

## Curso sepsis grave: capítulo 5

REMI está dirigida exclusivamente a profesionales de la salud

[Primera página](#)  
[Organigrama](#)  
[Política de privacidad](#)  
[Derechos de copia](#)

### Secciones:

[Enlaces](#)  
[Archivo](#)  
[Club de lectura](#)  
[Pautas de actuación](#)  
[Debates](#)  
[Casos clínicos](#)  
[Arte y Medicina](#)

### Revista:

[REMI 2001, Vol 1](#)  
[REMI 2002, Vol 2](#)  
[REMI 2003; Vol 3](#)  
[REMI 2004; Vol 4](#)  
[Índice temático](#)  
[Buscar](#)

Auspiciada por la



REMI suscribe los principios del código HON.  
[Compruébelo aquí.](#)

**Revista Electrónica de Medicina Intensiva**  
**Artículo nº C5. Vol 4 nº 7, julio 2004.**

[ [Anterior](#) ] [ [Arriba](#) ] [ [Siguiente](#) ]

**Autor: Fernando Barcenilla Gaité y [otros](#)**



## Tratamiento antibiótico de las infecciones graves por *Pseudomonas aeruginosa*

[[HTML imprimible](#)]

### 1. Introducción

*Pseudomonas aeruginosa* es un germen frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs); su origen es principalmente nosocomial, pero en algunas patologías comunitarias que precisan ingreso en estas unidades, también tiene un papel preponderante. Hace más de 30 años cuando *P. aeruginosa* comenzó a ser uno de los principales patógenos en las bacteriemias por gram negativos y las opciones terapéuticas eran mínimas, la mortalidad asociada rondaba el 90%. Desde la progresiva introducción de diferentes antibióticos antipseudomónicos, las tasas de supervivencia han mejorado, aunque las infecciones causadas por *P. aeruginosa* continúan asociadas a una elevada morbilidad y a tasas de mortalidad que oscilan entre el 18% y el 61% [1]. Esto obliga por tanto, a tener un conocimiento constante en la epidemiología y tratamiento de las infecciones causadas por este microorganismo con el fin de minimizar su riesgo.

### 2. Frecuencia y sensibilidades

*P. aeruginosa* es causante de múltiples procesos infecciosos, siendo los de origen nosocomial, y en especial los relacionados con dispositivos externos, los de mayor relevancia en las UCIs. Partiendo de los datos no publicados del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI) del 2002, la infección nosocomial (IN) más frecuente (43,4%) es la neumonía asociada a ventilación mecánica invasiva (NAVMI), seguida con un 22,5% de las infecciones urinarias asociadas a sonda urinaria (IUSU), las bacteriemias asociadas a catéter (BAC) con un 13,2%, y finalmente las bacteriemias primarias (BP) con un 9,8%. En todas estas IN, *P. aeruginosa* ocupa los primeros lugares como agente causante, lo que le convierte en el primer responsable etiológico de infección en global (13,4%).

Desglosado por entidades, en la NAVMI, *P. aeruginosa* es el responsable del 19,5% de las etiologías, cifra que se eleva al 25,3 % cuando la neumonía aparece de forma tardía más allá del 7º día. En las IUSU es el cuarto germen (8,6%) tras *E. coli*, *E. faecalis* y *C. albicans*. Considerando conjuntamente BP y BAC, es el quinto agente causal (5,9%), aunque es el bacilo gram negativo más frecuente. En las bacteriemias secundarias a infecciones en otros focos ocupa un segundo lugar (alrededor del 10,2 %). Todos estos datos no difieren de los aportados por diferentes estudios, como el Nacional Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) en Estados Unidos [2], y el European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC), en Europa [3].

En los últimos años, uno de los problemas independientes asociados a la infección por *P. aeruginosa* es su patrón de sensibilidad antibiótica. Así, se ha observado como esta sensibilidad varía según el momento y la unidad, sabiendo que los estudios recientes epidemiológicos ponen de manifiesto un incremento en la multiresistencia bacteriana en general [4], y de *P. aeruginosa* en particular.

Los informes anuales del NNIS y EPIC cifran las tasas de resistencia de *P. aeruginosa* en un 22,3%

y 21,1% para imipenem y en un 32,8% y 26,4% para ciprofloxacino, respectivamente. En los últimos datos proporcionados por el ENVIN-UCI, la resistencia observada a los principales antibióticos antipseudomónicos es del 22,7% para piperacilina-tazobactam, 24% para ciprofloxacino, 29,5% para ceftazidima y 34,7% para imipenem. La variabilidad en estos datos hace de ellos un instrumento meramente orientativo para la actividad diaria de una UCI. Por ello y para ser eficaces, se deben conocer las tasas locales de resistencia en cada hospital, con el fin de establecer una terapia antibiótica empírica precoz sabiendo además que, la confirmación bacteriológica y el antibiograma pueden demorarse en el tiempo y elevar el riesgo de mortalidad del enfermo si no cubrimos correctamente el agente etiológico.

Además de las IN son relevantes algunas infecciones comunitarias que precisan ingreso en UCI. Quizás la más importante sea la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC). Aunque globalmente *P. aeruginosa* es poco frecuente como agente etiológico, en aquellos pacientes que precisan ingreso en UCI puede ocupar el tercer lugar tras *Legionella* spp. y *S. pneumoniae* [5]. En los pacientes que precisan ingreso en sala convencional de hospitalización suele ser el bacilo gram negativo más frecuente (hasta el 65%), siendo factores predictores de la infección por este germen una historia de ingresos previa y la comorbilidad pulmonar (presente hasta en un 87% de los pacientes) [6].

### 3. Tratamiento

Como se ha comentado, en la mayoría de UCIs es necesario establecer una terapia empírica antibiótica precoz, que se base en los patrones locales de sensibilidad y los factores de riesgo específicos (antibioterapia previa, gravedad del paciente, tipo de patología, días de ingreso, técnicas invasivas, localización de la infección, etc.). A la hora de contemplar la cobertura anti *P. aeruginosa*, los antibióticos con mayor actividad frente a la misma de los que se dispone en la actualidad son los siguientes: aminoglucósidos, ureidopenicilinas (piperacilina-tazobactam), cefalosporinas de 3ª y 4ª generación (ceftazidima y cefepime), monobactámicos (aztreonam), carbapenems (imipenem y meropenem), quinolonas (ciprofloxacino) y colistina.

Una vez valorada la introducción del antipseudomónico, se debe procurar que su vía de administración sea la adecuada, principalmente endovenosa, aunque en ocasiones se puedan utilizar vías alternativas como la tópica o la aerosolizada, solas o de forma complementaria.

Posteriormente, se debe decidir si la pauta antibiótica elegida debe ser en monoterapia o combinada. Sobre este dilema básico, no existe un consenso claro [7], aunque la actitud general es utilizar una terapia combinada en alrededor del 70% de los casos [8-10]. El motivo principal de esta discusión es la falta de una evidencia práctica y científica entre los trabajos publicados hasta el momento.

Entre los argumentos existentes a favor de la terapia combinada destacan la mejora en el espectro, la reducción de resistencias durante el tratamiento [11], la mejora en la evolución gracias al sinergismo [12] y la evitación de un tratamiento inadecuado hasta conocer la etiología [13]. Por el contrario, la terapia combinada supondría un mayor riesgo de toxicidad, especialmente en regímenes que incluyen aminoglucósidos y un aumento discutible de los costes. La monoterapia parece abocada a una mayor aparición de cepas resistentes y fracasos terapéuticos, en especial en pacientes con infecciones graves por este patógeno [14].

La asociación antibiótica más recomendada en la literatura es la de un betalactámico con un aminoglucósido, llegando a utilizarse en el 50% de los casos [10]. Sin embargo, la asociación de 2 betalactámicos no se recomienda, al ofrecer pocas ventajas y tener potenciales efectos indeseables como son la inducción de betalactamasas cromosómicas [15] que inactiven a ambos, o las alteraciones secundarias hematológicas. Por otra parte, la asociación de un betalactámico con una quinolona, aunque atractiva, no está suficientemente contrastada su eficacia y existen referencias que apuntan a una posible resistencia cruzada en el caso de ciprofloxacino con imipenem y piperacilina-tazobactam [16-17]. Diferentes sociedades científicas aconsejan, tanto en la NAVMI como en la NAC por *P. aeruginosa* la terapia combinada (tabla 1), preferentemente la asociación de un betalactámico activo frente al germen y un aminoglucósido, debiendo mantener éste entre 5 y 7 días. En situaciones de fracaso renal establecido contemplan la posibilidad de sustituir el aminoglucósido por ciprofloxacino [18-19].

Tabla 1: Tratamiento empírico recomendado en infección grave con posibilidad etiológica de *Pseudomonas aeruginosa*

**Cefepime o Piperacilina-tazobactam (1) o Carbapenem (2)**

+

**Aminoglucósido (Tobramicina o Amikacina según sensibilidad del hospital) (3)**

(1) Elegir uno u otro según sea el foco de infección y la necesidad o no de cubrir anaerobios de forma empírica

(2) Usar inicialmente carbapenémicos sólo si *P. aeruginosa* multirresistente.

(3) Considerar sustituir aminoglucósidos por ciprofloxacino en caso de insuficiencia renal.

Ante lo expuesto y hasta que no se demuestre por estudios bien diseñados cual es la actitud más adecuada a seguir, parece razonable que durante los primeros días, y a la espera de resultados microbiológicos, la terapia empírica en pacientes con factores de riesgo, especialmente aquellos en fallo multiorgánico y/o sepsis grave, deba ser un aminoglucósido a dosis óptimas combinado con un betalactámico con actividad antipseudomónica. Los betalactámicos más recomendables, si no existen problemas de resistencias locales, son cefalosporinas antipseudomonas (especialmente cefepime en tratamiento empírico, al ser éste igualmente efectivo frente a gérmenes gram positivos) o piperacilina-tazobactam. En caso de alergia debe priorizarse la utilización de ciprofloxacino. Los carbapenems deberían reservarse como tratamiento de rescate o si existen problemas de resistencias conocidos. Aztreonam ha alcanzado en la mayoría de los hospitales tasas elevadas de resistencias que desaconsejan su utilización de forma empírica. En casos de cepas de *P. aeruginosa* con resistencias múltiples a betalactámicos se ha utilizado con éxito colistina, tanto endovenosa como en aerosol [20]. Así mismo, no debe olvidarse valorar la antibioterapia previa que hubiese recibido el paciente, por si el germen causante de infección fuese resistente a estos antibióticos [21].

Tabla 2: Dosificación de antibióticos en infección grave por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con funciones renal y hepática normales

**Betalactámicos antipseudomonas**

Piperacilina-tazobactam	4/0,5 g iv cada 6 horas
Ceftazidima	2 g iv cada 6.8 horas
Cefepine	2 g iv cada 8 horas
Imipenem	1 g iv cada 6-8 horas
Meropenem	1-2 g iv cada 8 horas

**Aminoglucósidos**

Amikacina	20 mg/kg/día iv una vez al día
Tobramicina	7 mg/kg/día una vez al día

**Fluorquinolonas**

Ciprofloxacino	400 mg iv cada 8 horas
----------------	------------------------

Tan importante como la elección de los antibióticos es su dosificación y su forma de administración. Las dosis de los antibióticos elegidos deben ser máximas (tabla 2). Los aminoglucósidos alcanzan su máxima eficacia cuando se administran a dosis altas y en monodosis [22], lo que comporta además una mayor eficacia y reducción en la aparición de efectos secundarios en los sistemas ótico y renal [23]. Por otra parte, esta forma de administración provoca que se alcancen concentraciones pico adecuadas para conseguir una respuesta clínica correcta. Así, en el caso de las infecciones respiratorias tal dosificación consigue niveles en las secreciones bronquiales 2 veces superiores a las obtenidas con la administración estándar, y muy por encima de las CMI para *P. aeruginosa* [24]. Por el contrario, los betalactámicos antipseudomónicos parecen alcanzar su máxima capacidad bactericida cuando se administran de forma continuada, incluso a dosis menores [25]. En el caso de la administración tópica de antibióticos, su eficacia en el tratamiento de NAVMI

causada por *P. aeruginosa* está por determinar [26]. La mayoría de las experiencias existentes están extrapoladas del tratamiento con tobramicina aerosolizada en pacientes con fibrosis quística [27], y alguna experiencia con colistina en aerosol de forma profiláctica para evitar recurrencias en pacientes con infección por VIH [28].

Con posterioridad a iniciarse la terapia combinada empírica, es recomendable ajustar el tratamiento definitivo a los resultados microbiológicos recibidos. Si la evolución es correcta y se ha detectado *P. aeruginosa*, deberemos ajustar el tratamiento al antibiograma utilizando el antibiótico con espectro más dirigido. De hecho, realizar un ajuste terapéutico es una práctica recomendable para disminuir la administración innecesaria de antibióticos, ahorrar costes y evitar el riesgo de desarrollar multirresistencias. Diferente es cuando la evolución no es la esperada o el agente etiológico no estaba cubierto con el tratamiento empírico. Según algunos autores, este hecho se produce entre un 27-70% de las ocasiones [29]. Kollef et al [30] apuntan a *P. aeruginosa* como el principal agente causante (30%) de un tratamiento inadecuado.

Por último, nos encontramos ante la duda en la duración correcta del tratamiento antibiótico. A este respecto, los diferentes estudios prospectivos son escasos y poco precisos, incluidas las denominadas “guías o manuales de actuación” de algunas sociedades científicas [31]. En general, cuando se trata de una infección grave y el agente etiológico es *P. aeruginosa*, se recomiendan pautas prolongadas de 14 o más días, según opiniones de expertos [32] y sociedades científicas, ya que se producen mayores índices de fracaso, recaída y/o muerte cuando los tratamientos son más cortos. En un reciente trabajo en que se comparan de forma prospectiva y aleatorizada a doble ciego dos pautas terapéuticas en NAVMI de duración diferente (8 días frente a 15 días), no se encuentran peores resultados (días de estancia en UCI y mortalidad hospitalaria) en aquellas causadas por *P. aeruginosa*, aunque sí son mayores las tasas de recurrencia. Los propios autores mencionan que pautas de tratamiento más cortas pueden ser igualmente eficaces, con la posible excepción de los pacientes inmunocomprometidos o en aquellos con infecciones causadas por bacilos gram negativos no fermentadores incluidos *P. aeruginosa* [33].

#### 4. Bibliografía

1. Cheol-In Kang, Sung-Ham Kim, Hong-Bin Kim et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 745-751.
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control* 2003; 31: 481-498.
3. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995; 274: 639-644.
4. Álvarez-Lerma F, de la Cal MA, Insausti J et al and the Spanish Study Group of Surveillance of ICU-Acquired Infection. Surveillance of ICU-acquired infection: a spanish nationwide study. *Intensive Care Med* 1996; 22 (suppl3): S317.
5. Almirall J, Mesalles E, Klamburg J et al. Prognostic factor of pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107: 511-516.
6. Arancibia F, Bauer TT, Ewig S et al. Community-acquired pneumonia due to Gram-negative bacteria and *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Int Med* 2002; 162: 1849-1858.
7. Brown EM: Empirical antimicrobial therapy of mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 463-468.
8. Álvarez F, Nava J y Grupo de estudio de la neumonía nosocomial adquirida en UCI. Tratamiento de la neumonía nosocomial. *Med Intensiva* 1990; 14: 422-428.
9. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ et al. Evaluation of clinical judgment in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Chest* 1993; 103(2): 547-553.
10. Rello J, Paiva JA, Baraibar J et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2001; 120: 955.
11. Manhold C, Rolbicki U, Brase R et al. Outbreaks of *Staphylococcus aureus* infections during

- treatment of late onset pneumonia with ciprofloxacin in a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1998; 24: 1327-1330.
12. Hilf M, Yu VL, Sharp JA et al. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989; 87: 540-546.
  13. Blaser J, Stone BB, Groner MC et al. Comparative study with enoxacin and netelmicin in a pharmacodynamic model to determine the importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1054-1060.
  14. Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS et al. Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients: results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 547-557.
  15. Fraimow H, Abbrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 497-530.
  16. Radberg G, Nilsson LE, Svensson S. Development of quinolone-imipenem cross resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during exposure to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2142-2147.
  17. Trouillet JL, Vuagnat A, Combes A et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1047-1054.
  18. Álvarez-Rocha L, Alós JI, Blanquer J et al y Comisión de Expertos del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC), Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (TIR-SEPAR), Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC) y Grupo de Estudio de la Infección en el Paciente Crítico (GEIPC-SEIMC). En prensa.
  19. Jordà R, Torres A, Ariza J, Álvarez Lerma F, Barcenilla F, y Comisión de Expertos del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC), Área de Trabajo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (TIR-SEPAR) y Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GEIH-SEIMC). Recomendaciones para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria grave. *Med Intensiva* 2004; 28: 262-278. [[Texto completo](#)]
  20. Linden PK, Kusne S, Coley K et al. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 154-160.
  21. Boffi El Amari E, Chamot E, Auckenthaler R et al. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1859-1864.
  22. Gilbert DN: Editorial response: Meta-analysis are no longer required for determining the efficacy of single daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 816-819.
  23. Barza M, Joannidis JP, Cappelleri JC et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a metaanalysis. *BMJ* 1996; 312: 338-345.
  24. Santre C, Georges H, Jacquier JM et al. Amikacin levels in bronchial secretions of 10 pneumonia patients with respiratory support treated once daily versus twice daily. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 264-267.
  25. Benko AS, Cappelletty DM, Kruse SA et al. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 691-695.
  26. Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR et al. Aerosolized antibiotics in mechanically ventilated patients: delivery and response. *Crit Care Med* 1998; 26: 31-39.
  27. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients

- with cystic fibrosis. N Engl J Med 1993; 328: 1740-1746.
28. Zylberberg H, Vargaftig J, Barbieux C et al. Prolonged efficiency of secondary prophylaxis with colistin aerosols for respiratory infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996; 23: 641-643.
  29. Álvarez-Lerma F and ICU-Acquired Pneumonia Study Group: Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. Intensive Care Med 1996; 22: 387-394.
  30. Kollef MH, Ward S: The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. Chest 1998; 113: 412-420.
  31. Mandel LA, Campbell GD. Nosocomial pneumonia guidelines. An international perspective. Chest 1998; 113: 118S-193S.
  32. Barcenilla F, Gascó E, Rello J et al. Antibacterial treatment of invasive mechanical ventilation-associated pneumonia. Drugs and aging 2001; 18: 189-200.
  33. Chastre J, Wolf M, Fagon JY et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. JAMA 2003; 290: 2588-2598.

Fernando Barcenilla Gaité <sup>1,2</sup>

Alfredo Jover Sáenz <sup>2</sup>

Montserrat Vallverdú Vidal <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Intensiva y <sup>2</sup> Unidad para el Control de la Infección Nosocomial.  
Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida  
©REMI, <http://remi.uninet.edu>. Julio 2004.

**Palabras clave:** *Pseudomonas aeruginosa*, Antibioterapia, Resistencia a antibióticos, Cuidados Intensivos.

**Busque en REMI con Google:**

[Envía tu comentario para su publicación](#)