

d. Pregunta 4: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa?

La evidencia muestra que la etiología asociada a NAV difiere por países e instituciones. En USA, los más comunes son los bacilos entéricos gram-negativo (20%–40%), seguido del *S. aureus* (20%–30%), *P. aeruginosa* (10%–20%) y *Acinetobacter baumannii* (5%–10%)(43). En otros estudios de vigilancia internacionales se ha encontrado las siguientes frecuencias: *Staphylococcus aureus* (28%), *P. aeruginosa* (21.8%), *Klebsiella spp* (9.8%), *Escherichia coli* (6.9%), *Acinetobacter spp* (6.8%), y *Enterobacter spp* (6.3%); siendo todos estos gérmenes los causantes de más del 80% de los casos(44).

Se define SAMS (*S. aureus* meticilino sensible) a aquella cepa de *S. aureus* que es sensible a la meticilina (antibiótico beta-lactámico de la clase de las penicilinas), en cambio SAMR (*S. aureus* meticilino resistente o MRSA en sus siglas en inglés) es aquella cepa resistente a meticilina, para lo cual tiene la presencia del gen *mec*(45). Para definir la resistencia a meticilina, el germen debe ser resistente en pruebas de sensibilidad en el laboratorio a oxacilina o cefoxitina, o debe presentar el gen *mec* en pruebas de PCR. Los gérmenes resistentes a meticilina también son resistentes a antibióticos beta-lactámicos (con excepción de cefalosporinas de 5ta. generación)(46).

Se define como multidrogo-resistencia (MDR) a aquella infección que tenga resistencia adquirida a al menos un agente en tres clases diferentes de antimicrobianos, en cambio una infección XDR (Extensivamente resistente a drogas) es cuando existe resistencia a al menos un antibiótico en todas excepto dos clases de antibióticos(47).

Para la presente pregunta, se intenta evaluar qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa. La justificación de un tratamiento empírico se basa en que el retraso en el inicio de tratamiento y/o el tratamiento inadecuado está asociado con una mayor mortalidad(48).

Resumen de la evidencia: Se encontró que una de las dos guías identificadas y seleccionadas mediante la evaluación AGREE II establecía la recomendación para esta pregunta: la guía de IDSA (2016)(16).

En la revisión sistemática del IDSA(49) se encontró además los siguientes desenlaces:

Regímenes con cefalosporinas vs regímenes sin cefalosporinas

- **Mortalidad:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con cefalosporinas comparado con regímenes sin cefalosporinas (RR:0.97 IC 95% 0.7-1.3)
- **Respuesta clínica:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con cefalosporinas comparado con regímenes sin cefalosporinas (RR:0.92 IC 95% 0.8-1.1)
- **Resistencia Adquirida:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con cefalosporinas comparado con regímenes sin cefalosporinas (RR:2.36 IC 95% 0.6-8.9)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con cefalosporinas comparado con regímenes sin cefalosporinas (RR:1.01 IC 95% 0.8-1.3)

Regímenes con quinolonas vs regímenes sin quinolonas

- **Mortalidad:** Se encontraron 8 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con quinolonas comparado con regímenes sin quinolonas (RR:1.13 IC 95% 0.9-1.4)
- **Respuesta clínica:** Se encontraron 8 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con quinolonas comparado con regímenes sin quinolonas (RR:1.05 IC 95% 0.9-1.2)
- **Resistencia Adquirida:** Se encontraron 8 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con quinolonas comparado con regímenes sin quinolonas (RR:0.77 IC 95% 0.6-1.0)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 8 ECA donde se encontró menor riesgo de eventos adversos en regímenes con quinolonas comparado con regímenes sin quinolonas (RR:0.88 IC 95% 0.8-1.0)

Regímenes con penicilina anti-Pseudomonal vs regímenes sin penicilina anti-Pseudomonal

- **Mortalidad:** Se encontraron 4 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con penicilina anti-Pseudomonal comparado con regímenes sin penicilina anti-Pseudomonal (RR:1.12 IC 95% 0.9-1.5)
- **Respuesta clínica (cura clínica o mejora clínica documentada):** Se encontraron 4 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con penicilina anti-Pseudomonal comparado con regímenes sin penicilina anti-Pseudomonal (RR:1.10 IC 95% 0.8-1.5)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 4 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con penicilina anti-Pseudomonal comparado con regímenes sin penicilina anti-Pseudomonal (RR:0.96 IC 95% 0.8-1.2)

Regímenes con Aminoglucósidos vs regímenes sin Aminoglucósidos

- **Mortalidad:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con Aminoglucósidos comparado con regímenes Aminoglucósidos (RR:1.15 IC 95% 0.9-1.5)
- **Respuesta clínica:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con Aminoglucósidos comparado con regímenes Aminoglucósidos (RR:0.82 IC 95% 0.7-1.0)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 7 ECA donde no encontró diferencias entre regímenes con Aminoglucósidos comparado con regímenes Aminoglucósidos (RR:0.96 IC 95% 0.7-1.3)

Linezolid vs vancomicina

- **Mortalidad:** Se encontraron 2 ECA (n=1374) donde no encontró diferencias entre Linezolid comparado con Vancomicina (RR:0.91 IC 95% 0.7-1.2)
- **Cura clínica:** Se encontraron 2 ECA (n=213) donde no encontró diferencias entre Linezolid comparado con Vancomicina (RR:1.27 IC 95% 0.8-2.0)
- **Nefrotoxicidad:** Se encontraron 4 ECA (n=1940) donde se encontró que Linezolid (25/1010=2.5%) presentaba menor nefrotoxicidad que Vancomicina (52/930=5.6%) (RR:0.46 IC 95% 0.3-0.7)

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía de IDSA a partir del 01 de noviembre del 2015 al 31 de diciembre del 2017, usando en una primera etapa el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado los desenlaces evaluados en la guía de IDSA (mortalidad, respuesta clínica, resistencia adquirida, eventos adversos) comparando los métodos indicados. Dicha búsqueda replicó los términos de búsqueda usados en la guía del IDSA, buscando

revisiones sistemáticas, ECA y estudios longitudinales, no encontrándose evidencia nueva a la expuesta en la guía del IDSA. Además, se revisaron los artículos que citaron a alguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática hecha en IDSA, usando la base Scopus para el periodo 2015-2017, complementando la búsqueda en Pubmed y encontrándose una revisión sistemática publicada en 2016 que respondía la pregunta(50).

Durante la actualización de la evidencia, se encontró una revisión sistemática posterior a la GPC del IDSA, la revisión de Arthur (2016) que evaluó los siguientes desenlaces(50):

Monoterapia vs terapia combinada

- **Mortalidad:** Se encontraron 4 ECA (n=1163) donde no encontró diferencias entre monoterapia (113/567=20.0%) y terapia combinada (120/596=20.1%) (OR:0.97 IC 95% 0.7-1.3)
- **Cura clínica:** Se encontraron 2 ECA (n=350) donde no encontró diferencias entre monoterapia (71/173=41.0%) y terapia combinada (78/177=44.1%) (OR:0.88 IC 95% 0.6-1.4)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 2 ECA (n=813) donde no encontró diferencias entre monoterapia (104/460=22.6%) y terapia combinada (110/461=23.9%) (OR:0.93 IC 95% 0.7-1.3)

Carbapenems vs no carbapenems

- **Mortalidad:** Se encontraron 1 ECA (n=253) donde no encontró diferencias entre carbapenem (15/122=12.2%) y no carbapenem (25/131=19.1%) (OR:0.59 IC 95% 0.3-1.2)
- **Cura Clínica:** Se encontraron 3 ECA (n=598) donde se encontró que el grupo de carbapenem (177/295=60.0%) tuvo mayor cura clínica que el grupo de no carbapenem (150/303=49.5%) (OR:1.53 IC 95% 1.1-2.1)
- **Eventos adversos:** Se encontraron 3 ECA (n=1510) donde no encontró diferencias entre carbapenem (69/711=9.7%) y no carbapenem (94/799=11.8%) (OR:0.78 IC 95% 0.6-1.1)

Asimismo, el GEG-Local consideró que en los centros hospitalarios de Perú existe heterogeneidad de cepas. Como ejemplo de ello, un estudio realizado en EsSalud en el 2006 en Arequipa, encontró que la etiología encontrada en los casos de NAV de la UCI del Hospital Nacional Carlos Alberto Seguí Escobedo fue mayormente SAMR (29.6%) y *P. aeruginosa* (29.6%), así como la combinación de ambas cepas (14.8%) y la etiología polimicrobiana fue de 21%(51). Otro estudio realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia mostró que *P. aeruginosa* fue más común en UCI Emergencia (32.3%), en cambio en UCI Medicina y UCI Cirugía se encontró que *Acinetobacter sp.* fue más frecuente (29.3% y 29.2% respectivamente)(52).

Luego de revisar toda la evidencia, el GEG-Local decidió que podría emitir una recomendación sobre el uso de Vancomicina o Linezolid. Para los demás temas con respecto a los antibióticos para el tratamiento empírico de NAV clínicamente sospechosa, se consideró que la evidencia no abordaba directamente las cuestiones de interés, por lo que se decidió emitir puntos de buena práctica clínica.

Beneficios y daños de las opciones: La evidencia muestra que no hay diferencia entre Vancomicina o Linezolid para los desenlaces de mortalidad, erradicación de SAMR, respuesta clínica y erradicación microbiológica.

Calidad de la evidencia: El reporte de la calidad de la evidencia se encuentra en los anexos de la GPC de IDSA(49):

- a) Linezolid vs Vancomicina (GPC IDSA)
- Calidad de evidencia para mortalidad de cualquier causa: *Moderada (descendió 1 nivel por inconsistencia)*
 - Calidad de evidencia para respuesta clínica: Moderada (descendió 1 nivel por evidencia indirecta)
 - Calidad de evidencia para eventos adversos: Baja (descendió 1 nivel por evidencia indirecta)

Valores y preferencias: El GEG-Local consideró que los desenlaces priorizados para esta pregunta serían relevantes para los pacientes y sus familiares. Asimismo, no consideró que exista una preferencia clara de un antibiótico contra otro.

Aceptabilidad y factibilidad: El GEG-Local consideró que actualmente hacer un uso empírico racional de los antibióticos es factible en nuestro contexto.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que el uso racional de antibióticos en general es mucho más económico (en recursos humanos, en materiales y en potenciales complicaciones como infecciones multidrogo-resistentes) comparado con mantener el antibiótico, sin encontrarse diferencias en los desenlaces considerados importantes para el GEG-Local. Al comparar los precios de vancomicina y linezolid, según el observatorio de medicamentos, el precio mínimo de una ampolla de vancomicina 500mg es de 7 soles, y de una ampolla de linezolid 600mg/300ml es de 150 soles. Por ello, se consideró que el uso de vancomicina incurriría en un menor uso de recursos en comparación con linezolid.

De la evidencia a la recomendación:

- **Uso de linezolid o vancomicina:** la evidencia muestra la eficacia contra SAMR del linezolid y la vancomicina es similar y es de calidad moderada. Sin embargo, el costo de un tratamiento con vancomicina es mucho menor al costo de un tratamiento con Linezolid. En base a esto, se decidió **recomendar el uso de vancomicina** de primera elección para la cobertura empírica para SAMR. Sin embargo, en caso de que este medicamento esté contraindicado, se podrá usar Linezolid.
- Puesto que la evidencia fue de moderada calidad para mortalidad y respuesta clínica (aunque baja para efectos adversos), se decidió emitir una recomendación **fuerte**.

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. Debido a la alta frecuencia de *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos a nivel local y en lo encontrado en literatura mundial, el GEG-Local consideró la necesidad de que el tratamiento empírico siempre tenga cobertura contra *P. aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos (que eran los patógenos más comunes en sus instituciones).
2. Puesto que la frecuencia de SAMR no es tan alta como la frecuencia de *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos en los pacientes con NAV en EsSalud, el GEG-Local consideró que se debe incluir dentro de la terapia empírica cobertura contra SAMR solo cuando: (a) haya riesgo para SAMR y/o (b) pacientes tratados en unidades y servicios donde > 10% -20% de los aislamientos de SAMR. Como factores de riesgo para SAMR se consideraron: reciente hospitalización, cirugía reciente, VIH, uso de drogas inyectables, uso previo de antibióticos y residencia en centro de cuidado a largo plazo. Sin embargo, debería hacerse vigilancia continua para ver si hay cambios en la frecuencia de SAMR como ocurre en otros países, donde la frecuencia de SAMR en pacientes hospitalizados está incrementándose y puede ser muy alta.
3. El GEG-Local consideró que se debe escoger Linezolid en pacientes que presenten falla renal documentada y la institución no cuente con dosajes de niveles plasmáticos de vacomicina para guiar la terapéutica, debido a una menor nefrotoxicidad del Linezolid(53).
4. En caso de que se considere que es el paciente debe ser cubierto para SAMS, el GEG-Local consideró que el régimen debería incluir alguna de las siguientes opciones: piperacilina-tazobactam, cefepima, imipenem o meropenem. Estas opciones terapéuticas tienen cobertura contra SAMS, pero la decisión debe hacerse siempre en función de los resultados microbiológicos locales, descartándose (luego de evaluar los factores arriba señalados) de que sea SAMR. Esto está en consonancia con lo sugerido por la guía de IDSA(49).
5. Debido a la alta prevalencia de *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos y se sospecha resistencia antibacteriana, el GEG-Local sugirió que debería incluirse 2 antibióticos contra estos agentes en pacientes que cumplan cualquiera de estos factores: (a) factor de riesgo de multi-resistencia antimicrobiana (ver **tabla 8**), (b) pacientes en unidades donde > 10% de aislamientos Gram negativos son resistentes al agente considerado para monoterapia y (c) el perfil de susceptibilidad combinada de la institución lo justifique. Asimismo, se consideró que solo se podría dar un antibiótico (monoterapia) contra *Pseudomona aeruginosa* en el caso de que el paciente no tenga factores de riesgo para resistencia antimicrobiana y si fuera un paciente que están siendo tratados en UCI, donde ≤10% de aislamientos de Gram negativos son resistentes al agente que se considera como monoterapia. Entre los factores de riesgo para *P. aeruginosa* resistente encontramos recibir nutrición parenteral total, uso previo de carbapenems y uso previo de fluorquinolonas(54).
6. Sobre el uso de Aminoglucósidos en estos pacientes con NAV, el GEG-Local sugirió evitarlos debido a que son antibióticos con la mala penetración pulmonar(55), el riesgo de nefrotoxicidad(56) y ototoxicidad(57). La revisión sistemática del IDSA sugiere que están asociados con una menor respuesta clínica comparadas con otras clases de antibióticos(16).
7. En relación al uso de colistina, el GEG-Local considero que, si bien la colistina es segura y eficaz contra Gram negativo(58), se debería evitar su uso cuando existan agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada, puesto que existe un incremento preocupante de las tasas locales de resistencia a colistina.
8. Se consideró que, en pacientes con sospecha de NAV, se debería usar la colistina solo si hay sospecha de infección MDR o XDR, definida como presentar alguno de los factores en la **Tabla 8**. Como sugiere la GPC del IDSA(16), la colistina es usualmente la última oportunidad como terapia antibiótica en patógenos resistentes, por lo que se debe usar de forma racional y solo en casos de sospecha de resistencia.

Tabla N°8: Factores de riesgo para patógenos multidrogo resistentes

Factores de riesgo para multi-resistencia en NAV	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibiótico dentro de los 90 días previos • Shock séptico al momento de tener el episodio de NAV • Síndrome de distrés respiratorio agudo previo al episodio de NAV • 5 o más días de hospitalización previo a la ocurrencia del episodio de NAV • Terapia de reemplazo renal agudo previo al inicio del episodio de NAV
Factores de riesgo para multi-resistencia en NIH	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibiótico dentro de los 90 días previos
Factores de riesgo para SAMR en NAV/NIH	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibiótico dentro de los 90 días previos
Factores de riesgo para SAMR en NAV/NIH	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de antibiótico dentro de los 90 días previos
Adaptada y traducida de la tabla 2 de la GPC de IDSA(16)	

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En pacientes con sospecha de NAV, todos los regímenes de terapia antibiótica empírica deben tener cobertura contra *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* y otros bacilos gram negativos.

Recomendación:

2. Para pacientes con sospecha de NAV que requieren cobertura empírica para SAMR, recomendamos usar vancomicina como primera opción. **(Recomendación fuerte a favor, evidencia de moderada calidad)**

Puntos de buena práctica clínica:

3. En pacientes con sospecha de NAV que están siendo tratados de forma empírica se debe prescribir un antibiótico con actividad contra SAMR cuando el paciente cumpla con cualquiera de los siguientes factores:
 - Pacientes con algún factor de riesgo para SAMR (reciente hospitalización, cirugía reciente, infección por VIH, uso de drogas inyectables, uso previo de antibióticos o estancia prolongada en el centro hospitalario)
 - Pacientes tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos sean de SAMR
4. En pacientes con sospecha de NAV que requieren cobertura empírica para SAMR, se puede seleccionar de manera empírica linezolid siempre y cuando el paciente presente falla renal documentada y la institución no cuente con dosaje de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica.

5. Para los pacientes con NAV que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de infección por *P. aeruginosa* o por bacilos gram negativos como los siguientes:
 - Pacientes con al menos un factor de riesgo de multi-resistencia antimicrobiana
 - Pacientes en unidades donde > 10% de aislamientos de Gram negativos son resistentes al agente considerado para monoterapia
 - Cuando el perfil de susceptibilidad microbiana combinada de la institución lo justifique se sugiere prescribir dos antibióticos contra *P. aeruginosa* (de diferentes mecanismos de acción) por un potencial mayor riesgo de resistencia.
6. Si el médico tratante de acuerdo a la estratificación de riesgos realizada o a las recomendaciones establecidas por las políticas de gerenciamiento de antibióticos locales (a partir de perfil de susceptibilidad antimicrobiana combinada) lo considera, puede optar por el manejo con un único antibiótico con actividad contra *P. aeruginosa*.
7. En pacientes con sospecha de NAV, se debería evitar los aminoglucósidos si se dispone de agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada.
8. En pacientes con sospecha de NAV, se debería evitar la colistina si existen agentes alternativos con actividad Gram negativa adecuada.
9. En pacientes con sospecha de NAV, se debe valorar el uso de colistina ante la sospecha de infección por bacilos gram negativos MDR o XDR.