

Impacto clínico del tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes con infección. Hospital Pablo Tobón Uribe 2009

Clinical impact of empiric antimicrobial therapy in patients with infection. Hospital Pablo Tobón Uribe 2009

Clara Cristina Lopera Díaz^{1,2}, Christian Orrego Jiménez¹

RESUMEN

Introducción: es claro el beneficio del inicio apropiado de la terapia antimicrobiana empírica en la mortalidad y estancia hospitalaria en pacientes críticos con sepsis, bacteriemias, neumonía nosocomial, entre otros. Sin embargo, en pacientes hospitalizados en salas este beneficio no está establecido. **Metodología:** se realizó un estudio observacional analítico en 216 pacientes no críticos hospitalizados en el Hospital Pablo Tobón Uribe, entre octubre de 2008 y enero de 2009, por sospecha de infección adquirida en la comunidad y en el hospital, en quienes se reportó un cultivo positivo y recibieron terapia antibiótica empírica, que se clasificó en adecuada o inadecuada de acuerdo con la sensibilidad del germen aislado en la muestra tomada en el momento de iniciar la terapia mencionada. **Resultados:** del total de muestras, se distribuyeron 139 en el grupo de la terapia adecuada y 75 en la terapia inadecuada. La mortalidad en el grupo de terapia adecuada fue de 5.7% y en la inadecuada 2.6%, (RR 2.16, IC 95% 0.47-9.9, valor $p=0.30$). La mediana de tiempo de estancia hospitalaria desde el ingreso fue de 10 días en el grupo de terapia adecuada (RIQ 7-18) y 12 días en el grupo de terapia inadecuada (RIQ 5-7), valor $p=0.034$. **Conclusión:** en los pacientes no críticos que desarrollan algún tipo de infección y que necesitaron manejo hospitalario y en quienes se inicia terapia antimicrobiana empírica, el inicio temprano y el cubrimiento antimicrobiano efectivo, no mostró diferencias significativas sobre la mortalidad, pero sí sobre la estancia hospitalaria.

Palabras clave: Periodo de permanencia, infección, hospitalización.

ABSTRACT

Introduction: The benefit of adequate starting of empirical antimicrobial therapy over mortality and length of hospital stay in critical care patients with sepsis, bacteremia and nosocomial pneumonia is clear. Nevertheless, such benefit has not been established among non critical hospitalized patients, this benefit is not established. **Methods:** An observational analytic study was carried in 216 non critical patients who were hospitalized at Hospital Pablo Tobón Uribe between October 2008 and January 2009 because of suspected community and in-hospital acquired infectious diseases, in whom a positive microbiologic culture was obtained and who received empirical antimicrobial therapy, classified as adequate or inadequate based on the sensibility of the isolated bacteria of the sample taken at the time of beginning such therapy. **Results:** Out of total samples, 139 were classified as adequate therapy and 75 as inadequate. Mortality in the adequate therapy group was 5.7% and in the inadequate group, 2.6% (RR 2.16 CI 95% 0.47-9.9, p value=0.30.), the average of hospital stay length from the beginning of the hospitalization was 10 days in the adequate therapy group (IQR 7-18) and 12 days in inadequate therapy (IQR 5-7), p value 0.034. **Conclusion:** In non critical patients who develop infectious disease of any kind, requiring in-hospital management and in whom antimicrobial empiric therapy is started, early beginning and effective antimicrobial coverage do not offer significant benefits over mortality, although it does have a benefit regarding length of stay.

Keywords: length of stay, infection, hospitalization.

¹ Médico Internista. Hospital Pablo Tobón Uribe

² Docente. Universidad Pontificia Bolivariana

Correspondencia: Clara Cristina Lopera Díaz. Correo electrónico: clarita436@hotmail.com

Fecha de recibido: 25 de agosto de 2009

Fecha de aprobado: 28 de septiembre de 2009

INTRODUCCIÓN

Las infecciones que ocasionan hospitalización de los pacientes, implican una significativa morbimortalidad, que es modificada principalmente por el inicio adecuado y temprano de la terapia antimicrobiana. La selección del antibiótico apropiado está basada en las guías que ofrece la literatura según el foco infeccioso identificado. Sin embargo, esta efectividad puede variar, según las estadísticas de los aislamientos en los hospitales locales, lo que ocasiona demoras en el inicio de la terapia efectiva que sólo es adecuada luego del reporte de los cultivos. Esto se ve reflejado en la mortalidad, la estancia hospitalaria y en los costos totales¹⁻⁶.

Una de las causas de la selección inadecuada del antibiótico empírico es la resistencia del germen responsable, que se encuentra entre el 14 y 50% de los aislamientos microbiológicos⁷; el conocimiento de la flora local ha sido una estrategia sugerida en las guías de terapia antimicrobiana para evitar fallas en el manejo empírico, pero aún no se ha evaluado su efectividad y aplicación en nuestro medio^{7,8}.

En el año 2007, en el Hospital Pablo Tobón Uribe, una institución con 300 camas, se presentaron 567 casos de sepsis (definida como pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y un foco infeccioso detectado) con estancias promedio de 16 días (rango 14–28.6), y en pacientes que presentaban infecciones localizadas con una estancia promedio de 8 días. Si se aplicara la reducción de dos días en el tiempo de estancia hospitalaria encontrada en algunos estudios, ésta se podría disminuir en 1 134 días-cama/paciente/año. Por esta razón, pretendemos describir el impacto que tiene la elección correcta de la antibioticoterapia empírica en la estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes no críticos.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, analítico, de cohorte en los pacientes que fueron

hospitalizados durante los meses de octubre de 2008 y enero de 2009 en el Hospital Pablo Tobón Uribe, con sospecha de patología infecciosa, y en quienes se reportó un aislamiento microbiológico positivo en una muestra corporal. Se evaluó la conducta tomada por el médico tratante con respecto a la terapia antibiótica formulada, su impacto en la mortalidad del paciente y en el tiempo de estancia hospitalaria.

Se incluyeron los primeros cultivos positivos de pacientes de todas las edades, hospitalizados en la institución, a quienes se les aisló al menos una de las siguientes bacterias: enterobacterias, bacilo gram negativo no fermentador, *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. Las muestras fueron obtenidas en cultivo de aerobios, hemocultivos, urocultivos y coprocultivos.

Se excluyeron del estudio los cultivos positivos de pacientes ambulatorios, hospitalizados en la Unidad de cuidados intensivos o especiales de la institución, los reportes positivos luego del primer cultivo ingresado al estudio en la misma hospitalización o los que reportaran crecimiento de gérmenes no incluidos en los grupos de inclusión como *Streptococcus* spp. *Listeria monocytogenes*, *Neisseria* spp. *Moraxella catharralis*, levaduras, actinomicetos.

Se identificaron los reportes de cultivos positivos directamente en el laboratorio de Microbiología clínica del hospital. Posteriormente, se revisó la modificación terapéutica documentada en la historia clínica. Se concibe como terapia empírica adecuada el no cambio de antibiótico por sensibilidad o por la disminución del espectro del mismo luego del reporte. Como terapia empírica inadecuada, el aislamiento de germen resistente o terapia no dirigida a la sensibilidad reportada, y la no modificación del medicamento, a pesar de no ser efectivo. El seguimiento se realizó con base en la historia clínica hasta el alta o su fallecimiento, o hasta que completara 90 días hospitalarios.

Para disminuir sesgos, se excluyeron los pacientes de la Unidad de cuidados especiales e intensivos por ser pacientes críticos. La recolección de datos fue dividida así: la

información de aislamientos y el cambio de tratamiento fueron tomados desde la historia clínica electrónica por los miembros del laboratorio de Microbiología, y los datos de desenlace clínico por el personal médico ajeno al manejo del paciente. Las pérdidas en el seguimiento se definieron como los pacientes que fueron trasladados a otra institución.

Para el análisis estadístico se hizo una distribución de frecuencias absolutas y relativas del sexo y las comorbilidades del paciente. La edad se expresó como mediana y rango intercuartílico, gracias a que tiene una distribución no normal. Para comparar las variables categóricas con la terapia antibiótica adecuada o inadecuada, se utilizó la prueba Chi cuadrado de independencia, y para la edad la prueba U de Mann-Whitney. La mortalidad en cada grupo de terapia se expresó como frecuencia relativa, con su riesgo relativo e intervalo de confianza del 95%. Se consideró como significativo un valor p de dos colas < 0.05. Se empleó el paquete estadístico SPSS® versión 15.0 (SPSS Inc; Chicago, Illinois, USA).

Dado que el estudio es observacional descriptivo, es un estudio sin riesgo, según el artículo 11 de la Resolución 008430 de 1993 del

Ministerio de Salud colombiano. Adicionalmente, cumple con las recomendaciones de la Declaración de Asamblea Médica Mundial de Helsinki.

RESULTADOS

Se obtuvo un total de 229 muestras de pacientes potencialmente elegibles, se excluyeron 13 por datos incompletos, se contó con 216 muestras de cultivos; 141 pertenecientes a pacientes que recibieron terapia empírica adecuada y 75, que tuvieron terapia inadecuada. Durante el seguimiento, 2 (1.4%) pacientes que recibieron terapia adecuada fueron remitidos a otra institución, por lo que no pudieron continuar en el estudio, es decir, quedaron 139 pacientes en el grupo de terapia adecuada y 75 en la terapia inadecuada (Figura 1). La distribución por sexo fue similar entre los dos grupos, la edad fue desde 1.5 meses hasta 92 años, con una mediana de 50 (RIQ 26 - 68) y desde 11 meses hasta 99 años para el grupo de terapia inadecuada, con una mediana de 58 años (RIQ 39-75) (Tabla 1).

Con respecto a las comorbilidades, su prevalencia fue mayor en el grupo que recibió terapia inadecuada, entre ellas, la

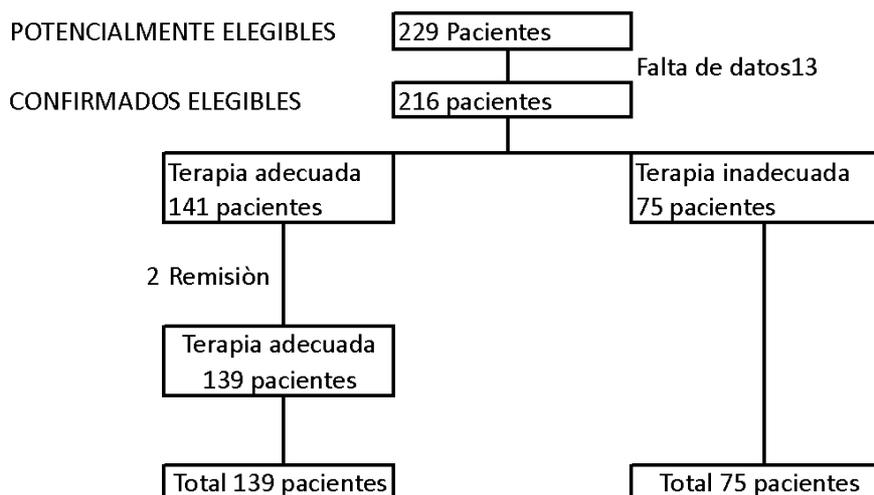


Figura 1. Flujograma de ingreso de pacientes

más predominante fue Diabetes Mellitus (DM2) en un 24%, seguida de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) con 12% y Enfermedad Renal Crónica (ERC) con 8% (Tabla 1).

En el grupo de terapia adecuada predominaron las muestras de orina, sangre y otros tejidos, mientras que en los pacientes que recibieron terapia inadecuada, las muestras fueron tomados de orina, seguido de herida quirúrgica y osteomuscular (Tabla 2).

En cuanto a los aislamientos, el germen más frecuentemente aislado en el grupo que recibió terapia antimicrobiana adecuada fue *Escherichia coli* con un 38.8%, *Staphylococcus aureus* 21.5%, *Klebsiella pneumoniae* en un 11.5% y *Enterobacter cloacae* 2.3%. En el grupo de terapia inadecuada, el germen predominante también fue *E. coli* (38.7%), seguido de *K. pneumoniae* (16%), *Pseudomonas aeruginosa* (10.7%) y *E. cloacae* (5.3%). Es menester decir que *E. cloacae* y *P. aeruginosa* se aislaron principalmente en el grupo de terapia inadecuada (Tabla 3).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y microbiológicas de los pacientes hospitalizados que recibieron terapia empírica en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Octubre 2008 - Enero 2009

Variables	Terapia adecuada	Terapia inadecuada	Valor p
	n=139 No. (%)	n= 75 No. (%)	
Sexo masculino	73 (53)	38 (50)	0.796
Edad en años*	50 (26 - 68)	58 (39-75)	0.767
Diabetes Mellitus	23 (16.5)	18 (24)	0.186
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	8 (5.8)	9 (12)	0.107
Enfermedad renal crónica	17 (12.2)	6 (8)	0.340
Virus de la inmunodeficiencia humana	0 (0)	2 (2.7)	0.053
Neoplasia	22 (15.8)	16 (21.3)	0.315
Falla cardiaca	6 (4.3)	2 (2.7)	0.544
Consumo crónico de esteroides	8 (5.8)	4 (5.3)	0.898
Quimioterapia	7 (5)	5 (6.6)	0.621

* Mediana (Rango intercuartílico)

Tabla 2. Tipos de muestra de aislamiento microbiológico de los pacientes hospitalizados que recibieron terapia empírica en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Octubre 2008 - Enero 2009

Tipo de muestra	Terapia adecuada	Terapia inadecuada
	n=139 No. (%)	n=75 No. (%)
Sangre	29 (21)	0
Orina	60 (43)	39 (52)
Herida quirúrgica	12 (8.6)	12 (16)
Cavidad abdominal	10 (7)	6 (8)
Tracto respiratorio	5 (3)	0
Osteomuscular	8 (5.7)	11 (14)
Otros*	15 (10.7)	7 (9.3)

* Tejidos blandos, tracto gastrointestinal y líquido pleural

Posterior al reporte de la susceptibilidad a los antimicrobianos, se presentó un cambio en la prescripción del antibiótico motivado por una disminución del espectro antimicrobiano en 65 (30.4%) pacientes del grupo de terapia adecuada y en ningún paciente del otro grupo. Resistencia antimicrobiana en 53 (24.8%) pacientes de la terapia empírica inadecuada y ningún paciente del otro grupo, mejor pertinencia antibiótica en 23 (10.7%) pacientes que recibieron terapia empírica adecuada y 9 (4.2%) pacientes con terapia inadecuada, y se inició tratamiento con el resultado de la sensibilidad del germen en 8 (3.7%) pacientes pertenecientes únicamente al grupo de terapia inadecuada. No hubo modificación de la terapia antimicrobiana en 51 (23.8%) casos del grupo de terapia adecuada y sólo 5 (2.3%) del grupo de terapia empírica inadecuada (Tabla 4).

La mediana de tiempo de estancia hospitalaria desde el ingreso fue de 12 días en el grupo de terapia inadecuada (RIQ 5-7), y 10 días en el grupo de terapia adecuada (RIQ 7-18), con una diferencia estadísticamente significativa de 2 días, valor $p=0.034$. La mortalidad intrahospitalaria fue de 5.7% en el grupo que recibió tratamiento antibiótico adecuado desde la identificación de la infección, con respecto a 2.6% del grupo de pacientes que recibió terapia inicial inadecuada, RR 2.16 IC 95% 0.47 – 9.91, valor $p=0.30$.

DISCUSIÓN

La terapia inadecuada, definida como el tratamiento anti-infeccioso microbiológicamente inefectivo contra el germen causal, ha sido motivo de múltiples estudios en pacientes sépticos o críticos, con bacteriemia por *Staphylococcus*

Tabla 3. Microorganismos aislados en las muestras de los pacientes hospitalizados que recibieron terapia empírica en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Octubre 2008 - Enero 2009

Microorganismo*	Terapia adecuada	Terapia inadecuada
	n=139 No. (%)	n=75 No. (%)
<i>E. coli</i>	54 (38.8)	29 (38.7)
<i>S. aureus</i>	30 (21.5)	3 (4)
<i>K. pneumoniae</i>	16 (11.5)	12 (16)
<i>P. aeruginosa</i>	6 (4.3)	8 (10.7)
<i>E. cloacae</i>	4 (2.9)	4 (5.3)
Otros	29 (20.7)	19 (25.3)

*Valor $p=0.002$

Tabla 4. Motivo de cambio de antibiótico de los pacientes hospitalizados que recibieron terapia empírica en el Hospital Pablo Tobón Uribe. Octubre 2008- Enero 2009

Motivo del cambio de antibiótico	Total= 133 No. (%)
Disminución del espectro antibiótico según sensibilidad	65 (30.4)
Resistencia del germen al antibiótico actual	53 (24.8)
Sin dato	56 (26.2)
Cambio a antibiótico más sensible según el antibiograma	32 (15)
Inicio de tratamiento únicamente después del aislamiento bacteriológico.	8 (3.7)

spp, infecciones intraabdominales y neumonía asociada con el ventilador, lo que representa aumento en mortalidad. Sin embargo, en pacientes no críticos, esta evidencia no es clara, pues hay estudios que no muestran diferencias sobre la supervivencia de los pacientes en relación con el momento de inicio de antibiótico⁹⁻¹².

Este estudio, por ser realizado en una institución de tercer y cuarto nivel de atención, incluyó pacientes con comorbilidades comunes en el ámbito hospitalario, como Enfermedad renal crónica, Diabetes Mellitus, enfermedades pulmonares y falla cardíaca; el 60% de los pacientes recibió terapia antibiótica adecuada. Una explicación puede ser el uso de protocolos institucionales y la permanente información de la sensibilidad local de los gérmenes más comúnmente aislados, beneficio ya confirmado por otros autores¹³.

Uno de los desenlaces estudiados con mayor frecuencia es el impacto de la terapia adecuada en la estancia hospitalaria, tomada tanto desde el ingreso como desde la toma del cultivo. Este estudio mostró diferencias estadísticamente significativas al respecto en favor de la terapia empírica adecuada.

Si bien lo esperado era encontrar un beneficio con la terapia adecuada en cuanto a mortalidad y, aunque así no lo muestran los resultados finales, se podrían encontrar algunas explicaciones de este resultado. La temprana consulta de los pacientes desde el inicio de los síntomas, podría favorecer la rápida resolución del compromiso infeccioso, a pesar de las comorbilidades, que disminuiría la magnitud del impacto negativo que representa la terapia inadecuada. La efectividad de sistemas de laboratorio, si informan oportunamente los resultados de resistencias y para corregir conductas a tiempo que modifican la evolución clínica del paciente.

Los gérmenes más comunes implicados con resistencia fueron *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* y las comorbilidades como DM2,

EPOC y ERC, son las características de los pacientes que recibieron terapia inadecuada, lo que debe llamar la atención del clínico cuando se enfrente a dichas patologías, para tener consideraciones especiales en cuanto a la elección de la terapia empírica e identifique los factores de riesgo para la presencia de mecanismos de resistencia comunes en los microorganismos aislados, como la producción de betalactamasas de espectro extendido. De esta manera, se ofrece un tratamiento más acertado en una población de pacientes con comorbilidades prevalentes en servicios de hospitalización médica.

Por otra parte, el análisis de los datos arrojados en el presente trabajo suscita nuevas preguntas para resolver en trabajos posteriores como el tamaño de las diferencias en mortalidad y estancia hospitalaria con tratamientos empíricos en pacientes con Diabetes, EPOC y Enfermedad renal crónica y si la localización del foco infeccioso afecta dichas variables.

Se concluye que la terapia antimicrobiana empírica efectiva no parece ofrecer un beneficio estadísticamente significativo en la mortalidad, pero sí en la estancia hospitalaria de pacientes no críticos con aislamientos infecciosos. Sin embargo, no se han valorado desenlaces como mejoría sintomática y tiempo en la demora de resolución de la infección, datos fundamentales para evitar complicaciones en pacientes expuestos a un ambiente nosocomial y con factores de riesgo para adquirir nuevas infecciones.

Es importante aclarar que esto no debe desanimar al clínico con el juicioso manejo de estos pacientes y la adherencia a las guías locales. De todos modos se requieren más estudios al respecto.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Los autores de este artículo declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Slade E, Tamber PS, Vincent JL. The surviving sepsis campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care*. 2003; 7:1-2.
2. Gamacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garmacho-Montero C, Cayuela A, Jiménez R, Barroso S, *et al*. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care*. 2006; 10:111.
3. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the icu setting. *Chest*. 2000; 118:146-55.
4. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999; 115:462-74.
5. Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecarichi EM, Posteraro B, Fiori B, *et al*. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007; 51:1987-94.
6. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, Kim EC, *et al*. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49:760-6.
7. Scarsi KK, Feinglass JM, Scheetz MH, Postelnick MJ, Noskin GA. Impact on inactive empiric antimicrobial therapy on inpatient mortality and length of stay. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006; 50:3355-60.
8. Degoricija V, Sharma M, Legac A, Gradiser M, Sefer S, Vucicevic Z. Survival analysis of 314 episodes of sepsis in medical intensive care unit in university hospital: impact of intensive care unit performance and antimicrobial therapy. *Croat Med J*. 2006; 47:385-97.
9. Harbarth S, Nobre V, Pittet D. Does Antibiotic selection impact patient outcome? *Clin Infect Dis*. 2007; 44:87-93.
10. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, *et al*. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:1118-26.
11. Davey PG, Marwick C. Appropriate vs inappropriate antimicrobial therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14 Supl 3:15-21.
12. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Herrera-Melero I, Aldabó-Pallas Cayuela-Domínguez A, Márquez-Vacaro JA, *et al*. Mortality and morbidity attributable to inadequate empirical antimicrobial therapy in patients admitted to the icu with sepsis: a matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 436-441.
13. Lancaster JW, Lawrence KR, Fong JJ, Doron SI, Garpestad E, Nasraway SA, *et al*. Impact of an institution-specific hospital-acquired pneumonia protocol on the appropriateness of antibiotic therapy and patient outcomes. *Pharmacotherapy* 2008; 28:852-862.