

# Antibióticos en sepsis

Francisco Machiavello Román<sup>1</sup>, Luis Manuel Valdez Fernández-Baca<sup>2</sup>

## Conceptos actuales en sepsis

La sepsis es una condición de alta prevalencia, responsable de morbilidad significativa y costos elevados en salud<sup>(1)</sup>. Su abordaje debe considerarse una emergencia que exige reconocimiento temprano y tratamiento agresivo, para el cual se han diseñado protocolos estandarizados de manejo; estos han demostrado reducir la mortalidad intrahospitalaria en algunos escenarios específicos<sup>(1-4)</sup>.

En su última actualización, la guía de práctica clínica *Surviving Sepsis Campaign* aboga por el uso de los criterios qSOFA (presión arterial sistólica <100mmHg, frecuencia respiratoria  $\geq 22$ /min, alteración del estado de conciencia - Glasgow <15 -) para la estratificación de pacientes en riesgo de muerte asociada a sepsis<sup>(2)</sup>. El rendimiento pronóstico de estos nuevos criterios ha sido puesto en discusión, con resultados variables con respecto a la predictibilidad de mortalidad intrahospitalaria<sup>(5-7)</sup>. No reemplazan, por ello, al criterio clínico para identificar a todo paciente con riesgo de disfunción orgánica asociada a infección.

Luego de la identificación de un paciente séptico, las guías de manejo sugieren que se deben tomar los cultivos pertinentes (al menos 2 hemocultivos, incluyendo uno para gérmenes anaerobios, y un cultivo del foco infeccioso de ser posible), administrar soluciones cristaloides en bolo a 30mL/kg, medir la concentración sérica de lactato e iniciar terapia antibiótica empírica combinada -2 familias de antibióticos- idealmente en el lapso de la primera hora<sup>(2)</sup>. En simultáneo, todo foco infeccioso abordable (abscesos, tejidos necróticos infectados, catéteres) debe ser removido lo antes posible<sup>(2)</sup>. La medición del lactato sérico como indicador de éxito o fracaso terapéutico ha demostrado reducir la mortalidad en sepsis y se considera que tiene una interpretación más sencilla que la medición de la presión venosa central o la saturación venosa central de oxígeno<sup>(2)</sup>.

La terapia antibiótica en sepsis tiene particularidades con respecto al resto de infecciones que discutiremos a continuación.

## Selección de antibióticos

La identificación del paciente séptico debe acompañarse de una historia clínica completa, con especial énfasis en la exposición previa a gérmenes nosocomiales, factores de riesgo para inmunosupresión, uso reciente de antibióticos (por ejemplo, infecciones urinarias recurrentes) u otra medicación habitual y daño orgánico previo<sup>(2,8)</sup>.

Al decidir la terapia antibiótica, debe primero plantearse el foco probable de infección, los patógenos esperados y la posibilidad de que los antibióticos escogidos penetren al órgano afectado. Debe considerarse además que la sepsis puede obedecer en ciertas circunstancias a infecciones por hongos o virus<sup>(2)</sup>. Casos severos deben manejarse con terapia antibiótica combinada de amplio espectro, pero otras condiciones sin riesgo inmediato de muerte, incluyendo algunos casos de neutropenia febril, podrían manejarse con monoterapia siempre que no haya sospecha de gérmenes multirresistentes, como suele ocurrir en casos de sepsis que no se han originado en cuidados intensivos<sup>(2)</sup>.

Estudios previos realizados en Lima, Perú, han detectado la presencia comunitaria de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (cerca de 6% de los aislamientos en una serie<sup>(9)</sup>) y enterobacterias productoras BLEE+ (cerca de 30% de los aislamientos en otra serie<sup>(10)</sup>), por lo que deben considerarse como posibles patógenos, incluso en personas sin riesgo evidente para infecciones nosocomiales. Otro estudio de vigilancia de bacteremia en 9 hospitales públicos de Lima mostró que 75.1% (241/ 321) de las *Klebsiella pneumoniae* aisladas fueron productoras de BLEE+<sup>(11)</sup>. En el mismo estudio se encontró que 76.8% de *E. coli* aisladas eran productoras de BLEE.

En pacientes críticos que desarrollan un cuadro de sepsis debe siempre considerarse la posibilidad de infecciones por gérmenes multirresistentes, así como infecciones por hongos dependiendo de la existencia de factores de riesgo que condicionen esta posibilidad (inmunosupresión, catéteres venosos centrales, nutrición parenteral total, antibióticos de amplio espectro, cirugía abdominal previa, perforación del tracto gastrointestinal, alto score de APACHE y falla renal). En estos casos es importante que cada institución haga vigilancia de las cepas multirresistentes que se presentan para así poder escoger un adecuado esquema de tratamiento empírico.

## Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Un aumento inicial en la depuración renal, además de un aumento en el volumen de distribución asociado a la terapia de resucitación con fluidos y la aparición de tercer espacio por incremento de la permeabilidad capilar, hacen que la dosis sérica de un antibiótico sea subterapéutica luego de la administración a una dosis habitual, lo que retrasa la eliminación de patógenos y aumenta la mortalidad del paciente séptico<sup>(2,8,12)</sup>. Esto es especialmente cierto para los antibióticos hidrofílicos (aminoglicósidos,  $\beta$ -lactámicos, glicopéptidos)

<sup>1</sup>Médico cirujano, Clínica Anglo Americana. Lima, Perú. <sup>2</sup> Médico internista e infectólogo. Clínica Anglo Americana. Lima, Perú. Profesor Asociado de la Facultad de Medicina - Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

que tienen depuración predominantemente renal, cuyo uso exige una dosis de carga aumentada para garantizar niveles séricos adecuados, incluso en pacientes con injuria renal que requerirán ajuste posterior de la posología del fármaco<sup>(8,12,13)</sup>. En el caso de los β-lactámicos, es segura la administración de la dosis de carga en bolo o en infusión rápida endovenosa<sup>(2,8)</sup>. Los antibióticos lipofílicos (fluoroquinolonas, macrólidos, metronidazol, tetraciclinas), en cambio, tienen una depuración predominantemente hepática y no requieren de una dosis de carga aumentada<sup>(8)</sup>.

La actividad antimicrobiana óptima es otro factor a considerar al definir la posología de un antibiótico. Los antibióticos con actividad dependiente de tiempo (carbapenems, cefalosporinas, glicopéptidos, penicilinas) son más efectivos cuando se logra la mayor cantidad de tiempo por

encima de la concentración inhibitoria mínima (MIC), por lo que se sugiere fraccionar la dosis diaria y administrar el medicamento en infusión prolongada<sup>(2,8,14)</sup>. Algunos estudios han demostrado incluso que la infusión continua (24 horas) de β-lactámicos aporta un beneficio adicional en mortalidad en pacientes en cuidados intensivos<sup>(15)</sup>. En contraparte, los antibióticos con actividad dependiente de dosis (aminoglicósidos, fluoroquinolonas) son más efectivos cuando la concentración sérica máxima es mayor a 8 veces el valor de la MIC, lo que se logra con dosis altas únicas diarias en el caso de aminoglicósidos<sup>(8)</sup>.

Las tablas 1 y 2 muestran sugerencias de terapia antibiótica, incluyendo dosis de carga para infecciones frecuentes.

**Tabla 1**

**Terapia antibiótica empírica sugerida para infecciones severas en shock o con disfunción orgánica, en pacientes inmunosuprimidos o con infecciones nosocomiales**

Infección	Antibiótico 1	Antibiótico 2
Neumonía	Piperacilina-tazobactam 4.5g EV c/8h IP en 4 horas  Meroponem 1g EV c/8h IP en 3 horas Cefepime 2g EV c/8h en 4 horas	Vancomicina dosis de carga y luego 15-20mg/kg cada 12 horas. o Linezolid 600mg EV c/12h, más Levofloxacin 750mg EV c/24h
Tracto urinario	Meroponem 1g EV c/8h IP en 3 horas  Piperacilina-tazobactam 4.5g EV c/8h IP en 4 horas	De sospecharse Enterococo Vancomicina dosis de carga y luego 15-20mg/kg cada 12 horas, o Linezolid 600mg EV c/12h <sup>1</sup> ,
Intraabdominal <sup>‡</sup>	Piperacilina-tazobactam 4.5g EV c/8h IP en 4 horas Meroponem 1g EV c/8h IP en 3 horas Cefepime 2g EV c/8h IP + metronidazol 500mg EV c/8h	
Cutánea	Vancomicina dosis de carga y luego 15.20mg/kg cada 12 horas	Cefazolina 2g EV c/8h
Asociada a catéter <sup>1</sup>	Piperacilina-tazobactam 4.5g EV c/8h IP en  Cefepime 2g EV c/8h IP  Meroponem 1g EV c/8h IP	Vancomicina dosis de carga y luego 15-20mg/kg cada 12 horas.  Linezolid 600mg EV c/12h <sup>1</sup>  Considerar Equinocandina si hay riesgo de Candidiasis

Se describen dosis estándar que deben ser ajustadas según condición clínica de paciente.

<sup>‡</sup>El uso de linezolid debe considerarse especialmente en caso de Enterococo resistente a vancomicina; el patógeno ha sido aislado en pacientes hospitalizados en Lima, Perú, aunque su prevalencia es baja (19).

Tener en cuenta que por la alta frecuencia de enterobacterias productoras de BLEE+ en nuestro medio consideramos un carbapenem como la primera opción en infección del tracto urinario.

De sospecharse Pseudomonas debe darse cobertura doble empíricamente (+ amikacina 1 g EV de carga y luego ajustar según la función renal). En infecciones graves en las que se sospecha MRSA debe darse una dosis de carga de Vancomicina (25-30 mg/Kg x 1 o 20-25mg/kg si insuficiencia renal).

La primera dosis de Piperacilina-tazobactam y meropenem debe ser en bolo.

De aislarse un BGN debe suspenderse la vancomicina/Linezolid.

IP: infusión prolongada. Tabla modificada de Deresinski et al. (20).

a. En infecciones cutáneas el Antibiótico 1 debe usarse de sospecharse MRSA, de lo contrario Cefazolina es una opción adecuada.

b. En infección asociada a catéter si sospecha de Gram negativos Antibiótico 1, si sospecha de Estafilococo Antibiótico 2.

Tabla 2

## Terapia antibiótica empírica sugerida para infecciones adquiridas en la comunidad sin disfunción orgánica

Infección	Antibiótico 1	Antibiótico 2
Neumonía	Ceftriazona 2g EV c/24h + azitromicina 500mg VO c/24h Levofloxacin 750mg EV c/24h	
Tracto urinario	Ertapenem 1g EV c/24h	
Intraabdominal	Piperacilina-tazobactam 4.5g EV c/8h IP Ertapenem 1g EV c/24h Aztreonam 2g EV c/8h + metronidazol 500mg EV c/8h	
Cutánea	Cefazolina 2g EV c/8h	Si sospecha de MRSA Vancomicina dosis de carga y luego 15-20mg/kg cada 12 horas,

Se describen dosis estándar que deben ser ajustadas según condición clínica de paciente. Tabla modificada de Deresinski et al (20). IP: infusión prolongada.

### Cambio de antibióticos y duración de tratamiento

Tras evidenciar mejoría del cuadro clínico o luego de la identificación del patógeno, es recomendable el cambio de terapia hacia un espectro más reducido e idealmente a la monoterapia. Es aceptable mantener terapia múltiple para infecciones polimicrobianas o cuando se busca sinergismo entre antibióticos<sup>(2)</sup>. No obstante, el beneficio del desescalamiento antibiótico sobre la mortalidad del paciente séptico no es uniforme en todos los estudios respectivos<sup>(2)</sup>.

La duración del tratamiento antibiótico debe guiarse por la evaluación constante de la condición del paciente y puede apoyarse además en las curvas de lactato y procalcitonina séricos<sup>(2,8)</sup>. Un régimen habitual suele durar entre 7 a 10 días, pero puede acortarse sin compromiso de mortalidad en especial cuando el foco infeccioso ha sido eliminado o cuando se documenta progresión rápida en los primeros días de terapia antibiótica<sup>(2,16)</sup>. Por el contrario, una evolución lenta obliga a prolongar la duración del tratamiento más allá de lo habitual. El aislamiento de *Staphylococcus aureus* exige tratamiento de por lo menos 14 días y hasta 6 semanas de encontrarse infección en prótesis, endocarditis o hemocultivos persistentemente positivos<sup>(2)</sup>.

### Nuevos antibióticos

Ante la emergencia de cepas bacterianas resistentes, nuevos antibióticos en desarrollo ofrecen alternativas

terapéuticas especialmente contra bacilos gram negativos multiresistentes. Entre los nuevos  $\beta$ -lactámicos ya disponibles en nuestro medio se cuenta recientemente con Ceftolozano/tazobactam, activo *in vitro* contra *P. aeruginosa* multiresistente (no activo contra productores de metalo-beta lactamasas), enterobacterias productoras de AmpC y algunas enterobacterias BLEE +. Ha sido evaluado en infección urinaria e infecciones intraabdominales complicadas (en combinación con metronidazol). Ceftazidima/avibactam no disponible en el Perú es otra combinación con un perfil de susceptibilidad similar al de Ceftolozano/tazobactam, con la diferencia de inhibir también carbapenemasas de la familia KPC. Este fármaco ha sido también estudiado en infecciones urinarias e infecciones intraabdominales (más metronidazol). La actividad contra enterobacterias productoras de BLEE + sería superior a Ceftolozano/tazobactam, especialmente en casos de *Klebsiella pneumoniae*<sup>(17)</sup>.

Finalmente, creemos importante mencionar que se ha aprobado en los Estados Unidos la combinación Meropenem/Vaborbactam (un nuevo inhibidor de beta-lactamasas)<sup>(16)</sup>. Este fármaco tiene actividad contra BLEE+, KPC y beta-lactamasas tipo Amp C. Vaborbactam, sin embargo no aumentaría la actividad de meropenem contra *Acinetibacter baumannii* o *Stenotrophomonas maltophilia*. Es posible que este agente junto a Imipenem/relebactam (aún en estudios para su aprobación), se conviertan en las drogas de elección para tratar Enterobacterias resistentes a carbapenemasas (CRE en inglés).

### Referencias bibliográficas

1. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L, Kelly P, Lakhi S et al. Effect of an Early Resuscitation Protocol on In-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;318(13):1233-1240.
2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M,

- et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377.
3. **Berger RE, Rivers E, Levy MM.** Management of Septic Shock. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2282-2285.
  4. **Plevin R, Callcut R.** Update in sepsis guidelines: what is really new? *Trauma Surg Acute Care Open* 2017;0:1-6.
  5. **Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, et al.** Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2017;317(3):290-300.
  6. **Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, et al.** Prognostic Accuracy of Sepsis-3 Criteria for In-Hospital Mortality Among Patients With Suspected Infection Presenting to the Emergency Department. *JAMA.* 2017;317(3):301-308.
  7. **Marik PE, Taeb AM.** SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis.* 2017;9(4):943-945.
  8. **Vincent JL, Bassetti M, François B, Karam G, Chastre J, et al.** Advances in antibiotic therapy in the critically ill. *Critical Care.* 2016;20:133
  9. **Tamariz J, Agapito J, Horna G, Tapia E, Vicente W, Silva M, et al.** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad aislados en tres hospitales de Lima-Perú. *Rev Med Hered [Internet].* 2010 Ene [citado 2018 Mar 07];21(1):4-10.
  10. **Yábar M, Curi-Pesantes B, Torres CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ.** Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev. peru. med. exp. salud pública [Internet].* 2017 Oct [citado 2018 Mar 07];34(4):660-665.
  11. **García C, Horna G, Linares E, Ramírez R, Tapia E, et al.** Antimicrobial Drug Resistance in Peru. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(3):520-521.
  12. **Kumar A, Pal Singh N.** Antimicrobial dosing in critically ill patients with sepsis-induced acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(2):99-108.
  13. **Lewis SJ, Mueller BA.** Antibiotic Dosing in Patients With Acute Kidney Injury: "Enough But Not Too Much". *J Intensive Care Med.* 2016;31(3):164-176.
  14. **Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME.** Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(1):108-120.
  15. **Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, et al.** Continuous versus Intermittent  $\beta$ -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):681-691.
  16. **Chotiprasitsakul D, Han JH, Cosgrove SE, Harris AD, Lautenbach E, Conley AT.** Comparing the Outcomes of Adults With Enterobacteriaceae Bacteremia Receiving Short-Course Versus Prolonged-Course Antibiotic Therapy in a Multicenter, Propensity Score-Matched Cohort. *Clin Infect Dis.* 2018;66(2):172-177.
  17. **Van Duin D, Bonomo RA.** Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam: Second-generation  $\beta$ -Lactam/ $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. *Clin Infect Dis* 2017; 63(2):234-241.
  18. **Zhanel GG, Lawrence CK, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S, et al.** Mipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem- $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations. *Drugs* 2018;78:65-98.
  19. **Estrada-Román A, Mendo-López R, Astocondor L, Zervos M, García C.** Colonización por enterococo resistente a vancomicina en pacientes internados en un hospital de Lima, Perú. *Rev. peru. med. exp. salud pública [Internet].* 2017 Oct [citado 2018 Mar 07];34(4):666-671.
  20. **Deresinski S, Montoya J, Mui E.** Severe Sepsis and Septic Shock Antibiotic Guide. Stanford Antimicrobial and Sustainability Program. 2017 May. Disponible en: URL [http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook/\\_jcr\\_content/main/panel\\_builder\\_1454513702/panel\\_0/download\\_1586531681/file.res/Sepsis%20ABX%202017-05-25.pdf](http://med.stanford.edu/bugsanddrugs/guidebook/_jcr_content/main/panel_builder_1454513702/panel_0/download_1586531681/file.res/Sepsis%20ABX%202017-05-25.pdf)