

REVISTA ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA

ÓRGANO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA

Volumen 36
Suplemento 1
Año 2019



ISSN 2591-3387

ACTUALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA

ACTUALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN INTRAHOSPITALARIA DEL TRACTO URINARIO

*Alberto Cremona, Analía de Cristóforo, Carina Balasini, Cecilia Domínguez,
Cecilia Pereyra, Eduardo Serra, Eleonora Cunto, Juan Videla, María Montserrat Lloria,
Miriam Blanco, Pablo Saúl, Paula Juárez, Viviana Chediack, Ana L. González,
Mónica Lares, Victoria Sánchez, Soledad Areso, Wanda Cornistein, Javier Farina*

Sumario

ACTUALIZACIÓN EN NEUMONÍA ASOCIADA A LA VENTILACIÓN MECÁNICA

*Ana L. González, Mónica Lares, Alberto Cremona, Analía de Cristóforo, Carina Balasini,
Cecilia Domínguez, Cecilia Pereyra, Eduardo Serra, Eleonora Cunto, Juan Videla,
María Montserrat Lloria, Miriam Blanco, Pablo Saúl, Paula Juárez, Viviana Chediack,
Victoria Sánchez, Soledad Areso, Wanda Cornistein, Javier Farina*

revista@sati.org.ar

www.sati.org.ar

Sociedad Argentina de
Terapia Intensiva

Personería Jurídica N° 2481

Cnel. Niceto Vega 4615/17
C.P. 1414 Buenos Aires, Argentina
Tel./Fax: (54-11) 4778-0571/0581

REVISTA ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA

ÓRGANO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE TERAPIA INTENSIVA

Volumen 36
Suplemento 1
Año 2019



ISSN 2591-3387

EDITOR

Fernando Ríos

EDITORES ASOCIADOS

Ladislao Diaz Ballve

Judith Sagardia

ASESORA EDITORIAL

Analía Fernández Parolín

CONSULTORES INTERNACIONALES

Andrés Esteban (España)

Francisco Javier Ruza Tarrio (España)

Augusto Sola (USA)

CORRECCIÓN

Marisa López

DIAGRAMACIÓN

Ángel Fernández

COMITÉ EDITORIAL

Cecilia Pereyra

María Laura Cabana

Héctor Canales

Mónica Capalbo

Eduardo Capparelli

Gustavo Sciolla

Guillermo Chiappero

María José Dibo

Daniel Duarte

Elisa Estenssoro

Rafael Fraire

Antonio Galleio

Cayetano Galletti

Patricia Guimaraens

Vanina Kanoore Edul

Francisco Klein

María del Carmen La Valle

Damián Lerman

Ezequiel Monteverde

Gladys Palacio

Miriam Pereyro

Luis Perretta

Rossana Poterala

Gustavo Plotnikow

Alejandro Risso Vázquez

Sonia Beatriz Rodas

Nicolás Roux

Juan San Emeterio

Eduardo San Román

Sergio Sandes

Mariano Setten

Alejandro Siaba Serrate

Jorge Tavosnanska

Jorge Ubaldini

Daniela Vásquez



AUTORIDADES DE COMITÉS Y COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SATI

COMITÉS

ACLS

José Alberto Lozano

Asunto Laboral

Ignacio Previgliano

Bioética

Alejandra Juliarena

Certificación y Revalidación

Eduardo Capparelli

CODEACOM

Cayetano Galletti

Ecografía en el Paciente Crítico

Francisco Tamagnone

Editorial

Fernando Ríos

Emergencias y Respuesta Rápida

Luis Computaro

Enfermería en Cuidados

Críticos - ECC

Mónica Dailoff

FCCS

Pascual Valdez

Gestión Control de Calidad y

Escores

Sebastián Cosenza

Infectología Crítica

Wanda Cornistein

Investigación Clínica

Eduardo San Román

Nefrología Crítica

Roberto Giannoni

Neonatología Crítica

Jorge Tavosnanska

Neumonología Crítica

Martín Lugaro

Neurointensivismo

Marcelo Costilla

Obstetricia Crítica

Miriam Moseinco

Oncología Crítica

Sahar Tal Benzecry

PALS

Gustavo Sciolla

Patología Crítica Cardiovascular

Luis Alberto Flores

Patología Digestiva en Pacientes

Críticos

Fernando Lipovestky

Pediátrico de Neumonología

Crítica

Virginia Altuna

PFCCS

Claudia Meregalli

SAD

Daniela Olmos Kutscheruer

Seguimiento y Rehabilitación

Marina Busico

Shock y Sepsis

Juan Carlos Pendino

Shock Pediátrico

Gustavo González

Soporte Nutricional y

Metabolismo

Sebastián Chapela

Soporte Vital Extracorpóreo

Fernando Pálizas (h)

Trasplantes

Francisco Klein

Trauma

María Gabriela Vidal

Vía Aérea

Gerardo Filippa

COMISIÓN DIRECTIVA (2017-2019)

Presidente

José Luis Golubicki

Vicepresidente

Rosa Reina

Secretario

Juan Pablo Rossini

Prosecretario

Cecilia Inés Loudet

Tesorero

Claudia Elisabet Keeskes

Protesorero

Gustavo Adrián Plotnikow

Director de Publicaciones

Analía Fernández

Director de Departamento Docencia

Adelina Badolatti

Vocales Titulares

Alejandro M. Risso Vazquez

Ramón Montenegro

Jorge Eduardo Leiva

María Fernanda Farina

Tomás Federico Diez

Marcelo Fabio Morales

Jorge Marcelo Prochasko

Andrés L. N. Martinuzzi

Vocales Suplentes

Paolo Nahuel Rubatto Birri

Natalia S. Fernández

Daniela E. Olmos Kutscherauer

Eliana S. Torres Andrés

Juan Carlos Pendino

Pablo Silvio Lazarte

Viviana Soledad Nicolás

Elsa Beatriz Pérez

Revisores de Cuentas Titulares

Gustavo G. Domeniconi

María Gabriela Vidal

Walter Videtta

Revisores de Cuentas Suplentes

Alejandro J. Siaba Serrate

María Natalia Llanos

Hernán Fabio Cervantes

Actualización de la infección intrahospitalaria del tracto urinario

ALBERTO CREMONA, ANALÍA DE CRISTÓFANO, CARINA BALASINI, CECILIA DOMÍNGUEZ, CECILIA PEREYRA, EDUARDO SERRA, ELEONORA CUNTO, JUAN VIDELA, MARÍA MONTSERRAT LLORIA, MIRIAM BLANCO, PABLO SAÚL, PAULA JUÁREZ, VIVIANA CHEDIACK, ANA L. GONZÁLEZ, MÓNICA LARES, VICTORIA SÁNCHEZ, SOLEDAD ARESO, WANDA CORNISTEIN, JAVIER FARINA

Comité de Infectología Crítica, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

Correspondencia:

Dr. Alberto Cremona

acremona63@yahoo.com.ar

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Infección urinaria
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención

Key words

- Urinary tract infection
- Diagnosis
- Treatment
- Prevention

Resumen

Las infecciones intrahospitalarias del tracto urinario representan la cuarta causa más frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud en los EE.UU. Casi todos los casos están asociados a la instrumentación de la vía urinaria. En nuestro país, en el informe 2017 del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA), la infección del tracto urinario asociada a sonda vesical representó la tercera causa más frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud luego de la neumonía y de la infección primaria de la sangre.

Representantes de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva acordaron la elaboración de recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección del tracto urinario asociada a sonda vesical. En esta recomendación, se pretende ofrecer herramientas básicas de optimización del diagnóstico sobre la base de criterios clínicos y microbiológicos, orientación en los esquemas antibióticos empíricos y dirigidos, y promover las medidas eficaces para reducir el riesgo de esta infección.

Abstract

Nosocomial urinary tract infections represent the fourth most frequent cause of infections associated with health care in the United States. Almost all cases are associated with instrumentation of the urinary tract. In our country, in the 2017 report of the National Program for the Surveillance of Hospital Infections of Argentina (VIHDA), urinary tract infection associated with bladder catheterization represented the third most frequent cause of infections associated with health care after pneumonia and primary infection of the blood.

Representatives of the Sociedad Argentina de Terapia Intensiva issued the present recommendations on diagnosis, treatment, and prevention of catheter-associated urinary tract infection. These recommendations aim to offer basic strategies to optimize the diagnosis based on clinical and microbiological criteria, provide guidance in empirical and targeted antibiotic schemes, and promote effective measures to reduce the risk of this infection.

Introducción

Las infecciones intrahospitalarias del tracto urinario representan la cuarta causa más frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud en los EE.UU.¹ Casi todos los casos están asociados a la instrumentación de la vía urinaria, y la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) es el sitio de mayor incidencia. En nuestro país, en el informe 2017 del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA), la infección del tracto urinario (ITU) asociada a sonda vesical (SV) representó la tercera causa más frecuente de infecciones asociadas al cuidado de la salud, detrás de la neumonía y de la infección primaria de la sangre, con una prevalencia del 12,24% y una tasa de 4,20 episodios por 1000 días de SV.

Los microorganismos aislados con más frecuencia fueron *Escherichia coli* (21,43%), *Klebsiella pneumoniae* (19,05%), *Pseudomonas aeruginosa* (19,05%), *Candida* spp. (7,14%) y *Proteus mirabilis* (7%).²

El diagnóstico de ITU-SV es difícil, porque los síntomas, muchas veces, son inespecíficos y se la diagnostica sobre la base de un cultivo de orina positivo. Esto determina una sobreestimación de estas infecciones y el consecuente aumento del uso de agentes antimicrobianos.³ Por estos motivos, representantes del Comité de Infectología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva elaboraron estas recomendaciones con el fin de optimizar el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las ITU-SV. Estas recomendaciones excluyen a los pacientes neutropénicos, ya que el manejo difiere del del paciente internado en una UCI.

Métodos

Estas recomendaciones son el resultado del trabajo realizado por los miembros del Comité de Infectología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva sobre las infecciones en la UCI. Han sido diseñadas para asistir al personal de la salud en el manejo de las ITU-SV y están estructuradas de la siguiente manera:

1. Definiciones
2. Patogenia y epidemiología
3. Microbiología
4. Diagnóstico
5. Tratamiento
6. Prevención
7. Nuevos antibióticos
8. Bibliografía

1. Definiciones

En la ITU-SV, se debe diferenciar:^{1,3-5}

- a. **Bacteriuria asintomática asociada a SV.** Este cuadro refiere a todo paciente con SV colocada ≥ 48 horas, urocultivos positivos para ≤ 2

microorganismo con recuento $\geq 10^5$ ufc/ml, y sin signos o síntomas de infección. Por lo general, no requiere tratamiento antibiótico, excepto en grupos con alto riesgo de complicaciones, como embarazadas, trasplantados y neutropénicos.

- b. **ITU-SV.** Presenta los mismos criterios de la bacteriuria asintomática asociada a SV, pero con signos y síntomas de infección urinaria. Estos suelen ser fiebre, molestias en el hipogastrio, alteraciones del sensorio, hematuria aguda y disautonomía en pacientes parapléjicos. Este criterio también incluye pacientes con una SV colocada >48 horas y síntomas clásicos de ITU (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical) después de extraer la SV.
- c. **ITU-SV bacteriémica.** Presencia del mismo microorganismo en sangre y en el urocultivo. Muestras tomadas en el mismo día.

2. Patogenia y epidemiología^{4,7}

En el paciente con SV, los microorganismos pueden ingresar en el tracto urinario por tres vías: durante la inserción de la SV, por vía endoluminal o la vía exoluminal de la SV. La SV, además de facilitar la entrada en el tracto urinario de los microorganismos procedentes de la piel, el recto y la región periuretral del propio paciente o de la bolsa colectora de la orina, impide el vaciado completo de la vejiga, lo que favorece la colonización y la infección del tracto urinario. La flora endógena gastrointestinal, genitourinaria y perineal del paciente es el origen microbiológico de las ITU-SV, mientras que las manos del personal que manipula el dispositivo es el origen microbiológico exógeno más frecuente.⁴ En la ITU intrahospitalaria, el sondaje vesical y su permanencia constituyen el factor predisponente más importante para la colonización y la infección, ya que perturba los mecanismos defensivos del huésped y facilita el acceso de los microorganismos patógenos al tracto urinario. El 80-90% infecciones urinarias intrahospitalarias son ITU-SV; el resto está relacionado a manipulaciones quirúrgicas del tracto urinario (cirugía) u otros dispositivos urológicos.

La bacteriuria aumenta proporcionalmente al tiempo del sondaje. Con un sistema de drenaje cerrado, la incidencia de bacteriuria aumentará 3-7% por día y alcanzará el 100% a los 30 días. Si se utiliza un sistema abierto, el 100% tendrá bacteriuria a las 72 horas. (En la actualidad, este sistema está desaconsejado).

El 10-30% de los pacientes con SV y bacteriuria tienen manifestaciones clínicas y el 1-4% de los pacientes con bacteriuria presenta bacteriemia. Las bacteriemias de origen urinario representan hasta el 15% de todas las bacteriemias hospitalarias por bacilos gramnegativos, debido a la elevada prevalencia del uso de estos dispositivos.^{4,5}

La tasa de mortalidad por bacteriemia secundaria a ITU-SV es de aproximadamente el 13% y corresponde a <1% de las muertes hospitalarias.⁷

En el estudio EPIC II, se incluyó a 13.796 pacientes internados en 1265 UCI de 75 países y la infección urinaria representó el 14,3% de las infecciones. La tasa de las ITU-SV varió según la característica de las UCI: de 3,1 infecciones por 1000 días de SV en unidades médico-quirúrgicas a 7,7 infecciones por 1000 días de SV en unidades de quemados.⁸

Debido al amplio uso de las SV en el sistema de salud y a las potenciales consecuencias negativas para el paciente, infecciosas y no infecciosas, como así también a los costos agregados al sistema sanitario, se debe evitar su uso sin una indicación precisa y, en caso de ser necesario, se deben tomar las medidas preventivas para la seguridad del paciente minimizando los riesgos.^{3,4}

3. Microbiología

Los microorganismos que, con más frecuencia, causan ITU-SV son las enterobacterias (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.) y los bacilos gramnegativos no fermentadores, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Entre los cocos grampositivos son frecuentes las especies de *Enterococcus* y, entre los hongos, las especies de *Candida*.^{1,2,5}

Una consideración especial merece la infección micótica del tracto urinario por especies del género *Candida*. Estas levaduras habitan en el tracto gastrointestinal, el genitourinario y la piel. Se pueden aislar especies de *Candida* en este tipo de infección.^{6,7} *C. albicans* en un 50-70% de los casos, mientras que *Candida* no *albicans* en el 30-50%; de estas últimas, las especies más frecuentes son: *C. glabrata* (10-35%), *C. tropicalis* (10-35%) y *C. parapsilosis* (1-7%).^{9,10}

La candiduria *per se* puede deberse a contaminación de la muestra, colonización vesical (colonización de SV) e infección del tracto urinario bajo (cistitis) o alto (pielonefritis), por lo que se requiere la evaluación clínica de cada paciente para su interpretación. En áreas críticas, se reporta *Candida* spp. hasta en el 28% de los pacientes con SV de corta permanencia.⁶ Tener en cuenta que el riesgo de que una candiduria evolucione a candidemia es bajo si no hay obstrucción o instrumentación del tracto urinario.^{4,9}

4. Diagnóstico

El diagnóstico y la decisión de tratar las ITU-SV se basan en criterios clínicos, microbiológicos y en la evaluación de otros focos infecciosos, considerando el contexto del paciente para evitar la sobreinterpretación diagnóstica.

La "bacteriuria" y la "leucocituria" son cuadros frecuentes en el paciente con SV. La bacteriuria

≥10³ ufc/ml y ≤2 microorganismos (hasta un 15% de las bacteriurias son polimicrobianas) apoya el diagnóstico de ITU-SV. La ausencia de respuesta inflamatoria en orina (leucocituria) hace menos probable la ITU, con excepción de los pacientes neutropénicos. Pero hay que tener en cuenta que la respuesta inflamatoria puede estar generada por la sola presencia de la SV.

La hematuria no es indicativa de ITU, es un cuadro frecuente en pacientes con SV. Tampoco son indicativas de infección las características macroscópicas de la orina, el color y su olor.^{4,6}

Los **biomarcadores**, como la proteína C reactiva y la procalcitonina, tienen limitaciones para el diagnóstico y el seguimiento de las ITU-SV, y son todavía una herramienta en estudio para este tipo de infecciones.⁵

Toma de muestra de urocultivo (Técnica):^{4,6}

se debe obtener la muestra para urocultivo antes de administrar el antibiótico. La muestra se obtiene por punción de la SV, con pinzamiento previo durante 15 min, se debe realizar a 10 cm de su inserción en el meato urinario. La SV se debe desinfectar con alcohol al 70% o yodopovidona. La muestra se obtiene por punción, con jeringa y aguja estériles. La orina se debe colocar en un frasco estéril con boca ancha y tapa a rosca. Si no se procesa de inmediato, dentro de los 30-120 min, se debe conservar a 4°-8°C hasta su procesamiento, dentro de las 24 horas. En pacientes con SV colocada por ≥48 horas, se debe realizar el recambio previo a la toma de muestra de orina para descartar la colonización de la SV. No se recomiendan el cultivo de orina de la bolsa colectora, ni el cultivo de la punta de la SV.

Se define como urocultivo con flora polimicrobiana a la presencia de >2 especies de microorganismos en el cultivo de una muestra correctamente realizada. Estas muestras deben desestimarse y, si se sospecha ITU-SV, se deberá tomar una nueva muestra de orina.

Para el diagnóstico de ITU-SV de origen micótico se debe considerar:^{9,10}

- a. **Colonización o contaminación de la SV:** si la candiduria desaparece tras la extracción de la SV, se interpretará como colonización o contaminación de la SV.
- b. **Candiduria que persiste tras la extracción de la SV:** puede interpretarse como colonización del tracto urinario o infección; el cultivo de orina no permite diferenciar entre ambas. La piuria no es relevante en pacientes con SV. Se deberá evaluar según la presentación clínica, los factores de riesgo, otros estudios, mediante puntajes predictivos de candidiasis sistémica o biomarcadores (Tabla 1).
- c. **Infección de origen micótico:** muestras con recuentos de colonias 10⁴-10⁵ ufc/ml asociados

TABLA 1
Conducta ante candiduria^{7,10,26}

Asintomático:

- Repetir el urocultivo: (con recambio de la sonda vesical, si no se realizó)
 - a. Negativo: se interpreta como contaminación o colonización de la sonda vesical
 - b. Positivo: persistencia de *Candida* spp. en el urocultivo. Se interpreta como sitio de colonización. Corregir los factores predisponentes (suspender antibióticos y extraer la sonda vesical)
Se debe considerar el tratamiento en situaciones especiales (véase el texto)

Con síntomas urinarios bajos (sin síntomas sistémicos):

- Urocultivo con aislamiento de *Candida* spp. como único microorganismo. Ecografía renal para descartar obstrucción o complicación (considerar consulta con urología). Considerar modificar factores de riesgo para candiduria y evaluar el inicio del tratamiento antimicótico (véase el texto)

Con síntomas urinarios altos o sistémicos:

- Se sugiere la toma de otras muestras microbiológicas, según el cuadro clínico (hemocultivos, fondo de ojo, etc.). Evaluación de formas sistémicas
- Sistemas de puntajes para evaluar riesgo de candidiasis sistémica³¹
- Presencia de otros sitios de colonización (tubo digestivo, genital, respiratorio, etc.)
- Considerar el tratamiento para candidiasis sistémica si hay sepsis o shock séptico

a respuesta inflamatoria y cuadro clínico: se debe considerar como infección y determinará la conducta terapéutica. Debido a la alta tasa de colonización de la SV, se recomienda la toma de la muestra urinaria con recambio de la SV en pacientes con sospecha de ITU-SV.

- d. **Candiduria en un paciente inestable (crítico):** la presencia de candiduria en pacientes con sospecha de sepsis o shock séptico (disfunciones orgánicas e inestabilidad hemodinámica) debe hacer considerar la posibilidad de formas invasivas sistémicas y se deben realizar estudios complementarios para su evaluación (fondo de ojo, hemocultivos, etc.) y considerar fuertemente el tratamiento antimicótico sistémico hasta contar con más información.

Los **estudios por imágenes**⁴⁻⁶ (ecografía renal o tomografía axial computarizada) se solicitarán si se sospechan complicaciones infecciosas renales e intrabdominales o ante la duda diagnóstica: absceso renal, obstrucción, etc.

5. Tratamiento

El tratamiento empírico inicial se decidirá según la interpretación clínica del caso y de la gravedad de su presentación.¹¹ El tratamiento definitivo o dirigido se debe indicar según los resultados del aislamiento microbiológico (género y especie) y de las pruebas de sensibilidad, las complicaciones, las infecciosas asociadas y las comorbilidades del paciente, teniendo en cuenta la toxicidad, la biodisponibilidad de las drogas y las reacciones alérgicas. Como recomendación general, se sugiere no tratar bacteriurias asintomáticas asociadas a SV, con las excepciones antes descritas, ya que el 100% de los pacientes con sondaje prolongado tiene bacteriuria. El uso de antibiótico promueve el desarrollo de resistencia bacteriana, hoy un problema local

y mundial, además de episodios adversos, alergias medicamentosas e infecciones por *Clostridium difficile*.

No se justifica administrar tratamiento empírico inicial ante la sola presencia de bacteriuria, piuria y de cambios macroscópicos en la orina, como color u olor.⁶

Tratamiento de ITU-SV por bacilos gramnegativos (Tabla 2)

Se deben tener en cuenta los gérmenes prevalentes con los patrones de resistencia de la UCI y las prevalencias regionales reportadas. En países de América Latina, se debe tener presente la baja susceptibilidad a *E. coli* a ampicilina-sulbactam y trimetoprima-sulfametoxazol y su creciente resistencia a quinolonas, como así también el aumento de casos de *K. pneumoniae* productoras de betalactamasa de espectro extendido y de carbapenemasas.¹² Asimismo, las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido desarrollan resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, monobactámicos y aminoglucósidos, y *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa tipo KPC es resistente a todos los betalactámicos.

De acuerdo con autores internacionales,^{13,14} el Estudio Nacional de Prevalencia de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud 2015 recomienda:²

- Tratamiento empírico inicial en pacientes con sospecha de ITU-SV: un betalactámico con inhibidor de betalactamasa, como piperacilina-tazobactam. Este esquema disminuiría la presión selectiva para carbapenémicos y sería una elección razonable si se certifica la sensibilidad en el laboratorio. Otras opciones, como cefalosporinas, quinolonas y amikacina, dependerán de la epidemiología local y la prevalencia de resistencia de cada UCI.

TABLA 2
Infección del tracto urinario asociada a sonda vesical. Tratamiento²⁵

Droga	Dosis endovenosa	Comentarios
Ampicilina	1-2 g c/6 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo Vía oral: amoxicilina de 500 a 1 g c/8 h
Ampicilina-Sulbactam	1,5-3 g c/6 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo Vía oral: amoxicilina-clavulánico 875/125 mg c/8 h
Piperacilina-Tazobactam	4,5 g c/6-8 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo Cobertura de <i>P. aeruginosa</i> , enterobacterias no productoras de BLEE. <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>S. aureus</i> sensible a metilicina
Cefazolina	1-2 g c/8 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Alergia cruzada con otros betalactámicos (penicilinas, otras cefalosporinas, carbapenémicos, aztreonam), extremadamente baja. No tiene interacciones significativas con otros fármacos
Ceftriaxona	1-2 g c/24 h	Buena concentración en orina (30-65% de excreción renal). <u>No requiere ajuste renal</u> . Categoría B en el embarazo Alternativa oral: cefixima 400 mg/día
Cefotaxima	1-2 g c/8 h	Igual a Ceftriaxona
Ceftazidima	1-2 g c/8 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Activa contra <i>P. aeruginosa</i> y enterobacterias. Inactiva para BLEE ni carbapenemasas. No tiene actividad contra <i>Enterococcus</i> spp. y <i>Acinetobacter</i> spp.
Cefepima	1-2 g c/8 h o 2 g c/12 h	Igual a Ceftazidima. Activa contra <i>S. saprophyticus</i> Microorganismos con CIM 4-8 µg/ml, se requieren dosis de 2 g c/12 h
Ceftolozano-Tazobactam	1,5 g c/8 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Activo contra enterobacterias productoras de BLEE y <i>P. aeruginosa</i> multiresistente. No tiene actividad contra carbapenemasas
Ceftazidima-Avibactam	2,5 g c/8 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Activa contra enterobacterias productoras de BLEE y contra serinocarbapenemasas (KPC y OXA). Inactiva contra metalocarbapenemasas
Imipenem-Cilastatina	De 500 mg a 1 g c/6 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría C en el embarazo. Activo contra enteropatógenos productores de BLEE, y contra <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. Efectos adversos: convulsiones. Bajo riesgo de infección por <i>C. difficile</i> . 0-11% de alergia cruzada con penicilina
Meropenem	500 mg c/6 h 1 g c/8 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Activo contra enteropatógenos productores de BLEE. Activo contra <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. Bajo riesgo de infección por <i>C. difficile</i>
Ertapenem	1 g c/24 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Activo contra enteropatógenos productores de BLEE. Inactivo contra <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. Bajo riesgo de infección por <i>C. difficile</i> . (Ideal para el manejo ambulatorio con 1 dosis/día por vía intramuscular)
Aztreonam	1-2 g c/6-8 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría B en el embarazo. Cobertura de enterobacterias no productoras de BLEE. <i>P. aeruginosa</i> . Estable con la presencia de metalobetalactamasas (carbapenemasas). Inactivo contra cocos grampositivos y anaerobios. <u>Alergia cruzada con otros betalactámicos, rara</u>
Gentamicina	5-7 mg/kg/24 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Nefrotóxico, ototóxico (toxicidad vestibulococlear). Categoría D en el embarazo. Bajo riesgo de infección por <i>C. difficile</i>

TABLA 2 (continuación)
Infección del tracto urinario asociada a sonda vesical. Tratamiento²⁵

Droga	Dosis endovenosa	Comentarios
Amikacina	15-20 mg/kg/24 h	Buena concentración en orina. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría D en el embarazo. Dosis de carga: 25-30 mg/kg (independiente de la función renal). Activa contra enteropatógenos productores de BLEE y carbapenemasas. Activa <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. Se recomienda monitoreo de las concentraciones valle. Efectos adversos: nefrotoxicidad
Ciprofloxacina	400 mg c/8-12 h	Buena concentración en orina. Buena absorción oral. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría C en el embarazo. Dosis oral: 500 mg c/12 h
Levofloxacina	500-750 mg c/24 h	Buena concentración en orina. Buena absorción oral. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Categoría C en el embarazo
Polimixina E (Colistina Metasulfonato)	2,5-5 mg/kg/24 h, c/12 h	Buena concentración en orina. Se prefiere polimixina E (colistina) sobre polimixina B para la infección del tracto urinario. Requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. En infecciones severas, se recomiendan dosis de carga y luego dosis de mantenimiento para lograr niveles terapéuticos efectivos tempranamente. Activa contra enterobacterias productoras de BLEE, carbapenemasas, <i>P. aeruginosa</i> y <i>Acinetobacter</i> spp. <u>Microorganismos con resistencia natural: <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp., <i>S. marcescens</i> y <i>M. morgani</i>, <i>Enterococcus</i> spp. y <i>S. saprophyticus</i></u>
Polimixina B	15.000-25.000 UI 24 h, c/12 h	Baja concentración en orina. No requiere ajuste renal. No requiere ajuste hepático. Bajo riesgo de infección por <i>C. difficile</i> . Ventana terapéutica pequeña. Nefrotóxico, neurotóxico, bloqueo neuromuscular. Dosis basada en peso corporal ideal. Categoría C en el embarazo

BLEE = betalactamasa de espectro extendido, UI = unidades internacionales.

- Tratamiento empírico inicial en pacientes con factores de riesgo para microorganismos productores de betalactamasa de espectro extendido:^{15,16} piperacilina-tazobactam también constituye una alternativa en estos casos y en pacientes con ITU-SV estables, sin disfunción orgánica.^{11,17-19} Con signos de sepsis o shock séptico:¹¹ considerar el empleo de un antibiótico carbapenémico (betalactámicos dotados de un mayor espectro, actividad y resistencia a las betalactamasas).
- En caso de alergia a las penicilinas, se recomienda amikacina sola o combinada con fosfomicina disódica, reservando también esta última para casos de resistencia documentada a otras drogas.
- Tratamiento empírico inicial para casos de ITU-SV con compromiso sistémico grave, aplicando las definiciones de sepsis del tercer consenso internacional,¹¹ relacionados con enterobacterias y sospecha *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa: se recomienda un esquema combinado con carbapenemes cuando la concentración inhibitoria mínima es <16 µg/ml (meropenem) administrados en infusión prolongada en 3-4 horas y a dosis máximas.¹⁴ Ej. carbapenem más colistina o fosfomicina o amikacina como terapia combinada. El tratamiento

para ITU-SV por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa sin compromiso sistémico: puede ser con monoterapia según epidemiología (colistina, amikacina).

Recientemente se han aprobado dos drogas para su uso en la ITU complicada. Ceftolozano-tazobactam que presenta cobertura para bacilos gramnegativos productores de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y alta sensibilidad frente a *Pseudomonas aeruginosa*²⁰ y ceftazidimavibactam, una droga que incorpora un inhibidor no betalactámico activo frente a bacilos gramnegativos multirresistentes principalmente BLEE y KPC.²¹

Tratamiento de la ITU-SV por cocos grampositivos (Tabla 2)

Las infecciones urinarias por cocos grampositivos en pacientes con SV hospitalizados son poco frecuentes (<20%): por *Enterococcus* spp. en el 12,5% y *Staphylococcus* spp. con menor incidencia^{5,7,22} En relación con el aislamiento de enterococos en pacientes críticos predomina la especie *E. faecalis* sobre *E. faecium* (14% vs. 4%). Según datos de 2014 notificados por la red Whonet de la Argentina, la resistencia de *E. faecalis* a ampicilina es poco frecuente (aprox. 2,5%); a gentamicina y a estreptomycinina, en antibiograma con discos de alta carga, es del 20,7% y 14%, respectivamente, y a

vancomicina del 9%. En cambio, si consideramos a *E. faecium*, la frecuencia de resistencia a ampicilina es del 84%; a vancomicina, del 60,7%; a teicoplanina, del 51,4%; a estreptomina y gentamicina, en discos de alta carga, del 36,3% y 12,6%, respectivamente.²³

Si la tinción de Gram muestra microorganismos positivos y no se sospecha infección por *S. aureus* resistente a meticilina, ampicilina puede ser una buena opción terapéutica, ya que cubre a enterococos sensibles.

Ante la sospecha de infección por *S. aureus* resistente a meticilina y en pacientes alérgicos a los betalactámicos, se recomienda iniciar tratamiento con glucopéptidos, como vancomicina, que además tiene cobertura para *E. faecalis* resistente a ampicilina.

Para tratar infecciones por enterococos resistentes a vancomicina se incluyen quinupristina/dalfopristina (no disponible en la Argentina), linezolid y daptomicina, que además tienen cobertura para cepas de *S. aureus* resistente a meticilina.^{24,25}

La tigeciclina no está indicada para tratar las infecciones del tracto urinario por su baja concentración en orina.

ITU-SV de origen micótico (Tabla 3)

Consideraciones sobre el tratamiento de ITU de origen micótico:^{9,10,26}

- Las candidurias asintomáticas no se tratan, excepto para profilaxis previa a maniobras urológicas, en pacientes neutropénicos, neonatos con bajo peso al nacer (<1500 g), pacientes con trasplante renal o inmunosuprimidos graves.
- En los pacientes con SV, la erradicación de la candiduria es difícil mientras la SV permanezca colocada y, en muchas oportunidades, con la extracción de la SV, se puede erradicar la infección sin administrar antimicóticos.
- Es importante tener en cuenta la presencia de obstrucción de la vía urinaria; en estos casos, la administración de antimicóticos exclusivamente no será eficaz.
- El tratamiento empírico debe estar dirigido a las especies aisladas más frecuentes. Las especies

C. albicans, *C. parapsilosis*, y *C. tropicalis*, por lo general, son sensibles a fluconazol. En cambio, para otras especies, como *C. glabrata* y *C. krusei*, la terapia con azoles no está recomendada debido al aumento de las tasas de resistencia o resistencia intrínseca, respectivamente.

- Se recomienda solicitar pruebas de sensibilidad, si están disponibles, por la posibilidad de cepas resistentes o de especies inusuales (ej. *Candida auris*).
- En el paciente con insuficiencia renal severa o diálisis, hay que considerar dosis de fluconazol superiores, ya que el compromiso de la tasa de filtración glomerular en estos casos afecta disminuyendo la concentración en orina del fármaco.

El tratamiento de elección es con fluconazol. Este fármaco es hidrofílico y se excreta en orina alcanzando niveles óptimos para el tratamiento de la ITU-SV. Como ya se mencionó, en situaciones de afectación severa de la tasa de filtración glomerular o en pacientes con diálisis, la dosis debe ajustarse, ya que la droga no alcanza concentraciones en orina necesarias. Otros azoles no son útiles para este tipo de infecciones, porque sus concentraciones en orina son bajas (itraconazol <1%, voriconazol <5%, posaconazol <1%).²⁶

Otros agentes antimicóticos y tratamiento para la ITU-SV^{9,10,26,27}

- **Anfotericina desoxicolato:** se considera este tratamiento ante infecciones resistentes o el fracaso terapéutico con el agente de primera línea (fluconazol). La mayoría de las especies son sensibles a esta droga, pese a algunos reportes de casos de resistencias, es un evento raro y se observa, en mayor medida, con las especies de *Candida* no *albicans*. Tener en cuenta los episodios adversos asociados con la administración, reacciones de hipersensibilidad, nefrotoxicidad y trastornos electrolíticos.
- **Anfotericina liposomal:** no se recomienda, porque no alcanza concentraciones adecuadas en la orina.
- **Equinocandinas** (caspofungina, anidulafungina y micafungina): no tienen excreción renal,

TABLA 3
Tratamiento de infecciones del tracto urinario por *Candida* spp.^{9,10,26,27}

Indicación	Primera línea	Alternativa
Cistitis	Fluconazol (3 mg/kg/día) 200 mg/día, 14 días (400 mg inicial)	Anfotericina B 0,3-0,6 mg/kg/día, 1-7 días En casos de resistencia a fluconazol Alternativa: Anfotericina B 50-200 µg/ml (irrigación vesical continua o intermitente) 1-7 días
Pielonefritis	Fluconazol (3-6 mg/kg) por vía endovenosa 200-400 mg/día 14 días	Anfotericina B 0,5-0,7 mg/kg/día, 14 días

por lo que no son una buena opción en estas infecciones. En situaciones clínicas con inestabilidad hemodinámica¹¹ y sospecha de candidemia, pueden ser una opción en los pacientes con exposición previa a azoles.

- **Anfotericina desoxicolato en irrigación vesical:**^{27,28} tratamiento controvertido, descrito desde la década de 1960. En un estudio retrospectivo que analizó 89 tratamientos con irrigación intravesical y con fluconazol sistémico/oral, se comunicó una mejoría del aclaramiento de la candiduria en el grupo de irrigación intravesical. Se destaca que el 58% de los pacientes tratados con irrigación intravesical ya habían recibido fluconazol y el 31% recibió tratamiento con equinocandinas ante la sospecha de candidiasis sistémica.^{27,28}

Forma de administración: anfotericina desoxicolato 50 mg diluido en 1 litro de agua estéril (dosis final 50 µg/ml). Colocación de SV de triple lumen para infundir la solución en forma continua. Duración del tratamiento: de 5 a 7 días.

Posibles indicaciones: fracaso del tratamiento previo con fluconazol, los pacientes con insuficiencia renal podría beneficiarse con esta terapéutica ante el tratamiento sistémico. ITU-SV con especies resistentes a fluconazol y pacientes con candiduria y factores de riesgo para diseminación (oliguria, obstrucción urinaria, cistotomía). Por ser un tratamiento local, no está recomendado para las formas sistémicas.

La **duración del tratamiento** de la ITU-SV es controvertida, se sugiere completar de 7 a 14 días de tratamiento efectivo. Si el microorganismo aislado en el urocultivo tiene alternativas orales, se puede

completar el tratamiento por vía oral, siempre que el paciente presente las condiciones para la vía oral, mejoría clínica, estabilidad hemodinámica, no tenga fiebre, etc. No está indicado el urocultivo de control, salvo que persistan los síntomas, o eventualmente antes de la instrumentación de la vía urinaria.^{4,7,18}

6. Prevención de la ITU-SV

Las medidas para el control y la prevención de las infecciones asociadas al cuidado de la salud son un componente crítico en la seguridad de los pacientes que ingresan en el hospital y, en especial, de los pacientes que ingresan en la UCI.^{5,6,29,30}

En un programa de prevención y control de infecciones hospitalarias, debe estar considerada la prevención de las ITU-SV para su vigilancia, involucrando a todo el personal de salud con apoyo institucional. Esto debe estar complementado con un programa de uso apropiado de antibióticos.

Las bacteriurias y las ITU-SV representan una carga de enfermedad importante en las UCI, y resultan en un uso significativo de agentes antimicrobianos, frecuentemente en forma inadecuada por sobrestimación del significado de la bacteriuria en el paciente crítico con SV. Además, el aparato genitourinario de los pacientes críticos con SV constituye un reservorio de microorganismos generalmente multirresistentes con el riesgo de transmisión cruzada a otros pacientes en las UCI (presión de colonización).

A partir de las recomendaciones intersociedades de reciente publicación⁵ y guías internacionales²⁹⁻³¹ sobre prevención, se pueden resumir las estrategias para la prevención de las ITU-SV en cuatro puntos principales (Figura):



Figura. Principios en la prevención de ITU-SV.

- 1) **Indicación de colocación de la SV** (Tabla 4)
 - Colocar solo las SV según indicación recomendada y mantenerlas solo el tiempo necesario.
 - Considerar usos alternativos a la SV, cuando sea posible.
- 2) **Técnica aséptica de colocación**
 - Lavarse las manos antes y después de colocar y manipular la SV.
 - La colocación y manipulación deben estar a cargo de personas entrenadas en la técnica de inserción de la SV.
 - Asegurar correctamente la SV luego de colocarla para prevenir el movimiento y la tracción uretral.
 - Considerar el uso de una SV de menor calibre que permita el correcto drenaje de la orina, para minimizar el trauma uretral.
- 3) **Técnica de mantenimiento adecuado**
 - Mantener siempre el sistema de drenaje correctamente cerrado. Si hay una apertura accidental, debe ser extraído completamente.
 - Utilizar las precauciones estándares, incluyendo gafas y guantes apropiados, durante la manipulación de la SV o del sistema colector.
 - La bolsa debe mantenerse por debajo del nivel de la vejiga y por encima del piso. Pinzar la SV por tiempos limitados en caso de no poder cumplir con estos requisitos. (p. ej., traslados del paciente).
 - El vaciado de la bolsa colectora debe realizarse con una frecuencia suficiente para evitar el reflujo urinario.
 - No se recomienda el recambio programado de la SV o el sistema colector. Solo ante situaciones clínicas definidas, como obstrucción o infección urinaria, o sistema cerrado comprometido.

- No se recomienda la administración de antibióticos sistémicos y locales, ni de antisépticos locales para prevenir la ITU-SV.

4) **Indicaciones de extracción precoz**

- La decisión más importante para prevenir la infección es la extracción precoz de la SV. El clampeo de la SV antes de extraerla no es una práctica recomendada.
- Se recomienda el uso de listas de verificación para la colocación y de una lista de verificación diaria para el mantenimiento y la extracción de los dispositivos vesicales en las UCI.
- Se debe considerar el uso de SV impregnadas de antibióticos o antisépticos solo en situaciones excepcionales.

7. **Nuevos antibióticos**

Recientemente la Food and Drug Administration de los EE.UU. aprobó dos drogas nuevas para su uso en ITU complicada. La primera de ellas es ceftolozano-tazobactam, una nueva cefalosporina combinada con un inhibidor de betalactamasa ya conocido con cobertura para bacilos gramnegativos resistentes, en especial, las especies productoras de BLEE y con alta potencia frente a *Pseudomonas aeruginosa*.^{20,32}

Desde el punto de vista farmacocinético, es una droga de administración sólo parenteral, comparte las características del grupo de betalactámicos, tiene una semivida de 2.6 horas, con un amplio volumen de distribución y eliminación renal. En pacientes con insuficiencia renal moderada, se debe ajustar la dosis al 50% de la dosis estándar sugerida. Alcanza una buena concentración en tejidos, como el pulmón, por lo cual se están llevando a cabo estudios clínicos para evaluar su eficacia para neumonías.^{32,33}

Para la ITU-SV se ha publicado el ASPECT-cUTI,²⁰ un estudio multicéntrico, fase 3, doble ciego, de no inferioridad, que comparó ceftolozano-tazo-

TABLA 4
Indicaciones apropiadas de el uso de la sonda vesival^{4,29}

Pacientes con retención aguda de orina u obstrucción vesical
Necesidad de control de la diuresis en pacientes críticamente enfermos
Pacientes que requieren curaciones a nivel sacro o perineal, con incontinencia urinaria
Pacientes con inmovilización prolongada (columna lumbar o dorsal potencialmente inestable o fractura de cadera)
Uso perioperatorio en procedimientos quirúrgicos seleccionados
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes sometidos a procedimientos urológicos o de las estructuras contiguas al aparato genitourinario • Cirugías que se anticipan prolongadas (las sondas deben ser retiradas inmediatamente en la unidad de recuperación de anestesia) • Pacientes que deben recibir infusiones en grandes volúmenes o diuréticos • Necesidad de control de diuresis intraoperatoria y posoperatoria

bactam con levofloxacina en la ITU complicada. Este estudio se llevó a cabo entre 2011 y 2013, con la participación de países de Europa en su mayoría, seguidos de Sudamérica y EE.UU. Un total de 1083 pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir uno de los tratamientos y 694 pacientes finalizaron el estudio. En la población incluida, predominaban las mujeres (74%), de raza blanca, con diagnóstico de pielonefritis (82%) y aproximadamente el 35% en ambos grupos sufrían disfunción renal moderada o severa por valores de creatinina plasmática al ingresar en el estudio. El germen hallado con más frecuencia fue *E. coli* (78%), seguido de *K. pneumoniae* (7,3%), *Proteus mirabilis* (3%) y *P. aeruginosa* (2,9%).

El objetivo primario del estudio fue analizar la curación compuesta (definida como el logro de la curación clínica y la erradicación microbiológica de todos los uropatógenos presentes al inicio en la muestra de orina) y los resultados se analizaron en la población por intención de tratar, como así también la población con apego al protocolo. Los resultados de estudio demostraron que ceftolozano-tazobactam no es inferior a levofloxacina para el tratamiento de la ITU complicada, con diferencia estadísticamente significativa en la rama ceftolozano-tazobactam. En un análisis de subgrupos, las tasas de curación compuesta fueron más altas para pacientes >65 años, infecciones urinarias complicadas y para gérmenes productores de BLEE.

La segunda droga que ya se encuentra disponible en la Argentina es ceftazidima-avibactam, una cefalosporina de tercera generación que incorpora un inhibidor no betalactámico activo frente a bacilos gramnegativos multirresistentes, principalmente BLEE y especies productoras de carbapenemasas (en especial Clase A y Clase D). Ya cuenta con la aprobación de la FDA para el uso en infecciones intrabdominales complicadas, neumonía intrahospitalaria incluida la neumonía asociada a la ventilación mecánica, infecciones por microorganismos gramnegativos con opciones limitadas de tratamiento y para ITU complicadas.³⁴⁻³⁷

El RECAPTURE³⁷ es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de no inferioridad que comparó ceftazidima-avibactam frente doripenem para la ITU complicada. El objetivo primario fue similar al del estudio ASPECT en cuanto a analizar la resolución de los síntomas específicos de las ITU complicadas y la erradicación microbiológica. Un total de 1033 pacientes fueron asignados, en forma aleatoria, a cada uno de los tratamientos; 810 pacientes fueron analizados en población con intención de tratar. En la muestra, hubo un predominio del sexo femenino (69%), del diagnóstico de pielonefritis (71-73%) y la gran mayoría tenía una función renal normal (90%), esta característi-

ca es la más llamativa que lo diferencia del estudio ASPECT.²⁰

El estudio demostró que el uso de ceftazidima-avibactam para la ITU complicada fue no inferior al uso de doripenem, presentó mayores tasas de erradicación microbiológica que se mantuvo durante el seguimiento de los pacientes tras la finalización del estudio.

La importancia de contar con nuevos antibióticos nos obliga a implementar un uso racional de ellos, a no dejar de considerar las variables farmacocinéticas de cada uno, el beneficio que aportaría elegir uno u otro y los costos. En las ITU complicadas, hay muchas opciones terapéuticas disponibles, pero, a la vez, el surgimiento de gérmenes con multirresistencia ha obligado a incrementar el uso de carbapenémicos cuyo resultado es un aumento de las especies productoras de carbapenemasas, por lo cual estas nuevas opciones de drogas deberían reservarse para especies con multirresistencia demostrada, ya que son alternativas para reducir la presión selectiva de antibióticos.³⁸

Estas recomendaciones del Comité de Infectología Crítica de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva están adaptadas a las necesidades y la epidemiología de nuestro país. Nuestro objetivo es brindar una herramienta útil para establecer criterios de diagnóstico, tratamiento y prevención de las ITU-SV, cuyo objetivo final es el uso responsable de los agentes antimicrobianos, y una atención médica segura y de calidad.

8. Bibliografía

1. National Healthcare Safety Network (NHSN). Patient Safety Component Manual. Chapter 7. Urinary Tract Infection (Catheter-Associated Urinary Tract Infection [CAUTI] and Non-Catheter-Associated Urinary Tract Infection [UTI]) and Other Urinary System Infection (USI) Events. Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/pscmanual_current.pdf; January 2018.
2. Estudio Nacional de Diagnóstico Institucional y Prevalencia de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud de Hospitales de Argentina, en el Marco del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina VIH-DA. Edición 2017. Disponible en: <http://siswep.anlis.gov.ar/archivos/informesconsolidados/informe-Estudio-Nacional-de-Prevalencia-de-IACS-de-Hospitales-de-Argentina-2017.pdf>
3. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 625-663.
4. Shuman E, Chenoweth C. Urinary catheter-associated infections. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32: 885-897.
5. Cornistein W, Cremona A, Chattas A, et al. Infección del tracto urinario asociado a sonda vesical. Actualización y recomendaciones intersociedades. *Medicina (Buenos Aires)* 2018; 78: 258-264.
6. Chenoweth CE, Gould CV, Saint A. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary

- tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 105-119.
7. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 614-624.
 8. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323-2329.
 9. Kaufman CA. Diagnoses and management of fungal urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 2014; 28: 61-74.
 10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62: e1-50.
 11. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315 (8): 801-810.
 12. Salles MJ, Zurita J, Mejía C, et al; Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Resistant gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. *Epidemiol Infect* 2013; 141: 2459-2472.
 13. Harris PN. Clinical management of infections caused by Enterobacteriaceae that express extended-spectrum β -lactamase and Amp C enzymes. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 56-73.
 14. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, et al. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 159-177.
 15. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, et al. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34: 385-392.
 16. Slekovec C, Bertrand X, Leroy J, et al. Identifying patients harboring extended-spectrum-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission is not that simple. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 2218-2219.
 17. Harris P, Tambyah PA, Lye DC, et al. Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320 (10): 984-994.
 18. De Waele JJ, Martin-Loeches I. Optimal duration of antibiotic treatment in Gram-negative infections. *Curr Opin Infect Dis* 2018, 31: 606-611.
 19. Karakonstantis S. Piperacillin-tazobactam versus meropenem for *E. coli* and *Klebsiella spp* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2018. doi: 10.1016/j.cmi.2018.09.020.
 20. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J, Yuan G, Darouiche RO. Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 2015; 385(9981): 1949-1956.
 21. Bassetti M, Vena A, Russo A, et al. Rational approach in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31(6): 578-586.
 22. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Infections caused by multi-resistant gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Enterococcus spp*). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 543-551.
 23. Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) 2014. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2014/10/Protocolo-WHONET-consensuado-agosto-2014-FINAL-2.pdf>; agosto 2014.
 24. Martínez F, Cobos-Trigueros F, Mensa J. Infección urinaria asociada a catéteres urinarios. En: Pigrau Serrallach C. *Infección del tracto urinario*. Salvat; 2013, cap. 9, 121-136. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf> Septiembre 2014
 25. Gilbert D, Eliopoulos G, Chambers H, et al. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019*, 49th ed. Philadelphia: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2019.
 26. Nett JN, Andes DR. Antifungal agents: Spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect Dis Clin North Am* 2016; 30: 51-83.
 27. Fisher J, Sobel J, Kaufman C, Newman C. Candida urinary tract infections-Treatment. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (S6): S457-S466.
 28. Sullivan K, Caylor M, Lin F, Campbell-Bright S. Comparison of amphotericin B bladder irrigation versus fluconazole for the treatment of candiduria in Intensive Care Unit patient. *J Pharm Pract* 2017;30(3): 347-352.
 29. Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for prevention of catheter-associated urinary tract infections. 2009. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 319-326.
 30. Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, et al. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals: 2014 Updates. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(Suppl 2): S21-S31.
 31. Leon C, Ostrosky-Zeichener L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014; 40: 808-819.
 32. Sorbera M, Chung E, Ho CW, Marzella N. Ceftolozane/Tazobactam: a new option in the treatment of complicated gram-negative infections. *P T* 2014; 39(12): 825-832.
 33. Clinicaltrials.gov. Safety and efficacy study of ceftolozane/tazobactam to treat ventilated nosocomial pneumonia (ASPECT-NP). NCT02070757. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02070757>. Consulta: abril 2019.
 34. Mazuski JE, Gasink LB, Armstrong J, et al. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam plus metronidazole versus meropenem in the treatment of complicated intra-abdominal infection: results from a randomized, controlled, double-blind, phase 3 program. *Clin Infect Dis* 2016; 62(11): 1380-1389.
 35. Torres A, Zhong N, Pacht J, et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18(3): 285-295.
 36. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16(6): 661-673.
 37. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell Armstrong J, et al. Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 2016; 63: 754-762.
 38. Popejoy MW, Paterson DL, Cloutier D, et al. Efficacy of ceftolozane/tazobactam against urinary tract and intra-abdominal infections caused by ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a pooled analysis of Phase 3 clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2017; 72(1): 268-272.

Actualización en neumonía asociada a la ventilación mecánica

ANA L. GONZÁLEZ, MÓNICA LARES, ALBERTO CREMONA, ANALÍA DE CRISTÓFANO, CARINA BALASINI, CECILIA DOMÍNGUEZ, CECILIA PEREYRA, EDUARDO SERRA, ELEONORA CUNTO, JUAN VIDELA, MARÍA MONTSERRAT LLORIA, MIRIAM BLANCO, PABLO SAÚL, PAULA JUÁREZ, VIVIANA CHEDIACK, VICTORIA SÁNCHEZ, SOLEDAD ARESO, WANDA CORNISTEIN, JAVIER FARINA

Comité de Infectología Crítica, Sociedad Argentina de Terapia Intensiva

Correspondencia:

Dra. Ana Laura González

anilaurig@gmail.com

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Palabras clave

- Neumonía
- Ventilador
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención

Resumen

La neumonía asociada a la ventilación mecánica es una infección del parénquima pulmonar que ocurre en pacientes que requieren asistencia ventilatoria habitualmente por más de 48 horas. Genera un aumento de los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, de los días de ventilación mecánica y de los costos hospitalarios. Esto pone en evidencia la preocupación por su manejo y la importancia de implementar las medidas de prevención.

Estas recomendaciones del comité de expertos de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva tienen por objetivo actualizar los conceptos de prevención, diagnóstico y tratamiento de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica. Se analizó la bibliografía publicada en los últimos años, especialmente aquella de gran relevancia en el tema. Dadas las características particulares de los pacientes críticos también se profundizó sobre la optimización de las dosis de los agentes antimicrobianos en esta población, el abordaje de microorganismos multiresistentes y los datos locales, que ayudarán a mejorar la toma de decisiones en la práctica diaria.

Key words

- Pneumonia
- Ventilator
- Diagnosis
- Treatment
- Prevention

Abstract

The ventilator-associated pneumonia is an infection of the pulmonary parenchyma occurring in patients requiring mechanical ventilation for more than 48 hours. This infection causes more days in mechanical ventilation, intensive care and hospital long-stay, and increases hospital costs. All these consequences emphasize the current concerns for the appropriate management of ventilator-associated pneumonia, and the importance of the adequate implementation of prevention measures.

The objectives of these recommendations elaborated by the expert committee of the Sociedad Argentina de Terapia Intensiva are to update the information about prevention, diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia with the latest and relevant publications. Due to the special clinical characteristics of these critically ill patients, the antimicrobial dose optimization, the management of multidrug-resistant microorganisms, and local data were analyzed, which will help to decide in daily practice.

Introducción

La neumonía asociada a la ventilación mecánica (NAVM) es una de las infecciones intrahospitalarias más frecuentes en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), que invariablemente se asocia a una mayor tasa de morbilidad y mortalidad, y al incremento del consumo de agentes antimicrobianos y del riesgo de resistencia antimicrobiana.¹

La tasa de mortalidad atribuible a la NAVM es controvertida, debido a la vulnerabilidad de los pacientes en unidades críticas, aunque se estima que ronda el 5-25%.¹

Según el informe del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA), en 2017, la tasa fue del 13,4/1000 días de ventilación mecánica (VM) en las UCI polivalentes.² Esto hace pensar en la importancia de un diagnóstico precoz y la institución de un tratamiento adecuado para el abordaje de esta infección.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes fuentes: MEDLINE, PubMed, Embase, LILACS, Ovid y Cochrane. Se utilizaron palabras clave en español e inglés, el periodo de búsqueda fue de 2002 a 2018, en la población adulta. Los tipos de estudios fueron: guías, revisiones sistemáticas, estudios clínicos aleatorizados y estudios observacionales. Se estableció como bibliografía principal las guías internacionales actuales más reconocidas (EE.UU., Reino Unido, Canadá, Latinoamérica y Europa). Se incluyeron también las últimas recomendaciones sobre NAVM elaboradas en conjunto por la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva y la Sociedad Argentina de Infectología, publicadas en 2018.³⁻¹⁰

Diagnóstico de NAVM

Típicamente, se sospecha NAVM combinando hallazgos radiográficos, clínicos y de laboratorio que incluyen tres criterios:

1. Infiltrados radiográficos nuevos, progresivos o persistentes.
2. Signos y síntomas clínicos que sugieran una infección, por ejemplo, fiebre de nuevo comienzo o hipotermia, secreciones purulentas, leucocitosis o leucopenia, hipoxemia, necesidad de agentes vasopresores.
3. Cultivos microbiológicos positivos obtenidos por aspirado traqueal o por lavado broncoalveolar, líquido pleural o hemocultivos (Tabla 1).⁶

Masterton et al⁷, en las guías británicas de 2008, fueron los primeros en recomendar incluir el aumento en el requerimiento de oxígeno a través de la necesidad de PEEP (presión espiratoria final positiva) o la disminución de la PaO_2/FiO_2 (relación de la presión arterial de oxígeno y de la fracción inspirada de oxígeno); este dato se considera importante para la nueva definición epidemiológica de los Centers for Disease Control and Prevention de los EE.UU. y la vigilancia de las NAVM en una Unidad, y ya ha sido agregado en la definición clínica de las nuevas guías de los EE.UU.⁵ Algunos autores creen importante considerar el deterioro de la oxigenación como concepto incluido en el diagnóstico de la NAVM.⁵⁻¹²

La escala de valoración clínica de infección pulmonar (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)¹¹ (Tabla 2) es un puntaje que puede contribuir al diagnóstico y a evaluar la evolución de la NAVM, aunque su utilidad inicial no pudo ser replicada en trabajos posteriores. Un valor de CPIS >6 considera la presencia de NAVM, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 75%, sin ser superior a los criterios clínicos mencionados en la Tabla 1. Sin embargo, los

TABLA 1
Criterios requeridos para el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica⁶

Siempre presentes	Pueden o no estar presentes
<p>Radiográfico: Infiltrados nuevos, progresivos o persistentes</p> <p>Clínicos: al menos dos de los siguientes: a. Temperatura >38,5°C o <36°C b. Leucocitos >12.000/mm³ o <4000 mm³, o 10% de células inmaduras c. Secreciones purulentas</p> <p>Microbiológico: Rescate de, al menos, un germen en uno de los siguientes cultivos cuantitativos: a. Aspirado traqueal ≥10⁵⁻⁶ ufc/ml b. Lavado broncoalveolar ≥10⁴ ufc/ml</p>	<p>Clínicos: a. Hipoxemia b. Hipotensión c. Acidosis metabólica d. Necesidad de agentes inotrópicos o vasopresores</p> <p>Microbiológico: a. Hemocultivos positivos b. Líquido pleural positivo</p>

UFC: unidades formadoras de colonias.

TABLA 2
Escala de valoración clínica de infección pulmonar (Clinical Pulmonary Infection Score, CPIS)¹¹

Al ingreso	0 puntos	1 punto	2 puntos
Temperatura (°C)	36,1-38,4	38,5-38,9	≤36 o ≥39
Leucocitos (mm ³)	4000-11.000	≤4000-≥11.000	Formas en cayado >50%
Secreciones traqueales	No	No purulentas	Purulentas
Oxigenación (PAFI)	>240 con SDRA		≤240 sin SDRA
Radiografía	Sin infiltrados	Infiltrado difuso	Infiltrado localizado
A las 72 h			
Progresión de la radiografía de tórax	No		Sí
Cultivo de aspirado traqueal	Negativo o bajo recuento	Patógeno bacteriano en moderada cantidad. Misma bacteria observada en tinción de Gram	

SDRA = síndrome de dificultad respiratoria aguda.

autores consideraron que la medición seriada del CPIS podría definir el curso clínico y la resolución de la NAVM, identificando aquellos pacientes con buena evolución tan pronto como al día 3 del cuadro clínico, y que posiblemente podría ayudar a definir estrategias de acortamiento del tratamiento antibiótico.¹¹

Los estudios por imágenes, especialmente la radiografía de tórax, son importantes para evaluar la aparición de nuevos infiltrados pulmonares y la persistencia o la progresión de infiltrados previos, aunque en los pacientes críticos, su interpretación puede ser dificultosa. Incluso las nuevas definiciones epidemiológicas de los Centers for Disease Control and Prevention de los EE.UU. no incluyen a la imagen dentro de los criterios diagnósticos de NAVM.¹² No hay estudios que avalen el uso de la tomografía computarizada de tórax sobre la radiografía de tórax en esta entidad, y habitualmente la tomografía magnifica infiltrados no necesariamente infecciosos.

Se considera NAVM temprana a aquella que se manifiesta hasta los cuatro días luego de las 48 horas del comienzo de la VM, y NAVM tardía a la que ocurre después de este período.^{3,4} Esta clasificación puede ser útil para considerar la presencia de patógenos con mayor resistencia a agentes antimicrobianos en los casos de NAVM tardía, mientras que la NAVM temprana habitualmente es ocasionada por gérmenes de la comunidad, que colonizan la vía aérea superior del paciente y que suelen ser más sensibles a los antibióticos.^{3,4}

No existe un patrón de referencia para el diagnóstico de la NAVM. La sospecha clínica debe determinar la toma de muestra de cultivos y la administración de agentes antimicrobianos en forma temprana para luego reevaluar el diagnóstico y el tratamiento a las 48-72 h, con los resultados de los cultivos.^{5,6,8} Quizás, en esa segunda instancia, sea cuando realmente se esté

en condiciones de descartar o aseverar fuertemente al diagnóstico definitivo, con la importante implicancia en la suspensión, la modificación sobre la base de los datos microbiológicos o el mantenimiento de la terapéutica antimicrobiana.

Respecto al diagnóstico etiológico de las NAVM, las guías europeas y de los EE.UU.^{4,5} son discordantes en lo referente a la metodología para tomar y procesar la muestra. Las de los EE.UU. recomiendan aspirado traqueal cuantitativo por sobre las muestras invasivas, como el lavado broncoalveolar o minilavado broncoalveolar, mientras que los europeos adhieren a las muestras invasivas. Sin embargo, todas estas técnicas (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, minilavado broncoalveolar) se consideran adecuadas para el diagnóstico microbiológico de NAVM, mientras se realicen antes de administrar los agentes antimicrobianos siempre que sea posible, que estén disponibles durante las 24 h en la UCI y quien los indique esté familiarizado con la interpretación de sus resultados.^{4,5} El lavado broncoalveolar es útil para otros diagnósticos diferenciales de infiltrado pulmonar y fiebre de causa no infectológica (hemorragia alveolar, neumonía eosinofílica, toxicidad por drogas, etc.), así como también en pacientes inmunosuprimidos.^{7,9,10-12}

Solo un 15% de las NAVM tienen hemocultivos positivos, pero su positividad indica peor pronóstico en relación con aquellos pacientes que tienen hemocultivos negativos.¹³ Se recomienda tomar hemocultivos junto con el cultivo de muestra respiratoria que se realice (aspirado traqueal, lavado broncoalveolar o minilavado broncoalveolar) para mejorar la probabilidad diagnóstica y de tratamiento, principalmente en un paciente con fiebre y otros focos probables al momento de realizarlos.¹³

Tratamiento antimicrobiano

El tratamiento empírico temprano y adecuado disminuye la mortalidad, principalmente en pacientes graves. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir la cobertura adecuada de los gérmenes posibles que comprenden la epidemiología local, por lo que se debe contar con información periódicamente actualizada en cada institución sobre los gérmenes posibles y sus mecanismos de resistencias.^{14,15,17}

Se ha considerado varios factores de riesgo para infección por organismos multirresistentes y se los debe tener en cuenta al decidir el tratamiento empírico inicial: uso de antibióticos en los 90 días previos, en salas de alta prevalencia de resistencia, más de 4 días de internación previa o colonización por gérmenes resistentes, como enterobacterias productoras de carbapenemasas (KPC), *Acinetobacter baumannii* o *Pseudomonas aeruginosa*.¹⁵⁻¹⁸ Según el informe del Programa VIHDA de 2017,² los principales microorganismos asociados a NAVM en las UCI de la Argentina fueron: *Pseudomonas aeruginosa* (23,3%), *Staphylococcus aureus* (17,75%), *Klebsiella pneumoniae* (15,9%) y *Acinetobacter baumannii* (14,1%). Es importante que cada institución conozca su particularidad y la información propia sobre los microorganismos prevalentes, ya que es indispensable para iniciar una terapéutica adecuada de cualquiera de las infecciones intrahospitalarias, entre ellas, la NAVM.

En general, en las NAVM tempranas sin factores de riesgo para gérmenes multirresistentes, ampicilina-sulbactam debería ser el fármaco antimicrobiano de elección, ya que las etiologías no difieren de las neumonías extrahospitalarias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina y *Branhamella catarrhalis*).

Para las NAVM tardías o tempranas en pacientes con factores de riesgo para gérmenes multirresistentes, las opciones terapéuticas se describen en las Tablas 3, 4 y 5, reiterando el concepto de que la elección del esquema debe basarse en la epidemiología de cada institución.

El aislamiento de *Candida* spp. en una muestra respiratoria debe considerarse colonización y no amerita tratamiento.¹⁸

Con respecto a la forma de administración, si bien la evidencia aún no es contundente con respecto a la infusión continua, en pacientes críticos con infecciones graves y causadas por microorganismos multirresistentes, la dosis de carga y la administración prolongada o continua debe ser considerada, especialmente los antibióticos betalactámicos.¹⁹ Varios autores han sugerido dosis doble de tigeciclina para la NAVM por *Acinetobacter* o enterobacterias productoras de carbapenemasa (EPC), entre ellas, *Klebsiella* (KPC), para incrementar la concentración del antibiótico en el parénquima pulmonar; esta dosis doble es: 100 mg de dosis de carga seguida de 200 mg, cada 12 h, en lugar

TABLA 3
Tratamiento antimicrobiano empírico sugerido para la neumonía asociada a la ventilación mecánica tardía*

Cobertura de grampositivos**	Cobertura de gramnegativos	Cobertura de gramnegativos multirresistentes (<i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , EPC)
1. Vancomicina DC: 35 mg/kg en infusión de 4 h, seguida de DM: ajustada según la función renal (véase Tabla 4) o 2. Linezolid 600 mg en infusión, cada 12 h	1. Ceftazidima DC: 2 g, seguida de DM: 6 g en infusión continua de 24 h o 2. Piperacilina-Tazobactam DC: 4,5 g, seguida de DM: 13,5 g en infusión de 24 h o 3. Imipenem 1 g cada 8 h sin DC; cada dosis en infusión de 2 h o 4. Meropenem DC: 2 g, seguida de DM: 2 g en infusión prolongada de 3 h, cada 8 h o 5. Cefepima DC: 2 g, seguida de 6 g en infusión continua de 24 h	1. Colistina DC: 300 mg, seguida de DM: 150 mg cada 12 h, la primera dosis iniciada a las 12 h de finalizada la DC y/o 2. Amikacina 15-20 mg/kg/día, en una única dosis, cada 24 h y/o 3. Fosfomicina 20-24 g/día, repartida cada 4-6 h y/o 4. Tigeciclina*** DC: 100-200 mg DM: 50-100 mg cada 12 h 5. Ceftazidima-Avibactam 2,5 g cada 8 h, cada dosis a pasar en 2 h 6. Ceftolozano-Tazobactam 1,5 g cada 8 h, cada dosis a pasar en 1 h

DC = dosis de carga, DM = dosis de mantenimiento, EPC = enterobacterias productoras de carbapenemasas.

* Recordar adaptarlo a la epidemiología local. **Dosis recomendadas para pacientes críticamente enfermos y microorganismos multirresistentes**, ** puede no cubrirse *S. aureus* resistente a meticilina si la incidencia en la UCI es <10%; *** no es útil para *Pseudomonas* spp ni *Proteus* spp.

de la dosis de carga estándar de 50 mg seguida de 100 mg cada 12 h.^{20,21}

La vancomicina permanece como el antibiótico de primera elección para los pacientes sépticos críticos con infección por cocos positivos. Como la sepsis puede alterar la farmacocinética antimicrobiana y especialmente la eliminación renal, es crucial el desarrollo de estrategias de dosis apropiadas para lograr concentraciones adecuadas bactericidas en el sitio de la infección. Para mejorar las dosis administradas en pacientes con modificación de la función renal, desde la presencia de estado hiperfiltrante (filtración glomerular >130 ml/min) hasta la insuficiencia renal y la diálisis, Cristallini et al²² elaboraron un régimen de dosis de vancomicina en infusión continua según la filtración glomerular; la dosis de carga fue fija e independiente de la función renal (Tabla 4); este régimen de vancomicina permitió alcanzar las concentraciones plasmáticas consideradas bactericidas, de 20-30 mg/l; las dosis propuestas fueron insuficientes en sólo el 16% de los pacientes.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento ha sido tema de controversia durante las últimas dos décadas, aunque ya, en el estudio multicéntrico aleatorizado de Chastre et al,²³ no hubo diferencias en la tasa de mortalidad, los días de VM, la falla clínica o la estancia en unidades críticas en los pacientes con 8 días de tratamiento antibiótico comparado con los que recibieron 15 días. Las guías actuales^{4,5,23,24} recomiendan 7 u 8 días de tratamiento antimicrobiano adecuado. Es muy importante la reevaluación del diagnóstico junto con los resultados microbiológicos a las 48-72 h de iniciar los agentes antimicrobianos. El ajuste de los antibióticos basado en el germen aislado y su sensibilidad es una estrategia segura, y reduce costos económicos y

la aparición de multirresistencia.²⁴ Puede utilizarse la curva de la procalcitonina para evaluar la suspensión del antibiótico o reevaluar el diagnóstico de NAVM.^{25,26}

Antibióticos inhalados en infecciones respiratorias

Diferentes estudios en pacientes críticos muestran que los antibióticos nebulizados pueden ser una opción adecuada como tratamiento coadyuvante en la NAVM, principalmente ante gérmenes multiresistentes.²⁷⁻³³

Con una adecuada técnica de nebulización y utilizando los nebulizadores recomendados (idealmente plato vibratorio), el fármaco antimicrobiano es liberado directamente en el sitio de la infección y alcanza elevadas concentraciones en pulmón con efecto local y escaso efecto sistémico (evitando la alteración de la flora intestinal, la toxicidad sistémica y las futuras resistencias antibióticas).

La ventaja de los antibióticos nebulizados es que pueden alcanzar una mayor concentración pulmonar, que puede exceder entre 25 y 100 veces la concentración inhibitoria mínima del patógeno, con mínima o nula toxicidad.³⁴⁻⁴¹

En nuestro medio, la puesta en práctica requiere adaptar las recomendaciones internacionales a nuestra realidad y a los recursos de cada institución. Una reciente revisión bibliográfica realizada por Reina et al⁴² aborda, con más detalle, esta modalidad terapéutica.

Prevención de la NAVM

Prevenir las infecciones asociadas a los cuidados de la salud debe ser un objetivo primordial en nuestras UCI. Se recomienda realizar la vigilancia de las NAVM acorde a la metodología del NHSN o VIHDA.^{2,12} Las

TABLA 4
Dosis de vancomicina ajustada según la función renal

Cl-Cr (ml/min)	Dosis diaria de mantenimiento (mg/kg/día) (previo DC*: 35 mg/kg en infusión de 4 h)
>150	45
120-150	40
80-119	30
50-69	25
25-50	14
<25 (anuria)	7

Cl-Cr = clearance de creatinina. El Cl-Cr se calcula con la fórmula de Cockcroft-Gault.
*DC= dosis de carga. Esta dosis es la misma e independiente de la función renal (sea hiperfiltrante o insuficiencia renal o diálisis).

Adaptada de Cristallini S et al.²⁰

TABLA 5
Tratamiento antimicrobiano dirigido basado en los cultivos y la sensibilidad

Germen	Agentes antimicrobiano	Comentarios
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam, imipenem, meropenem, colistina, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam	El uso de dos o más agentes no mejora la evolución de los pacientes. ¹⁶ Usar el menor espectro posible.
<i>Acinetobacter</i> spp	Colistina, amikacina, tigeciclina, ampicilina-sulbactam, carbapémicos	Colistina, amikacina y tigeciclina son las únicas opciones en más del 90% de los aislamientos en la Argentina. La monoterapia es igual de eficaz que el tratamiento combinado.
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a oxacilina	Cefazolina	
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a oxacilina	Vancomicina, linezolid, ceftarolina	Sin diferencias entre vancomicina o linezolid ante CIM a vancomicina <2 µg/ml (aunque el linezolid alcanza mejores concentraciones en pulmón)
Enterobacterias BLEE+	Imipenem, meropenem, colistina, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam	
Enterobacterias resistentes a carbapenémicos	Colistina, tigeciclina, amikacina, fosfomicina Ceftazidima-avibactam Meropenem si CIM <16 µg/ml	En pacientes graves, el tratamiento combinado fue superior a la monoterapia. La inclusión de meropenem con CIM <16 µg/ml evidenció mejor evolución. Ceftazidima-avibactam es una importante opción ante KPC (no para las productoras de MBL).

CIM = concentración inhibitoria mínima, BLEE = betalactamasa de espectro extendido, KPC = *Klebsiella* productora de carbapenemasa, MBL = metalo-betalactamasa.

TABLA 6
Bundle de prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica. Estudio Neumonía Zero⁴³

Medidas básicas obligatorias	Medidas altamente recomendadas
1. Educación y entrenamiento en manejo de la vía aérea	1. Descontaminación selectiva del tubo digestivo y la orofaringe
2. Uso de soluciones alcohólicas para el lavado de manos antes del manejo de la vía aérea	2. Aspiración continua de secreciones subglóticas
3. Control y mantenimiento de la presión del balón del tubo orotraqueal	3. Curso corto de antibióticos sistémicos durante la intubación de pacientes previamente inconscientes
4. Higiene oral con solución salina; clorhexidina opcional	
5. Cabecera semielevada (30-40°), evitar la posición a 0° en supino	
6. Promoción de las medidas que acortan los días de ventilación mecánica	
7. Evitar los recambios programados de tubuladuras del ventilador, humidificadores y tubos endotraqueales	

tasas de NAVM deberían ser comunicadas por cada UCI en forma periódica y, de esta manera, identificar si se incrementan y tomar las medidas necesarias para evitarlo.

Se recomienda implementar las distintas medidas de prevención dentro de un paquete o *bundle* que incluye las prácticas consideradas más eficaces y con mejor evidencia para la reducción de NAVM,¹² espe-

cialmente en lo que se refiere a la capacitación del personal en el manejo de la vía aérea.

El Proyecto Neumonía Zero español⁴³ es una de las últimas actualizaciones en un *bundle*, con eficacia demostrada para reducir las NAVM a nivel nacional. Sus recomendaciones se resumen en la Tabla 6.

Respecto de la higiene oral con clorhexidina en pacientes ventilados como medida de prevención de la

NAVM, recientes estudios han mostrado resultados controvertidos. En un reciente metanálisis, Klompas et al⁴⁴ comunicaron que el uso de clorhexidina oral para prevenir la NAVM fue eficaz en los pacientes con cirugía cardíaca, pero no en los pacientes no quirúrgicos; por el contrario, en estos últimos, mostró una tendencia a una mayor mortalidad. Este incremento en la mortalidad en pacientes no quirúrgicos fue observado también por otros autores.^{45,46} Por este motivo, en las guías internacionales ERS/ESICM/ESCMID/ALAT para el manejo de la NAVM, se ha decidido no recomendar el uso de clorhexidina hasta que se dispongan de más datos sobre su seguridad.⁴ De hecho, el consejo asesor del Proyecto Neumonía Zero español,⁴³ en su última reunión de junio de 2018, ha valorado la información aportada en los cinco últimos años sobre la eficacia y la seguridad del lavado oral con clorhexidina en pacientes ventilados, una de las recomendación incluidas como obligatoria en el proyecto Neumonía Zero. Tras analizar las recientes revisiones sistemáticas y metanálisis que evalúan su eficacia y su impacto en la mortalidad acordaron modificar su estatus de recomendación obligatoria a no obligatoria.

Conclusiones

El objetivo de esta recomendación es mostrar la evidencia bibliográfica internacional y tratar de adaptarla a la realidad de cada UCI en la Argentina. Como primera medida, es muy importante conocer la epidemiología local de cada institución para optimizar la elección del esquema antibiótico empírico precoz, que pueda cubrir todos los gérmenes posibles antes de tener los resultados microbiológicos; reevaluar el diagnóstico incluyendo los resultados de cultivos a las 48-72 h para suspender, modificar o ratificar el esquema antimicrobiano inicial elegido; no extenderse más allá de 7 u 8 días el tratamiento antimicrobiano, salvo en las excepciones mencionadas; incrementar el uso de *bundles* para la prevención de infecciones intrahospitalarias y, específicamente, de las NAVM, recomendando no utilizar clorhexidina para la higiene bucal debido a los resultados negativos de los últimos estudios.

Bibliografía

- Klompas M. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 791-800.
- Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud (VIHDA). Reporte anual 2017. Mayo 2018 ANLIS-INE. En: <http://www.vihda.gov.ar/sitio%20vihdai/vihda/publicaciones.asp>. Consulta: enero 2019.
- Cornistein W, Colque AM, Staneloni MI, et al. Neumonía asociada a la ventilación mecánica. Actualización y recomendaciones intersociedades, Sociedad Argentina de Infectología – Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. *Medicina (Buenos Aires)* 2018; 78: 99-106.
- Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J* 2017; 50(3): pii: 1700582.
- Kalil A, Metersky M, Klompas M, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 2016; 63: e61-111.
- Chastre J, Luyt CE. Does this patient have VAP? *Intensive Care Med* 2016; 42: 1159-1163.
- Masterton RG, Galloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 5-34.
- Luna CM, Monteverde A, Rodríguez A, et al. Neumonía intrahospitalaria: guía clínica aplicable a Latinoamérica preparada en común por diferentes especialistas. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 439-456.
- Rotstein C, Evans G, Born A, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008; 19: 19-53.
- Klompas M, Branson R, Eichenwald E, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Inf Control Hospital Epidem* 2014; 35: 915-936.
- Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31: 676-682.
- NHSN Manual. Patient Safety Component Protocol. En: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/nhsn.html. Consulta: junio 2017.
- Magret M, Lisboa T, Loeches I, et al. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: A prospective and observational multicenter study, EU-VAP/CAP Study Group. *Crit Care* 2011; 15: R62.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-9155.
- Guillamet CV, Kollef MH. Update on ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21: 430-438.
- Ramírez-Estrada S, Borgatta B, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia management. *Infect Drug Resist* 2016; 9: 7-18.
- Bassetti M, Welte T, Wunderink RG. Treatment of Gram-negative pneumonia in the critical care setting: is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? *Critical Care* 2016; 20: 19.
- Rello J, Riera J, Serrano R. What's new in ventilator-associated pneumonia? *Intensive Care Med* 2015; 41: 1954-1956.
- Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11: 159-177.
- De Pascale G, Montini L, Pennisi M. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Crit Care* 2014; 18: R90.
- Ramírez J, Dartois N, Gandjini H, et al. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 1756-1762.

22. Cristallini S, Hites M, Kabtouri H, et al. New regimen for continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(8): 4750-4756.
23. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs. 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *PneumA Trial Group. JAMA* 2003; 290: 2588-2598.
24. Pugh RJ, Cooke RP, Dempsey G. Short course antibiotic therapy for Gram-negative hospital-acquired pneumonia in the critically ill. *J Hosp Infect* 2010; 74: 337-343.
25. Salluh JIF, Souza-Dantas VC, Póvoa P. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23: 391-397.
26. Kiaei BA, Ghiasi F, Moradi D. Precalcitonin and C-reactive protein as markers in response to antibiotic treatment in ventilator-associated pneumonia in intensive care unit hospitalized patients. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 240.
27. Kwa AL, Loh C, Low JG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 754-757.
28. Rodríguez A, Barcenilla F. Antibióticos nebulizados. ¿Una opción adecuada para el tratamiento de la infección respiratoria relacionada con la ventilación mecánica? *Enfermería Clínica* 2015; 39: 97-100.
29. Poulakou G, Siakallis G, Tsiodras S, et al. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: roadmap and challenges. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15: 211-229.
30. Russell CJ, Shiroishi MS, Siantz E, Wu BW, Patino CM. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 40.
31. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR, et al. European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers. *European Respiratory Society Guidelines in the use of nebulizers. Eur Respir J* 2001; 18: 228-242.
32. Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: Application of guideline criteria. *Insights from the Society of Infectious Disease Pharmacists. Pharmacotherapy* 2010; 30: 562-584.
33. Imberti R, Cusato M, Villani P, et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after IV colistin methanesulfonate administration. *Chest* 2010; 138: 1333-1339.
34. Athanassa ZE, Markantonis SL, Fousteri MZ, et al. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1779-1786.
35. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, et al. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2645-2649.
36. Berlana D, Llop JM, Fort E, et al. Use of colistin in the treatment of multiple-drug-resistant gram-negative infections. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 39-47.
37. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1225-1233.
38. Wood GC, Boucher BA, Croce MA, et al. Aerosolized ceftazidime for prevention of ventilator-associated pneumonia and drug effects on the proinflammatory response in critically ill trauma patients. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 972-982.
39. Claridge JA, Edwards NM, Swanson J, et al. Aerosolized ceftazidime prophylaxis against ventilator-associated pneumonia in high risk trauma patients: results of a double-blind randomized study. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8: 83-90.
40. Hua F, Xie H, Worthington HV, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD008367.
41. Vardakas K, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 108-120.
42. Reina R, González AL, Lares MB. Uso de antibióticos nebulizados en pacientes con neumonía asociada al respirador. *Revisión de la literatura. Revista Argentina de Terapia Intensiva* 2018; 35(3).
43. Proyecto Neumonía Zero. Disponible en: <https://www.seguridaddelpaciente.es/es/proyectos/financiacion-estudios/proyecto-neumonia-zero/>. Consulta: marzo 2019.
44. Klompas M, Speck K, Howell MD, et al. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 751-761.
45. Price R, MacLennan G, Glen J, SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2197-g2197.
46. Klompas M, Li L, Kleinman K, et al. Associations between ventilator bundle components and outcomes. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1277-1283.