarrollo de resistencia a los ATB, como ya se ha expresado anteriormente.

En la década del 70, la PAE era reconocida como letal al producir bacteriemia en los pacientes inmunocomprometidos.

En la actualidad, se lo reconoce como el microorganismo con mayor incidencia de bacteriemia nosocomial, infecciones asociadas a dispositivos, NAR, infecciones en pacientes quemados, e infecciones quirúrgicas en pacientes inmunocomprometidos e inmunocompetentes. Se ha publicado que la emergencia mundial de organismos multirresistentes ha agregado un pronóstico ominoso a las infecciones por PAE.

- Colistín

La aparición de Bacilos Gram-negativos MR, principalmente de PAE y *Acinetobacter baumannii*, y la carencia de nuevos ATB, ha conducido al resurgimiento de las polimixinas. Las mismas son un grupo de antibióticos polipeptídicos que fueron utilizadas durante las décadas de los 60 y 70 pero fueron gradualmente abandonadas durante la década del 80 debido a publicaciones sobre nefrotoxicidad y neurotoxicidad desarrolladas durante el tratamiento con las polimixinas.

Los principales representantes de este grupo de ATB son colistín (polimixina E) y polimixina B

Colistín se une a la membrana celular bacteriana polipeptídica, produce una alteración en la misma que conduce a cambios en la permeabilidad y finalmente a la muerte celular. Tiene una acción bactericida concentración dependiente y considerable efecto post antibiótico.

Colistín está disponible para el uso clínico en dos formas: sulfato de colistín y colistimetato sódico. Polimixina B se encuentra disponible en la forma de sulfato de polimixina

Aunque el sulfato de colistín es menos tóxico, también es menos potente. Cuando se administran por vía endovenosa tienen poca penetración en el parénquima pulmonar y toxicidad sistémica. Sin embargo, desde 1999 se han publicado muchos trabajos clínicos concluyendo que el colistín puede ser una buena opción terapéutica para el manejo de infecciones severas causadas por Bacilos Gram negativos MR, con una buena respuesta clínica entre el 57% y 73%

La forma de administración es: endovenosa, intramuscular, intratecal e inhalatoria.

Por vía parenteral y en pacientes con función renal normal, la dosis es de: 2,5-5 mg/kg/día dividida entre 2 a 4 dosis diarias.

La dosis intratecal e intraventricular es entre 10 y 40 mg 1 vez por día.

La vía inhalatoria varía desde 40 mg cada 12 hs hasta 160mg cada 8 hs

En caso de insuficiencia renal se debe ajustar de acuerdo al clearance de creatinina

- Doripenem

La estructura química de este ATB es muy parecida al meropenem y ertapenem y diferente al imipenem; se realizó una modificación en la estructura química que le confiere más estabilidad con respecto a las β -lactamasas y resistencia a la inactivación por parte de las dehidropeptidasas renales.

Este nuevo ATB comparte el mecanismo de acción de los otros β -lactámicos, particularmente de los carbapenemes.

La actividad antimicrobiana es contra cocos gram positivos similar al imipenem y ertapenem, pero contra los Bacilos Gram negativos es similar al meropenem y entre 2 a 4 veces superior al imipenem.

Contra la PAE es 2 a 4 veces más potente que el imipenem y el ertapenem.

- Monoterapia versus Tratamiento combinado

La conveniencia del tratamiento combinado sobre la monoterapia en las infecciones por PAE ha sido ampliamente debatido. Parece razonable la indicación de tratamiento ATB empírico combinado con dos ATB activos frente a PAE en los pacientes con riesgo de estar infectados por este microorganismo durante los primeros 3 a 5 días hasta conocer los resultados de los estudios microbiológicos. Si la evolución clínica es favorable y se dispone de etiología es conveniente pasar a monoterapia. En los casos en los que la evolución sea tórpida y no se disponga de la microbiología se recomienda continuar con tratamiento combinado.

Algunos autores argumentan que con la terapia combinada se realiza polifarmacia, se aumentan los costos, se aumenta la interacción entre los ATB; si en el esquema combinado se utiliza un ATB de alta resistencia (como ciprofloxacina, ceftazidima o imipenem) están las condiciones dadas para que el microorganismo se convierta completamente resistente al mismo.

El uso adecuado empírico con cefepime, levofloxacin o meropenem provee óptima cobertura con escaso potencial de resistencia y alcanza también a otros bacilos gram negativos

Algunos autores han comprobado que no hay diferencia entre monoterapia versus terapia combinada; lo que realmente cambió la mortalidad en el grupo de pacientes estudiados fue el tratamiento empírico inicial adecuado.

Otros grupos proponen iniciar tratamiento ATB combinado, por ejemplo, un β -lactámico + aminoglucósido o levofloxacin, y luego disminuir cuando se tenga la sensibilidad de la PAE.

No hay datos concluyentes sobre cuál es el mejor esquema, y se necesitan más estudios para determinar qué conducta a seguir sería la más adecuada.

- Dosis recomendadas de los ATB más utilizados

Cefepime: 1-2 g c/8-12 hs ev

Ceftazidime: 2 g c/8 hs ev

Imipenem: 500 mg c/6 hs ó 1 g c/ 8 hs ev

Meropenem: 1 g c/ 8 hs ev

Piperacilina-tazobactam: 4.5 g c/ 6 hs ev

Gentamicina: 7 mg /kg/día ev

Amikacina: 20 mg/Kg/día ev

Levofloxacin: 750 mg/día ev

Ciprofloxacina: 400 mg c/8 hs ev

Colistín: 100 mg c/ 8 hs ev

Doripenem: 500 mg c/ 8 hs ev

- 1-Argyris Michalopoulos, Sofia K Kasiskou, Zefi Mastora, Kostas Rellos, Anastasios M Kapaskellis and matthew E Falagas. Aerosolized colistin for the treatment od nosocomial pneumonia due to multidrug- resistant gran- negative bacteria in patients without cystic fibrosis *Respiratory Medicine* (2008) 102, 407-412
- 2-M Bodi y J Garnacho. *Pseudomonas aeruginosa* frente a terapia combinada. *Med Intensiva* 2007; 31 (2): 83-7
- 3-Helen Giamarellou, MD,PhD Kyriaki Kanellakopoulou, MD, PhD Current Therapies for *Pseudomonas aeruginosa* *Crit Care Clin* 24 (2008) 261- 278
- 4- G.M. Rosolini and E. Mantengoli Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (Suppl. 4): 17-32
- 5- Mical Paul, Ishay Benuri- Silbiger, Karla Soares- Weiser, Leonard leibovici β lactam monotherapy versus β lactam - aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta- analysis of randomized trials *Brit Med Journal* 2 March 2004
- 6- Veessenmeyer JL,Hauser AR, Lisboa T, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* virulence and therapy: Evolving translational strategies *Crit Care Med.*2009 Mar 25
- 7- Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole- Violan J, Barcenilla F, Escoreca- Ortega A, Ochoa M, Cayuela A, Rello J. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator- associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy *Crit Care Med.* 2007 Aug; 35 (8): 1888 - 95
- 8- Rello J, Allegri C, Rodriguez A, Vidaur L, Sirgo G, Gomez F, Agbath K, Pobo A, Diaz E. Risk factors for ventilator- associated pneumonia by *Pseudomonas aeruginosa* in presence of recent antibiotic exposure *Anesthesiology.* 2006 Oct; 105 (4): 709-14
- 9- Huang CR, Lu CH, Chuang YC, Tsai NW, Chang CC, Chen SF, Wang HC, Chien CC, Chang WN. Adult *pseudomonas aeruginosa* meningitis: incidence of underlying medical and/ or postneurosurgical conditions and high mortality rate. *JpnJ Infect Dis.*2007 Nov; 60 (6): 397-9
- 10- Falagas ME, Bliziotis IA,Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxinas in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence *Int J antimicrob agents.* 2007 Jan; 29 (1): 9-25

PAE: *Pseudomonas aeruginosa*

ATB: Antibióticos

MR: multirresistente

UTI: Unidad de Terapia Intensiva

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FQ: enfermedad fibroquística

NAR: Neumonía asociada a la ventilación mecánica

AT: aspirado traqueal

BAL: lavado broncoalveolar

AVM: asistencia ventilatoria mecánica

S. aureus: *Stafilococcus aureus*

HC: hemocultivos

CIM: Concentración inhibitoria mínima

ev: endovenoso

A continuación le proponemos como ejercicio de autoevaluación la resolución de este Caso Clínico:

Paciente de 55 años que ingresa a UTI por presentar neumonía grave de la comunidad (NAC) Al ingreso se encuentra taquipneico con infiltrados alveolares en campo medio y base derecha, fiebre (38,9° C), hipotenso, y regular mecánica ventilatoria. Se realizan cultivos de sangre y orina, no se toma muestra respiratoria debido a que no tiene secreciones, Se envían muestras para serología para Clamydia y Mycoplasma y antígeno urinario para neumococo (AG urinario neumococo) Y se inicia tratamiento empírico con Ampicilina/Sulbactam (AMS) + Claritomicina.

Como antecedentes de importancia es tabaquista de 40 cigarrillos/ día, hipertenso, diabético no insulino requiriente y dislipémico. Debido a la mala mecánica mecánica ventilatoria se coloca ventilación no invasiva que es muy mal tolerada por el paciente, y a las pocas horas se realiza intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica.

Requiere inicialmente drogas inotrópicas que se pueden suspender a las 24 hs. Se recibe resultado de hemocultivos (sensibles a AMS) y Ag urinario neumococo positivos. Presenta buena evolución clínica, con destete dificultoso. Al 6° día de internación presenta fiebre (38,5° C), cambio en las características de las secreciones y aumento de los infiltrados radiológicos.

-¿Qué conducta toma ante el cambio de situación clínica del paciente?

- 1) Espera 24 horas para evaluar la evolución
- 2) Realiza cultivos y rota los ATB

En caso de realizar cultivos ¿qué tipo de cultivos realizaría?

Usted decide realizar cambio de la vía central que se colocó al ingreso del paciente a la UTI y esperar 24 hs. Al día siguiente el paciente se encuentra febril, desadaptado al respirador, y con Pa/FiO₂ de 130, de manera que decide realizar nuevos cultivos en sangre (HC) y orina. Si toma muestra respiratoria, ¿qué tipo de muestra respiratoria toma?; como no dispone de broncoscopia toma un aspirado traqueal: ¿el mismo debe ser cualitativo o cuantitativo?; considera que con una muestra cualitativa es suficiente. Decide la rotación del esquema ATB a ceftazidime + amikacina. A las 24 hs recibe el resultado del aspirado traqueal cualitativo que informa: *Pseudomonas aeruginosa* sensible a ciprofloxacina, ceftazidime, y amikacina, de manera que se queda tranquilo con el esquema ATB instaurado. Los HC son negativos. El paciente evoluciona tórpidamente, con requerimientos de inotrópicos, con empeoramiento de la oxigenación. Presenta shock distributivo (se colocó catéter de Swan - Ganz), por lo tanto

realiza nuevos cultivos con AT cuantitativo y se rotan nuevamente los ATB a meropenem + vancomicina. El paciente no responde a la terapéutica y fallece a las 72 hs de comienzo de la complicación

De acuerdo a su criterio ¿cuáles fueron las deficiencias terapéuticas para que un paciente que ingresó con NAC grave pero con buena evolución y respuesta favorable al tratamiento empírico inicial, fallezca?

Las conductas apropiadas que se deberían haber seguido serán discutidas en el foro.