



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Lo que hay que cubrir y lo que no hay que cubrir en la infección intraabdominal

Xavier Guirao

Servicio de Cirugía General, Hospital General de Granollers, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Infección intraabdominal  
Factores de riesgo de fracaso terapéutico  
Adecuación del tratamiento antibiótico

A pesar de la mejora en el conocimiento de la fisiopatología de la infección grave, de las técnicas diagnósticas, del tratamiento antibiótico, de los cuidados perioperatorios y de la técnica quirúrgica, todavía un porcentaje relevante de pacientes afectados de infección intrabdominal (IAB) desarrolla estadios avanzados de infección y precisa el ingreso en las unidades de cuidados intensivos.

El éxito del tratamiento de la IAB es multifactorial y es necesario saber que la mejor pauta antibiótica puede fracasar si el control del foco de la infección es deficiente o difícil de conseguir. El presente capítulo discute la adecuación del tratamiento antibiótico empírico y los principales patógenos que se han asociado con el fracaso terapéutico. Además, se analizan las situaciones y pacientes de riesgo en los que es precisa una cobertura antibiótica más amplia. El uso excesivo de antibióticos en espectro, cantidad y duración, sin tener en cuenta estos preceptos, puede conducirnos a un modelo de atención poco sostenible en un entorno amenazado por la escasez en la investigación y desarrollo de nuevas moléculas necesarias para atender la aparición de patógenos resistentes a los antibióticos actuales.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### What should and should not be covered in intraabdominal infection

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Intraabdominal infection  
Risk factors of antibiotic treatment failure  
Appropriateness of empirical antibiotic therapy

Despite improvements in our knowledge of the physiopathology of severe infection, diagnostic methods, antibiotic therapy, postoperative care and surgical techniques, a substantial number of patients with intra-abdominal infection (IAI) will develop advanced stages of septic insult requiring admission to the intensive care unit.

The success of treatment of IAI is multifactorial and the best antibiotic protocol may be insufficient unless adequate control of the focus of infection has been achieved. The present article discusses the appropriateness of empirical antibiotic therapy and the main pathogens associated with treatment failure. We also analyze the patients at risk of infection with microorganisms requiring broad-spectrum antimicrobial coverage. However, excessive antibiotic treatment, in terms of either spectrum or duration, could jeopardize future patients in an environment already threatened by the scarcity of research and development into new molecules required for the emergence of pathogens resistant to current antibiotics.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved

### Introducción

A pesar de la mejora en el conocimiento de la fisiopatología de la infección grave, de las técnicas diagnósticas, del tratamiento antibiótico, de los cuidados perioperatorios y de la técnica quirúrgica, todavía un porcentaje relevante de pacientes afectados de infección intraabdominal (IAB) desarrolla estadios avanzados de infección y precisa el ingreso en las unidades de cuidados intensivos. En este

contexto, la mortalidad es del 23%<sup>1</sup>, afectando sobre todo a los pacientes de más edad, con mayor comorbilidad, y a los diagnosticados en las fases más avanzadas de la sepsis.

El éxito del tratamiento de la IAB es multifactorial y es necesario saber que la mejor pauta antibiótica puede fracasar si el control del foco de la infección es deficiente o difícil de conseguir. Es preciso hacer énfasis también en el concepto de que el tratamiento antibiótico adecuado no sólo se refiere a su actividad frente a la flora responsable de la IAB, sino también al inicio lo más precoz posible y a la dosificación adecuada. La elección del antibiótico debe tener en cuenta también el mejor perfil farmacocinético-farmacodinámico en función de la situación hemodinámica del paciente y la duración

Correo electrónico: xguirao@teletel.es

ajustada del tratamiento, con objeto de retardar la aparición de resistencias y no comprometer el tratamiento de futuros pacientes.

En el presente capítulo se discute la adecuación del tratamiento antibiótico empírico y los principales patógenos que se han asociado con el fracaso terapéutico. Además, se analizan las situaciones y pacientes de riesgo en los que es precisa una cobertura antibiótica más amplia. El uso excesivo de antibióticos en espectro, cantidad y duración sin tener en cuenta estos preceptos, puede conducirnos a un modelo de atención poco sostenible en un entorno amenazado por la escasez en la investigación y desarrollo de nuevas moléculas necesarias para atender la aparición de patógenos resistentes a los antibióticos actuales<sup>2</sup>.

### Tipos de infección intraabdominal

El término IAB se refiere al proceso infeccioso que bien afecta a la pared de las vísceras huecas o difunde más allá de sus límites, afectando al compartimiento peritoneal. Los principales tipos de IAB son las peritonitis y los abscesos intraabdominales.

Clásicamente, se han clasificado las peritonitis en primarias, secundarias y terciarias.

- La peritonitis primaria se define como la infección peritoneal, generalmente monomicrobiana, en la que no se ha documentado una alteración macroscópicamente visible de la integridad del tracto gastrointestinal. Si bien la forma más frecuentemente descrita es la de peritonitis espontánea asociada a enfermedad hepática avanzada (ascitis infectada), se han observado infecciones primarias en pacientes portadores de catéteres peritoneales. Generalmente, el tratamiento antibiótico es suficiente para tratar este tipo de IAB. Sin embargo, la peritonitis primaria en el contexto de la sepsis estreptocócica (síndrome del choque séptico estreptocócico), puede requerir la atención quirúrgica para descartar una peritonitis secundaria y confirmar el origen monomicrobiano de la IAB primaria y reducir el inóculo peritoneal<sup>3</sup>.
- La peritonitis secundaria a la perforación de víscera hueca es el tipo de IAB más frecuente que el cirujano deberá atender. Los patóge-

nos *core* responsables de esta entidad son las enterobacterias, fundamentalmente *Escherichia coli*, los cocos grampositivos y los microorganismos anaerobios (tabla 1). Es en este tipo de IAB donde, además del tratamiento antibiótico empírico, se debe asociar algún gesto para reducir y controlar el inóculo bacteriano (control del foco de la IAB).

- La peritonitis terciaria se ha definido como la IAB "postinfección" y suele afectar a pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos repetidos, ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y en los que frecuentemente coexisten infecciones a distancia (infección respiratoria, sepsis por catéter y urinaria), estancia hospitalaria prolongada y que han tenido tratamiento antimicrobiano previo. Estos pacientes presentan una elevada mortalidad y los patógenos responsables de la infección son típicamente nosocomiales, predominando cocos grampositivos resistentes (estafilococos coagulasa-negativa y *Enterococcus* spp.), *Candida* spp. y bacilos gramnegativos (BGN) no fermentadores (BGNNF). Sin embargo, este tipo de infección gravada de una alta mortalidad, quizás es diferente de la infección persistente y/o recurrente que se observa en el paciente tratado por IAB en el que el control del foco ha sido insuficiente o ha presentado fracaso terapéutico por inadecuación del tratamiento antibiótico empírico inicial. En estos pacientes, el rescate terapéutico a tiempo puede evitar el fallo multiorgánico y el fallecimiento del paciente.

### Abscesos intraabdominales

La disposición y dinámica de los fluidos del compartimiento peritoneal persiguen la eliminación y acantonamiento de la infección peritoneal diseminada. Además, el reconocimiento de los patrones moleculares bacterianos por los receptores de los macrófagos peritoneales inicia el reclutamiento de leucocitos y monocitos en la cavidad peritoneal, favoreciendo la eliminación del inóculo bacteriano. La respuesta inflamatoria estimula la cascada de la coagulación y la formación de fibrina, cuya misión es el secuestro y acantonamiento bacteriano además de limitar la contaminación bacteriana. Teleológicamente, la formación de los abscesos intraabdominales represen-

**Tabla 1**

Patógenos relevantes en la infección intraabdominal y que precisan cobertura antibiótica específica, en función del tipo de infección, gravedad y factores de riesgo de mala evolución

Origen	Comunitaria		Nosocomial	
	Leve-moderada (1)	Grave (1)	Postoperatoria (incluye endoscopia terapéutica)	Recidivante-persistente (peritonitis terciaria)
Sin factores de riesgo de mala evolución (2)		Patógenos <i>core</i> + <i>Enterococcus faecalis</i> + Pacientes en shock séptico o sepsis muy grave o foco biliar		
	Patógenos <i>core</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + Pacientes con IAB postoperatoria de foco gastroduodenal ± tinción de Gram para hongos <i>Candida</i> spp.		Patógenos <i>core</i> + Enterobacteria productora de BLEE + <i>E. faecium</i> resistentes a β-lactámicos + Otros cocos grampositivos resistentes β-lactámicos + <i>P. aeruginosa</i> + <i>Candida</i> spp.
Con factores de riesgo de mala evolución (2)		Patógenos <i>core</i> + Enterobacteria productora de BLEE + <i>E. faecalis</i> + Pacientes en shock séptico o sepsis muy grave o foco biliar <i>P. aeruginosa</i> + Pacientes con IAB postoperatoria de foco gastroduodenal ± tinción de Gram para hongos <i>Candida</i> spp.		
	Patógenos <i>core</i> + Enterobacteria productora de BLEE			

BLEE: β-lactamasas de espectro extendido; IAB: infección intraabdominal.

ta la respuesta adecuada del huésped inmunocompetente, contrariamente a lo que ocurre en el paciente afectado de peritonitis terciaria en la que la IAB está mal localizada.

### Microbiología de la infección intraabdominal: comunitaria y nosocomial

- En la IAB de origen comunitario predominan los BGN, con *E. coli* (25-30%) a la cabeza, seguido a distancia de *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa* (3-6%). Los microorganismos anaerobios, fundamentalmente del grupo *Bacteroides fragilis*, ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia de los cultivos microbiológicos (8,6-14,3%)<sup>4-6</sup>. Los cocos grampositivos también son relevantes en la IAB, destacando *Streptococcus* spp. (16%), *Staphylococcus* spp. (5,2%) y, en menor medida, *Enterococcus* spp. (4,7%), fundamentalmente *E. faecalis*.
- En la IAB de inicio nosocomial, principalmente peritonitis y abscesos postoperatorios, *Escherichia coli* sigue siendo la enterobacteria más frecuentemente implicada (22%)<sup>7</sup> junto a *Enterobacter* spp. (12%)<sup>8</sup>. La frecuencia de aislamiento de *B. fragilis* (5,5%) es menor que la IAB comunitaria y la presencia de *Enterococcus* sp. es mas elevada (17%)<sup>7,8</sup> a expensas de *E. faecium*, sobre todo en los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo. La prevalencia de BGNF (*P. aeruginosa*) es sólo discretamente superior a la IAB comunitaria, sin embargo presenta un patrón de resistencias mayor<sup>9-11</sup>.

Tanto en IAB de origen comunitario como nosocomial la incidencia de cultivos peritoneales positivos para *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) y *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina, es por ahora anecdótica<sup>12</sup>.

Independientemente del origen de la IAB, es importante resaltar que uno de los factores determinantes de la especie y el fenotipo de sensibilidad antibiótica de la flora responsable de la IAB, está en función, entre otros factores, del tratamiento antibiótico previo. Así, se ha observado que en pacientes afectados de peritonitis postoperatoria (paradigma de la IAB nosocomial) que habían recibido cobertura antibiótica previa a la reintervención, presentaban cultivos positivos para microorganismos con un patrón de resistencia muy elevado, como *E. coli* y *Klebsiella* spp. resistentes a los  $\beta$ -lactámicos (productores de  $\beta$ -lactamasas), SARM, *Acinetobacter* spp., *E. faecium* y *Candida* spp., entre otros<sup>7</sup>.

### Evaluación de la gravedad de la infección intraabdominal

El diseño del tratamiento antibiótico, y por lo tanto los patógenos que precisan ser cubiertos, deberá tener en cuenta también la gravedad de la IAB y la capacidad de respuesta del paciente. Así pues, se precisan herramientas de valoración de gravedad de fácil y rápida obtención y sensibles en la detección del paciente grave para que pueda beneficiarse precozmente del tratamiento antibiótico más adecuado. Entre los scores más empleados en la evaluación de la gra-

vedad de pacientes sépticos destacan los utilizados en el ámbito de las UCI, como son el APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II y el SOFA.

Sin embargo, a pesar de las críticas recibidas, la clasificación más útil por su simplicidad y fácil aplicación ha sido la clasificación del SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). Los criterios publicados por Bone et al<sup>13</sup> han demostrado ser útiles en la diferenciación de la sepsis grave y shock séptico, observándose una buena correlación con el porcentaje de mortalidad de los pacientes afectados de infección grave<sup>14</sup>. A pesar de que la clasificación del SIRS adolece de especificidad, la facilidad de obtención y cuantificación de los principales parámetros ha resistido el embate de sus principales críticos. Así, por ejemplo, se ha establecido que el paciente con IAB que presenta 2 o más criterios de SIRS junto a un parámetro de insuficiencia orgánica (hipotensión, oliguria o alteración del estado mental) se clasifica como portador de sepsis grave y constituye el punto de corte para iniciar tratamiento mediante una pauta antibiótica de mejor cobertura. Sin embargo, hay datos de que quizás la clasificación de sepsis grave es poco sensible para detectar a todos los pacientes de riesgo. En este sentido, estudios con una cohorte de pacientes con infección grave han demostrado que la mortalidad de los pacientes que presentaban 4 criterios de SIRS (17%) era similar a los clasificados en el grupo de sepsis severa (20%)<sup>14</sup>. También se ha documentado que, dado el proceso rápidamente evolutivo de la sepsis, algunos parámetros, como el recuento leucocitario, pueden “no puntuar” (y por lo tanto, los pacientes pueden ser infravalorados) cuando el paciente está en tránsito hacia la leucopenia. Además, estudios iniciales en pacientes con infección grave postoperatoria han documentado que hay parámetros de SIRS más sensibles en las fases precoces de la IAB, como son la taquicardia y la taquipnea, mientras que el recuento leucocitario y la fiebre no se manifiestan o lo hacen tardíamente<sup>15</sup>. Por lo tanto, la clasificación del SIRS es todavía una clasificación útil, pero urge definir parámetros más sensibles y precoces para alertar al clínico de que está delante de un paciente que está desarrollando un shock séptico e iniciar sin dilación el mejor tratamiento antibiótico para esta situación.

Para la evaluación inicial de la gravedad de la infección se han demostrado útiles también los marcadores biológicos como el ácido láctico.

El ácido láctico es un indicador de shock (hipoxia tisular) y la presencia de valores > 4 mmol/l<sup>16</sup> en el contexto de infección clasifica al paciente en la fase de shock séptico. Además, se ha observado que valores elevados de lactato (2-4 mmol/l) se correlacionan con la mortalidad independientemente del estado hemodinámico del paciente y, por lo tanto, puede detectar la sepsis muy grave antes del diagnóstico clínico de shock séptico<sup>17</sup>. Es una técnica de fácil realización y su determinación permitiría determinar la gravedad de los pacientes de forma precoz y una rápida adecuación del tratamiento antibiótico<sup>18</sup>. La tabla 2 refleja la posibilidad de clasificar la gravedad del paciente con IAB mediante la aplicación de la escala del SIRS, el APACHE II y los valores de ácido láctico.

**Tabla 2**  
Evaluación de la gravedad de la infección intraabdominal

Parámetros	Grado	Leve-moderada		Grave	
		Sepsis grave		Sepsis muy grave o shock séptico	
SIRS	$\geq 2$ a < 4 criterios de SIRS	4 criterios SIRS o $\geq 2$ criterios SIRS + insuficiencia orgánica		$\geq 2$ criterios de SIRS + insuficiencia orgánica + necesidad de fármacos vasoactivos	
APACHE II	< 15	15-20		> 20	
Lactato venoso (mmol/l)	< 2	2 a < 4		$\geq 4$	

SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome.

### Factores de riesgo de mala evolución con relación al huésped: edad y comorbilidad

Los efectos que la IAB producirá en el huésped estarán en función de la patogenia de la infección (fundamentalmente foco primario y patógenos responsables), del estado previo del paciente y de la capacidad de respuesta de éste a la infección. En función de estos factores (factores de riesgo de mala evolución), será preciso tener en cuenta que participan microorganismos con diferente capacidad patogénica y diseñar las pautas antibióticas de forma adecuada.

Para cuantificar y correlacionar estos parámetros se han validado, en estudios con una amplia muestra de pacientes, los diferentes parámetros que en los análisis previos se demostraban significativos como factores de riesgo de mala evolución. Entre los *scores* más empleados en la estratificación de pacientes en estudios de IAB destacan el del APACHE II y el MPI (Mannheim Peritonitis Index). El APACHE II recoge variables de la respuesta de los diferentes sistemas a la infección (temperatura, presión arterial media, función renal, recuento leucocitario, ionograma, etc.) junto a valores del estado previo del paciente como la edad y el grado de comorbilidad significativa.

El MPI valora, junto a variables más genéricas de la respuesta y comorbilidad del huésped, factores en relación con el tipo y origen de la peritonitis. Los 2 *scores* han sido validados y se han correlacionado satisfactoriamente con la mortalidad observada<sup>19,20</sup> sin que se hayan observado diferencias en su capacidad predictiva<sup>21</sup>.

Otros factores que se han asociado a un peor pronóstico en la infección en general y en la IAB en particular, han sido la edad (> 65 años) y las patologías asociadas como la malnutrición, la diabetes mellitus, la inmunosupresión, la cirrosis hepática, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la insuficiencia renal crónica y la enfermedad neoplásica activa. La causa de esta asociación es multifactorial y comparten, por ejemplo, una mayor predisposición a la infección por patógenos resistentes, una elevada frecuencia de tratamiento antibiótico previo y un estado de inmunosupresión por tratamientos coadyuvantes y malnutrición<sup>12</sup> (tabla 3).

### Principales microorganismos implicados en la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal

Entre los factores pronósticos más importantes del tratamiento de la infección grave destacan la adecuación<sup>4,22-27</sup> y la precocidad<sup>28</sup> del tratamiento antibiótico. Estudios retrospectivos han demostrado que la ventana terapéutica (el espacio de tiempo en el que el tratamiento antibiótico podría ser efectivo para contener la IAB antes de que la progresión local y sistémica de la infección condicione la bio-

disponibilidad del antibiótico y el éxito terapéutico) en la IAB puede ser limitada. Así, se ha observado una mejor evolución en los pacientes en los que el tratamiento empírico cubrió satisfactoriamente los patógenos que crecieron en las muestras de la intervención índice. Se ha observado que la inadecuación del tratamiento antibiótico en la IAB se presenta entre el 13 y el 16% de los casos<sup>27,29</sup>, observándose una tasa de fracaso terapéutico por resistencia al tratamiento empírico del 11% en la IAB de la comunidad y de alrededor del 30% en las IAB de origen nosocomial<sup>30</sup>. Sin embargo, en estos trabajos la definición de inadecuación del tratamiento se ha hecho de acuerdo con sensibilidades teóricas y no sobre los resultados del antibiograma específico de cada muestra, por lo que este porcentaje podría ser aún mayor. Otros puntos débiles de los estudios de adecuación del tratamiento antibiótico empírico son la falta de estratificación de gravedad y la ausencia de información con relación al tiempo en que el cultivo y antibiograma estuvieron disponibles<sup>31</sup>.

Es posible que en circunstancias favorables de un adecuado control del foco inicial, la persistencia de la IAB debida a fracaso del tratamiento antibiótico empírico inicial se pueda tratar con éxito si el cambio se realiza de forma precoz teniendo en cuenta el contexto epidemiológico del paciente, los resultados de la tinción de Gram y la presunción de las principales causas de infección (rescate del tratamiento antibiótico).

La mayoría de consensos de tratamiento de la IAB está de acuerdo en la necesidad de tratamiento con antibióticos de amplio espectro en las IAB con riesgo de fracaso terapéutico, como los pacientes con infección grave, los enfermos previamente tratados con antibióticos<sup>32</sup> y aquellos con comorbilidad importante<sup>33</sup>. Si bien antes del empleo de los  $\beta$ -lactámicos asociados a inhibidores de  $\beta$ -lactamasas (vg. combinaciones de cefalosporinas de tercera generación y metronidazol) el fracaso terapéutico se asociaba a infecciones por *E. faecalis*<sup>34</sup> o *Pseudomonas* spp., en la actualidad las causas de persistencia o recidiva de la IAB (a diferencia de las bacteriemias nosocomiales, en las que los fracasos se relacionan con la presencia de *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, *Candida* spp. o SARM<sup>25</sup>) radican en las infecciones por bacterias gramnegativas resistentes, *Enterococcus* spp. resistente a los  $\beta$ -lactámicos y/o infección fúngica. A continuación, se discute la relevancia de los principales patógenos implicados en la inadecuación del tratamiento antibiótico empírico.

#### *Enterobacterias productoras de $\beta$ -lactamasas y de espectro extendido o de AmpC*

Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) derivan de las progresivas mutaciones de los genes *TEM* y *SHV*, y afectan a patógenos "core" de la IAB como *E. coli* y *K. pneumoniae*. Son resistentes a

**Tabla 3**  
Factores de riesgo de mala evolución de la infección intraabdominal (IAB)

Factor de riesgo	Causa fisiopatológica
<i>Factores con relación a inadecuación del tratamiento antibiótico</i> Riesgo de infección por enterobacterias productoras de BLEE	Administración de cefalosporinas, quinolonas y $\beta$ -lactámicos de amplio espectro durante los últimos 3 meses
<i>Factores con relación a la gravedad</i> Shock séptico	Elevado porcentaje de infección bacteriémica. Estado de inmunodepresión. Posibilidad de infección por patógenos oportunistas o resistentes. Mortalidad alta en relación con inadecuación del tratamiento antibiótico
<i>Factores con relación a comorbilidad</i> Inmunodepresión-inmunosupresión, malnutrición, diabetes, insuficiencia renal crónica, EPOC, cirrosis hepática Edad > 65	Infección por oportunistas y <i>Pseudomonas</i> spp. Baja capacidad de respuesta. Inmunosupresión local y sistémica. Alta probabilidad de tratamiento antibiótico previo de larga duración Mortalidad considerable en el MPI y punto de corte de infecciones por oportunistas
<i>Factores con relación al tipo de IAB</i> Peritonitis fecaloidea o con control de foco difícil	Alta concentración de inóculo. Foco persistente con posibilidad de selección de patógenos resistentes. Adición de factores coadyuvantes de la IAB

BLEE:  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; MPI: Mannheim Peritonitis Index.

las cefalosporinas, a amoxicilina-clavulánico y, en grado variable, a piperacilina-tazobactam (suficiente, sin embargo, para inhabilitar esta combinación para el tratamiento antibiótico empírico de la IAB con riesgo de ser producidas por enterobacterias productoras de BLEE). Además, las BLEE inutilizan a aztreonam, monobactámico utilizado en las combinaciones antibióticas en pacientes alérgicos a los  $\beta$ -lactámicos<sup>35</sup>. Los aminoglucósidos (amikacina), los carbapenémicos, la tigeciclina (no en el grupo proteus), son pues los únicos antibióticos activos contra las enterobacterias productoras de BLEE.

Las prevalencias de  $\beta$ -lactamasas tipo AmpC se incrementa después de la exposición de antibióticos como amoxicilina, cefalosporinas y ureidopenicilinas y afectan a especies como *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella morganii* y *P. aeruginosa*. Confieren resistencia a los  $\beta$ -lactámicos asociados a inhibidores de las  $\beta$ -lactamasas y a las cefalosporinas de tercera generación, en tanto que mantienen su actividad a cefepima, aminoglucósidos (sobre todo amikacina), carbapenémicos y tigeciclina.

Estudios multicéntricos han documentando un constante incremento de la participación de enterobacterias productoras de BLEE en la IAB. Así, la frecuencia de aislamientos en IAB (comunitaria y nosocomial) de *E. coli* y *Klebsiella* spp. ha pasado del 7 y 13% en 2002 al 12 y 18% en 2005, respectivamente<sup>9,36</sup>. Sin embargo, estos datos representan la media de una prevalencia muy desigual por continentes. Así, por ejemplo, se ha observado una frecuencia de *E. coli* productora de BLEE en 2004 del 6, 3, 12 y 20% para Europa, Estados Unidos, Latinoamérica y Asia, respectivamente<sup>9-11</sup>. En nuestro continente, la frecuencia más elevada se observa en los países del sur y del este de Europa<sup>37</sup>. En España, las frecuencias de BLEE es del orden del 6, 8 y 5% para *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp., respectivamente<sup>38</sup>.

Si hasta hace poco tiempo, las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE se observaban en pacientes afectados de infecciones nosocomiales (sobre todo en las UCI) producidas por *Klebsiella* spp. productoras de  $\beta$ -lactamasas del tipo SHV y TEM, se ha documentado un incremento de infecciones de origen comunitario (sobre todo en países del sur y del este de Europa) producidas por *E. coli* con expresión de  $\beta$ -lactamasas del tipo CTX-M<sup>37,39,40</sup>. Este incremento de infecciones de la comunidad por *E. coli* se debe, sobre todo, a la transmisión de elementos genéticos móviles asociados a las BLEE con alto poder de transmisión entre la población humana<sup>41</sup>. Si el arsenal terapéutico que se dispone en la actualidad para el tratamiento empírico de las IAB por enterobacterias productoras de BLEE es limitado, hay datos acerca de la aparición de carbapenemasas que pueden comprometer la utilidad de los carbapenémicos en el futuro<sup>42,43</sup>.

El incremento de las enterobacterias capaces de expresar BLEE en infecciones de la comunidad, complica aún más el diseño de protocolos de tratamiento antibiótico efectivo de la IAB. La prevalencia de la enfermedad y el escaso arsenal terapéutico amenazado por la expresión de nuevos elementos de resistencia (con relación, sobre todo, a la utilización extensiva de antibióticos de amplio espectro)<sup>43</sup> hace necesario identificar a los pacientes que presentan factores de riesgo de IAB producidos por enterobacterias resistentes y que pueden ser causa de inadecuación del tratamiento antibiótico empírico

y de fracaso terapéutico. La mayor parte de la evidencia de estos factores de riesgo proviene de estudios en pacientes afectados de bacteriemias<sup>44-47</sup>, infecciones urinarias graves<sup>48</sup>, infección del espacio quirúrgico<sup>49</sup> y estudios puntuales de patógenos resistentes al tratamiento antibiótico de las IAB<sup>50</sup>. Entre los factores de riesgo identificados con mayor frecuencia está el tratamiento antibiótico previo. Así, por ejemplo, se ha observado en pacientes que reciben cefalosporinas de tercera generación o piperacilina-tazobactam una rápida colonización entérica por bacterias resistentes durante el tratamiento (grupo de piperacilina-tazobactam) y hasta 15 días después de finalizarlo (grupo de ceftazidima)<sup>51</sup>. Estas observaciones refuerzan el concepto de que la colonización entérica puede preceder a la infección IAB o a distancia en situaciones de riesgo<sup>52</sup> (tabla 4).

La emergencia de enterobacterias resistentes añade un factor de gravedad adicional al tratamiento antibiótico de la IAB. Estudios retrospectivos han observado un incremento de la mortalidad en los pacientes afectados de bacteriemia de foco abdominal en la que crecieron bacilos gramnegativos resistentes al tratamiento empírico<sup>53</sup>. Estudios en pacientes ingresados en la UCI han demostrado que el tratamiento antibiótico inadecuado era más frecuente en los pacientes con infección nosocomial después de infección comunitaria (45% de los tratamientos inadecuados) observándose una mortalidad del 42%. Es de destacar que un elevado porcentaje de tratamiento inadecuado se relacionó con la presencia de BGN resistentes (25% de los casos)<sup>23</sup>. En la misma línea, se ha observado una mayor mortalidad en pacientes críticos con infección por *E. coli* y *Klebsiella* spp. resistentes al tratamiento antibiótico<sup>54</sup>.

El incremento de las resistencias de las especies de enterobacterias<sup>9-11</sup> (en especial  $\beta$ -lactamasas del tipo AmpC o BLEE en *E. coli* y *K. pneumoniae* y *Enterobacter* spp.) para los antibióticos  $\beta$ -lactámicos debe poner en alerta en los pacientes que no siguen la evolución esperada o que desarrollan una infección grave. Así, se ha documentado que los fracasos terapéuticos observados en la IAB grave en pacientes que fueron tratados con la combinación de amoxicilina-clavulánico estaban en relación con la infección por enterobacterias como *Enterobacter* spp., *M. morganii* o *Klebsiella* spp.<sup>55</sup>. En este sentido se ha documentado una tasa de resistencia a amoxicilina-clavulánico para *E. coli* de origen peritoneal de hasta el 25%<sup>56</sup>. Así pues, dado el incremento de las infecciones por bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas, es preciso identificar a los pacientes de riesgo de infección por BLEE. Estudios caso-control han observado una mayor incidencia de infecciones por BLEE en pacientes previamente tratados con antibióticos  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos y quinolonas y a los con una estancia hospitalaria superior a los 15 días<sup>44</sup>.

En estas circunstancias el tratamiento mediante un carbapenémico podría ser más seguro<sup>23</sup>. Sin embargo, el uso indiscriminado de los carbapenémicos podría incrementar las resistencias a *P. aeruginosa*<sup>57,58</sup> o ser inductor también de infecciones por bacterias productoras de BLEE<sup>45</sup>. Así pues, es preciso disponer de otras familias de antibióticos como las gliciliclinas (tigeciclina) con mecanismos de acción y de resistencias diferentes y que puedan entrar en la rotación del tratamiento antibiótico empírico de la IAB<sup>59,60</sup>.

**Tabla 4**

Factores de riesgo en relación con infecciones graves por enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Ámbito asistencial	Estancia hospitalaria (15 días-3 meses); UCI; sociosanitario
Comorbilidad/enfermedad de base	Trasplante renal-insuficiencia renal; enfermedad hepática avanzada; diabetes mellitus; EPOC; ITU de repetición; obstrucción biliar
Gravedad	Shock
Procedimientos	Invasivos (SNG, endoscopia terapéutica); tratamiento con corticoides
Antibióticos previos (2-3 meses previos)	Cefalosporinas de tercera generación; aminoglucósidos; quinolonas; carbapenems; $\beta$ -lactámicos + inh. $\beta$ -lactamasas

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ITU: infecciones del tracto urinario; SNG: sonda nasogástrica; UCI: unidad de cuidados intensivos

## Enterococcus spp.

Los principales enterococos que participan en la IAB son *E. faecalis* (80%) y, en menor medida, *E. faecium*<sup>61</sup>. Estudios experimentales preliminares sobre la fisiopatología de la IAB han demostrado que *Enterococcus* spp., a diferencia de las enterobacterias y anaerobios, parece que actúa en un "segundo nivel" en la IAB<sup>62</sup>. A diferencia de *S. aureus* o *Streptococcus pyogenes*, los enterococos no secretan exotoxinas ni producen superantígenos. Sin embargo, se ha documentado que en ciertas circunstancias, los enterococos pueden tener capacidad patogénica propia. Así, por ejemplo, se han observado productos de superficie celular que favorecen la adherencia en las válvulas cardíacas y en el epitelio urinario, así como de un grupo de proteínas-serinas que podrían incrementar la virulencia de esta bacteria<sup>63</sup>. Además, dada su resistencia natural a muchos antibióticos, pueden ser seleccionados y proliferar en pacientes debilitados o sometidos a trasplante de órganos sólidos<sup>64</sup>. Esta propiedad podría ser la responsable de la aparición de sobreinfecciones en pacientes con IAB que hayan recibido tratamiento antibiótico con un control del foco deficiente. Así, se ha observado una mayor frecuencia de aislamiento de *Enterococcus* spp. en pacientes con IAB de origen nosocomial<sup>18</sup> en comparación con las de origen comunitario<sup>4</sup>. Además, la infección enterocócica es causa de fracaso terapéutico en forma de infección incisional o de órgano o espacio, después del tratamiento quirúrgico de la IAB de foco colónico, sobre todo cuando el tratamiento antibiótico empírico inicial no cubría *Enterococcus* spp. (vg. cefotaxima más metronidazol)<sup>34</sup>.

Sin embargo, estudios aleatorizados en donde se han comparado pautas terapéuticas con diferente actividad contra enterococo han presentado resultados dispares. Así, se ha observado una tasa de respuesta clínica y erradicación microbiológica similar en los pacientes (no muy graves) con cultivo positivo para enterococos tratados con antibióticos sin actividad enterocócica<sup>65,66</sup>. Este efecto paradójico se podría deber a que el efecto bactericida del antibiótico sobre los patógenos core de la IAB dificultaría también el crecimiento de patógenos menos sensibles como el enterococo<sup>67</sup>.

Otros estudios, en cambio, han observado una respuesta clínica menor en los pacientes con cultivo positivo por enterococos y que no recibieron tratamiento específico (el 63,5 frente al 88,9% en el grupo de ertapenem y piperacilina-tazobactam, respectivamente)<sup>68</sup>. También, estudios en los que se compararon antibióticos con cobertura enterocócica limitada, se observó una alta incidencia de cocos grampositivos en relación con el fracaso terapéutico<sup>69</sup>. En el campo de la profilaxis antibiótica, aunque partiendo de premisas fisiopatológicas diferentes, se ha observado un predominio de cocos grampositivos en la infección postoperatoria de colon con el empleo de antibióticos sin cobertura enterocócica<sup>70</sup>.

Sin embargo, la evidencia disponible no parece que pueda explicar todavía la razón de la curación clínica en pacientes infectados con enterococos que no han recibido tratamiento específico, o por qué, en un porcentaje de pacientes, persiste la IAB a pesar de la más am-

plia cobertura antibiótica. A la espera de nuevos estudios, el tratamiento antibiótico con cobertura para *Enterococcus* spp. debe administrarse a los pacientes con los factores de riesgo anteriormente mencionados (tabla 5).

Con la consolidación del tratamiento con piperacilina-tazobactam y otros  $\beta$ -lactámicos (que proporcionan buena cobertura para *E. faecalis*) en la IAB grave, el papel de *E. faecium* como patógeno implicado en el fracaso terapéutico es ahora más relevante. *E. faecium* expresa una resistencia intrínseca a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos como ampicilina, carbapenémicos y quinolonas y, al igual que *E. faecalis*, es resistente los aminoglucósidos<sup>71</sup>. Sólo vancomicina, linezolid y daptomicina tienen actividad frente a *E. faecium*. Sin embargo, en el tratamiento de la infección mixta mediante monoterapia, sólo tigeciclina mantiene una buena actividad frente a *E. faecium*<sup>72,73</sup>. Estos antibióticos también son efectivos en las infecciones, todavía poco frecuentes en nuestro medio<sup>12</sup>, producidas por *Enterococcus* spp. resistente a la vancomicina.

## Candida spp.

En sentido estricto, el aislamiento de *Candida* spp. en el peritoneo (cultivo positivo en cavidad u órgano estéril) se considera una candidiasis severa. Sin embargo, todavía no está claro si la presencia de *Candida* spp. en el contexto de una peritonitis secundaria a perforación gastrointestinal constituye una contaminación o realmente es una infección, y por lo tanto tributaria de tratamiento antifúngico. *C. albicans* es la especie aislada más frecuentemente en la candidiasis severa (63%), seguida por *C. tropicalis* (17%), *C. glabrata* (13%), *C. parapsilosis* y *C. krusei* (menos del 10% las 2 últimas)<sup>74,75</sup>.

Por su especial capacidad patógena y su condición de germen oportunista, la participación y responsabilidad de *Candida* spp. en la IAB ha sido ampliamente debatida. *Candida* spp. coloniza con una elevada frecuencia (72%) al paciente quirúrgico<sup>76</sup> y se ha identificado en el 3-8% de las IAB, observándose con más frecuencia en los cultivos de las IAB de origen nosocomial (IAB persistente o recidivante)<sup>4,78,77</sup>. *Candida* spp. es el quinto patógeno aislado en frecuencia en la UCI<sup>78</sup> y se ha identificado como patógeno responsable de infección incisional postoperatoria con una frecuencia del 7%, inferior sólo a la producida por estafilococos coagulasa-negativa y *Enterococcus* spp.<sup>79</sup>. Además, *Candida* spp. se ha aislado en abscesos intraabdominales postoperatorios (10% de los aislamientos)<sup>80</sup>, y se ha observado una mayor dificultad en el control del foco<sup>81</sup>. Estudios en pacientes ingresados en la UCI demuestran una incidencia de infección candidiásica del 5,8%<sup>77</sup>, y se observa una mayor mortalidad en los pacientes con infección fúngica adquirida en el hospital<sup>82</sup>. Además, se ha observado una relación entre mortalidad y colonización-infección por *Candida* spp. del 28% en la colonización unifocal, del 51% en la multifocal y del 58% en la infección candidiásica demostrada<sup>77</sup>.

Estudios prospectivos observacionales han demostrado la relevancia y gravedad de la candidiasis peritoneal. Así, se ha observado en pacientes con candidemia que el foco inicial fue peritoneal en el

**Tabla 5**

Indicaciones del tratamiento antibiótico de la infección intraabdominal (IAB) con cobertura enterocócica

Paciente de riesgo	Posible causa fisiopatológica
<i>Indicaciones absolutas</i>	
Pacientes inmunosuprimidos/trasplantados con IAB postoperatoria	Alta incidencia de infecciones por cocos grampositivos resistentes a antibióticos.
Tratamiento de rescate de la IAB (sobre todo en pacientes que hayan recibido tratamiento mediante cefalosporinas)	Proclives a infección invasiva por patógenos oportunistas
Pacientes con IAB de cualquier gravedad que presenten valvulopatía o cualquier otros riesgo de endocarditis	En pacientes con IAB y evolución desfavorable, el rescate antibiótico debe incluir tratamiento antibiótico que cubra Capacidad específica del enterococo para fijarse a las válvulas cardíacas dañadas
<i>Indicaciones relativas</i>	
IAB postoperatoria	Alta incidencia de infección enterocócica como complicación de control de foco en pacientes en los que no se ha cubierto <i>Enterococcus</i> spp.
IAB de origen colónico, biliar o intestinal	Alta prevalencia de <i>Enterococcus</i> spp. en estos focos de IAB

17% de los casos<sup>75</sup>. De éstos, el 24% tenían perforación gastrointestinal y el 11% estaba siendo tratado por una pancreatitis grave.

Estudios de caso-control han identificado un buen número de factores de riesgo útiles en la detección de pacientes afectados de IAB con participación relevante de *Candida* spp., y por lo tanto tributarios de recibir tratamiento antifúngico empírico. Entre los factores más frecuentemente implicados se encuentra el tratamiento antibiótico prolongado, la dificultad del control de foco de la IAB y su adquisición nosocomial<sup>75,74,77,78</sup>. Estudios experimentales han demostrado que la administración de antibióticos con actividad contra microorganismos anaerobios (piperacilina-tazobactam, metronidazol, ceftacídima y clindamicina) y de amplio espectro promueve la colonización intestinal por *Candida* spp.<sup>83</sup>.

También se ha observado una relación entre el tipo y control del foco de la IAB y la mortalidad de los pacientes infectados por *Candida* spp. Se ha documentado un porcentaje elevado de fracaso terapéutico en relación con el foco gastroduodenal (sobre todo en la IAB nosocomial postoperatoria) y la presencia de candida peritoneal no cubierta en el tratamiento antibiótico empírico inicial<sup>50,82</sup>. Este efecto se puede deber a la presencia de *Candida* spp. en el estómago del paciente sometido a cirugía gástrica y que presenta una dehiscencia anastomótica con un control de foco difícil de conseguir.

Estudios observacionales recientes han diseñado un score de fácil aplicación útil para el diseño del tratamiento antibiótico empírico en el paciente con sepsis grave<sup>77</sup>. Así, un paciente que presente un score de  $\geq 3$  puntos en una fórmula que combina nutrición parenteral total, sepsis grave, cirugía al ingreso en la UCI y colonización multifocal por *Candida* spp., tiene una probabilidad del 81% de presentar una candidiasis severa demostrada y puede beneficiarse de tratamiento antifúngico empírico precoz. Otro de los factores asociados al pobre pronóstico de los pacientes con candidiasis severa ha sido el retardo del inicio del tratamiento antifúngico, dado que su inicio se realiza en la mayoría de los casos en función del crecimiento de *Candida* spp., en los cultivos realizados o como rescate terapéutico en un paciente que no evoluciona satisfactoriamente<sup>75,82</sup>.

A pesar de estas evidencias, la falta de estudios aleatorizados no ha permitido consolidar el tratamiento antifúngico empírico en los pacientes con IAB de riesgo. Sin embargo, hay consensos donde se recomienda el tratamiento empírico antifúngico en los pacientes con IAB en los que se evidencian formas filamentosas en la tinción de Gram del líquido peritoneal<sup>84</sup>. La disponibilidad de fármacos poco tóxicos (azoles y equinocandinas) y la posibilidad de desescalamiento terapéutico si el cultivo no confirma la infección candidiásica, parece justificar el tratamiento antifúngico precoz sin el necesario cumplimiento de los estrictos criterios de infección invasiva<sup>85</sup> (fig. 1).

Una gran parte de *Candida* spp. es sensible al tratamiento mediante fluconazol. Sin embargo, al igual que los otros microorganismos implicados en la IAB, el tratamiento antifúngico previo puede determinar la presencia de especies de candida resistentes y ser causa de fracaso terapéutico por tratamiento inadecuado<sup>86</sup>.

### Indicaciones de la cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* en la infección intraabdominal

Dado el incremento en las tasas de resistencia a los  $\beta$ -lactámicos más empleados, se discute el papel de *P. aeruginosa* en la IAB y la necesidad de su cobertura en el tratamiento antibiótico empírico en la IAB.

*P. aeruginosa* es una bacteria gramnegativa que pertenece al grupo de los BGNNF y que crece en ambientes aerobios o anaerobios con nitratos. Esta bacteria de alta capacidad patógena se ha implicado en procesos como bacteriemias, neumonía, infecciones osteoarticulares, infecciones urinarias e infecciones graves de partes blandas (sobre todo en pacientes quemados)<sup>87</sup>. El ámbito de su aparición es fundamentalmente nosocomial e incide principalmente en pacientes

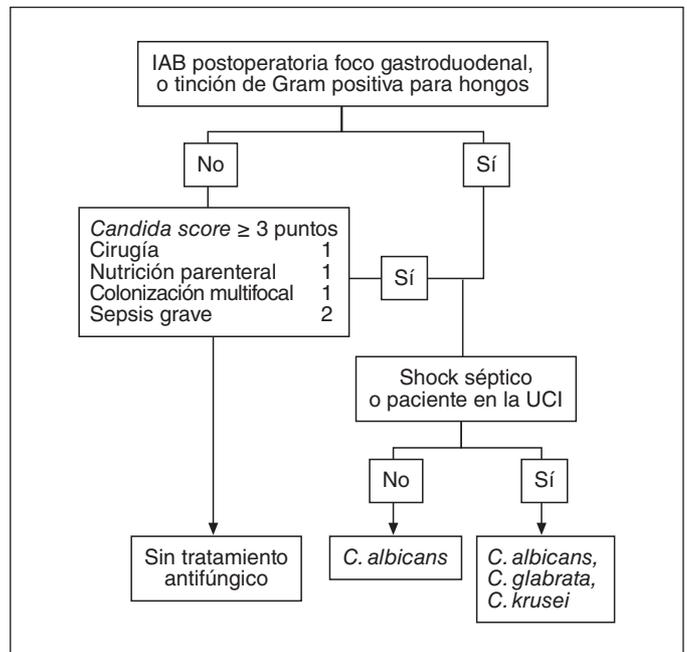


Figura 1. Árbol de decisión para el tratamiento antifúngico empírico en la infección intraabdominal. IAB: infección intraabdominal; UCI: unidad de cuidados intensivos.

con baja capacidad de respuesta o sometidos a tratamiento invasivos, como la diálisis peritoneal en forma de peritonitis primaria. Así, entre los factores de riesgo más relevantes de bacteriemia por *P. aeruginosa* se han identificado la adquisición nosocomial, antecedentes de procedimiento invasivo en las 72 h precedentes, inmunosupresión, neutropenia y estancia hospitalaria superior a 30 días<sup>88</sup>.

El tratamiento antibiótico de las infecciones en las que interviene *P. aeruginosa* puede ser un reto durante los próximos años. Si en la década de los noventa la cobertura estaba asegurada mediante ceftacídima, aztreonam, aminoglucósidos, ureidopenicilinas y carbapenems, la aparición y transmisión de múltiples mecanismos de resistencia han disminuido de forma preocupante los antibióticos disponibles. Esta evidencia alerta acerca de la necesidad de, primero, adecuar el tratamiento frente a *Pseudomonas* spp. de forma selectiva para evitar que el sobretratamiento y el empleo indiscriminado de antibióticos, hasta ahora efectivos, produzcan una pérdida de su actividad y, además, induzcan resistencias (carbapenémicos). Y segundo, es precisa una mayor inversión en el desarrollo de nuevas moléculas activas y poco tóxicas frente a especies que desarrollan diversos mecanismos de resistencias.

*P. aeruginosa* se ha identificado también en los cultivos peritoneales de los pacientes afectados de IAB secundaria a perforación de víscera hueca. Sin embargo, hay evidencias de que, en el contexto de infección mixta peritoneal, la necesidad de cobertura antipseudomónica empírica debe ser selectiva. Así, por ejemplo, a pesar de que *P. aeruginosa* es el tercer BGN, la tercera enterobacteria aislada en las IAB de cualquier origen, la prevalencia de *P. aeruginosa* se sitúa entre el 9 y el 13% de los aislamientos<sup>9,10-12,36</sup>, lejos de la observada para *E. coli*. Sin embargo, la prevalencia de aislamientos, anecdótica en las muestras comunitarias (3%)<sup>5</sup>, son más relevantes en la IAB nosocomial<sup>7,8,12</sup>, infección que afecta a pacientes con mayor comorbilidad e inmunosupresión, factores asociados a fracaso terapéutico. Otro de los factores de riesgo de colonización-infección por *P. aeruginosa* con relación al paciente crítico es el tratamiento antibiótico previo. Así, se ha observado una relación entre el tratamiento durante los últimos 12 meses con cefalosporinas de tercera generación, quinolonas e imipenem y la colonización-infección por *P. aeruginosa*<sup>89</sup>. En este sentido, se ha observado que *P. aeruginosa* representó el 5,9% de los

**Tabla 6**Indicaciones del tratamiento antibiótico de la infección intraabdominal (IAB) con cobertura para *Pseudomonas aeruginosa*

Paciente de riesgo	Posible causa fisiopatológica
Factores en relación con la gravedad Shock séptico	Riesgo de bacteriemia por enterobacterias, entre ellas <i>P. aeruginosa</i>
Pacientes en la UCI con persistencia de sepsis	En la UCI, riesgo de coinfección respiratoria por <i>P. aeruginosa</i>
Factores en relación con foco de IAB Foco de infección de origen biliopancreático Antecedente de ERCP, drenaje de la vía biliar	Alta prevalencia de infección por <i>P. aeruginosa</i> Prevalencia de <i>P. aeruginosa</i> y antecedentes de tratamiento antibiótico previo con selección de <i>P. aeruginosa</i>
Factores en relación con el ámbito de la IAB IAB nosocomial	IAB postoperatoria con antecedentes de tratamiento antibiótico previo de amplio espectro*

ERCP: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; IAB: infección intraabdominal; UCI: unidad de cuidados intensivos.

\*En el caso de IAB de origen postoperatorio (dehiscencia de sutura) que ha sido tratado de forma conservadora mediante tratamiento antibiótico y la persistencia o recidiva del cuadro, obliga a la reintervención quirúrgica, se considera como persistencia-recidiva (peritonitis terciaria) y estaría contemplado la cobertura sobre *P. aeruginosa*.

BGN aislados en pacientes afectados de shock séptico ingresados en la UCI, en una serie en la que el 29,3% los pacientes ingresados presentaba IAB<sup>90</sup>. Estas observaciones indican que los pacientes con IAB con criterios de shock séptico, deben recibir tratamiento antipseudomónico específico. Estudios observacionales han demostrado que los focos de infección que con más frecuencia se asocian a infección grave por *P. aeruginosa* (bacteriemia) son los de origen pancreático-biliar (incluidos los que requieren drenaje biliar), pulmonar (sobre todo en el ambiente de la UCI), urinario y de partes blandas. Sólo en el 4% de las bacteriemias por *P. aeruginosa* se documentó un foco peritoneal primario<sup>88</sup>. Sin embargo, no es infrecuente observar que pacientes ingresados en la UCI por IAB presenten con frecuencia coinfección de foco pulmonar. En estos casos, la persistencia o recidiva del cuadro séptico del paciente en este contexto también requerirá tratamiento específico contra *P. aeruginosa*.

La cobertura de *P. aeruginosa* también deberá tener en cuenta la gravedad y el ámbito de la IAB. Estudios en pacientes con IAB comunitaria y gravedad moderada (APACHE medio de 6) en los que se han comparado el efecto de imipenem frente a tigeciclina (sin acción contra *P. aeruginosa*), no observaron diferencias en las tasas de curación clínica y microbiológica en el grupo de pacientes en los que se aisló *P. aeruginosa*<sup>59</sup>. Sin embargo, en estudios donde se incluyeron pacientes con IAB postoperatoria (origen nosocomial y más graves), el grupo que recibió tratamiento específico frente a *P. aeruginosa* (piperacilina-tazobactam) presentó una tasa de curación clínica ligeramente superior al grupo que recibió tratamiento sin actividad antipseudomónica (ertapenem), el 88,5 frente al 73,1%, respectivamente<sup>66</sup>. La tabla 6 recoge las principales indicaciones de cobertura antibiótica para *P. aeruginosa* en pacientes afectados de IAB.

#### Microorganismos que hay que cubrir en función del ámbito, gravedad, tipo y factores de riesgo de mala evolución

La tabla 1 recoge los principales microorganismos que hay que cubrir en función de la gravedad de la IAB (tabla 2), el tipo y ámbito de inicio y los diferentes factores de riesgo de mala evolución (tabla 3).

#### Conclusiones

Para mejorar el pronóstico de los pacientes con IAB grave es preciso aplicar los conceptos que se han demostrado eficaces en el tratamiento de la sepsis grave, como la detección y el tratamiento antibiótico precoz. Además, se necesita controlar y disminuir el inóculo bacteriano de la forma más eficaz, en función del tipo de IAB y del estado del paciente. La aplicación de estos principios básicos debe acompañarse, además, de la adecuación del tratamiento antibiótico

en función de la gravedad y del nivel de resistencias sospechadas en el ámbito en el que se ha iniciado la IAB. Sin embargo, el tratamiento antibiótico no será del todo adecuado si no se toma en consideración la duración del tratamiento para retardar la aparición de nuevas resistencias.

#### Conflicto de intereses

El autor declara haber participado en actividades de formación continuada en infección, esponsorizadas por Wyeth, MSD, Astra-Zeneca y Pfizer y Novartis.

#### Bibliografía

- Barie P, Hydo L, Eachempati S. Longitudinal Outcomes of Intra-abdominal Infection Complicated by Critical Illness. *Surg Infect.* 2004;5:365-73.
- Boucher H, Talbot G, Bradley J, Edwards J, Gilbert D, Rice L, et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESCAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1-12.
- Kanetake K, Hayashi M, Hino A, Futamura N, Mori Y, Takagi H, et al. Primary peritonitis associated with streptococcal toxic shock-like syndrome: Report of a Case. *Surg Today.* 2004;34:1053-6.
- Mosdell D, Morris D, Voltura A, Pitcher D, Twiest M, Milne R, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg.* 1991;214:543-9.
- Tellado J, Sen S, Caloto M, Kumar R, Nocea G. Consequences of inappropriate initial empiric parenteral antibiotic therapy among patients with community acquired intra-abdominal infections in Spain. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:947-55.
- Sitges-Serra A, Sancho-Isenser J, Membrilla E, Girvent M. Grupo de estudio PEPES (Patógenos emergentes en peritonitis). Estudio de adecuación de la antibioticoterapia empírica en el tratamiento de la infección intraabdominal complicada. XXVII Congreso Nacional de Cirugía. Madrid. 2008.
- Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse J, Fichelle A, Desmonts J. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis.* 1996;23:486-94.
- Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki P, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1513-9.
- Chow J, Satishchandran V, Snyder T, Harvey C, Friedland I, Dinubile M. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect.* 2006;6:439-47.
- Paterson D, Rossi F, Baquero F, Hsueh P, Woods G, Satishchandran V, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:965-73.
- Rossi F, Baquero F, Hsueh P, Paterson D, Bochicchio G, Snyder T, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:205-10.
- Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles and community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:785-94.
- Members of the American College of Chest Physicians, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for

- sepsis and organ failure and guidelines for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
14. Rangel-Fausto M, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis C, Wenzel R. The natural history of SIRS. *JAMA.* 1995;273:117-23.
  15. Guirao X, Franch G, Navinés J, Casal M, Juvany M, Montero J, et al. Monitorización de la proteína C-reactiva en el diagnóstico precoz de las complicaciones mayores en la cirugía colorrectal electiva. XXVII Congreso Nacional de Cirugía. Madrid. 2008.
  16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
  17. Mikkelsen M, Miliades A, Gaieski D, Goyal M, Fuchs B, Shah C, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009;37:1670-777.
  18. Nguyen H, Rivers E, Moan G, Abraham E, Trzeciak S, Huang D, et al. Review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med.* 2006;48:28-54.
  19. Christou N, Barie P, Dellinger P, Waymack P, Stone H. Surgical infection society intra-abdominal infection study. Prospective evaluation of management techniques and outcome. *Archives of Surgery.* 1993;128:193-9.
  20. Wacha H, Hau T, Dittmer R, Ohmann C, and the Peritonitis Study Group. Risk factors associated with intraabdominal infections: a prospective multicenter study. *Lagenbeck's Arch Surg.* 1999;384:24-32.
  21. Bosscha K, Reijnders K, Hulstaert P, Algra A, Van der Werken C. Prognostic scoring systems to predict outcome in peritonitis and intra-abdominal sepsis. *British Journal of Surgery.* 1997;84:1532-4.
  22. Álvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICY-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 1996;22:387-94.
  23. Kollef M, Sherman G, Ward S, Fraser V. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest.* 1999;115:462-74.
  24. Luna C, Famiglietti A, Absi R, Videla A, Nogueira F, Fuenzalida A, et al. Community-acquired pneumonia. *Chest.* 2000;118:1344-54.
  25. Ibrahim E, Sherman G, Ward S, Frase V, Kollef M. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patients outcomes in the ICU setting. *Chest.* 2000;118:146.
  26. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intrabdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:682-7.
  27. Baré M, Castells X, García A, Riu M, Comas M, Gil-Egea M. Importance of appropriateness of empiric antibiotic therapy on clinical outcomes in intra-abdominal infections. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22:242-8.
  28. Battelmen D, Callahan M, Thaler H. Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 2002;162:682-8.
  29. Sturkenboom M, Goettsch W, Picelli G, Veld B, Yin D, De Jong R, et al. Inappropriate initial treatment of secondary intra-abdominal infections leads to increased risk of clinical failure and costs. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60:438-43.
  30. Dupont H, Carbon C, Carlet J, Severe Generalized Peritonitis Study Group T. Monotherapy with a broad-spectrum beta-lactam is as effective as its combination with an aminoglycoside in treatment of severe generalized peritonitis: a multicenter randomized controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2028-33.
  31. Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickelman J. Abdominal operation in patients with cirrhosis: still a major surgical challenge. *Surgery.* 1997;122:730-5.
  32. Falagas M, Barefoot L, Griffith J, Ruthzar R, Snyderman D. Risk factors leading to clinical failure in the treatment of intra-abdominal or skin/soft tissue infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15:913-21.
  33. Tellado J, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberán J, et al. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. *Rev Esp Quimioterap.* 2005;18:2.
  34. Sitges-Serra A, López M, Girvent M, Almirall S, Sancho J. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg.* 2002;89:361-7.
  35. Gobernado M. Infecciones por bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas. En: Guirao Garriga X, Díaz JA, editores. *Infecciones quirúrgicas.* Madrid: Arán Editores; 2006. p. 483-6.
  36. Baquero F, Hsueh P, Paterson D, Rossi F, Biochicchio G, Gallagher G, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *Surg Infect (Larchmt).* 2009;10:99-104.
  37. Coque T, Baquero F, Cantón R. Increasing prevalence of ESBL-producing enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance.* 2008;13:1-11.
  38. Baquero F, Cercenado E, Cisterna R, De la Rosa M, García-Rodríguez J, Gobernado M, et al. Patrones de sensibilidad a antimicrobianos e Enterobacterias causantes de infecciones intrabdominales en España: resultados del estudio SMART 2003. *Rev Esp Quimioterap.* 2006;19:51-9.
  39. Rodríguez-Baño J, Paterson DL. A change in the epidemiology of infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis.* 2006;42:935-7. Epub 2006 Feb 27.
  40. Cantón R, Novais A, Valverde A, Machado E, Peixe L, Baquero F, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl 1:144-53.
  41. Rodríguez-Baño J, Navarro M. Impacto de las BLEE en los tratamientos empíricos y las políticas antibióticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25 Supl 2:54-9.
  42. Bratu S, Landman D, Haag R, Recco R, Eramo A, Alam M, et al. Rapid spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in New York City: a new threat to our antibiotic armamentarium. *Arch Intern Med.* 2005;165:1430-5.
  43. Gülmez D, Woodford N, Pelepon M, Musthaq S, Metan G, Yakupogullari Y, et al. Carbapenem-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from Turkey with OXA-48-like carbapenemases and outer membrane protein loss. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31:523-6.
  44. Skippen I, Shemko M, Turton J, Kaufmann M, Palmer C, Shetty N. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect.* 2006;64:115-23.
  45. Martínez J, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, López F, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:1082-5. Epub 2006 Sep 1.
  46. Tumbarello M, Spanu T, Sanguinetti M, Citton R, Montuori E, Leone F, et al. Bloodstream infections caused by extended-spectrum-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*: risk factors, molecular epidemiology, and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:498-504.
  47. Ben-Ami R, Schwaber J, Navon-Venezia S, Schwartz D, Chmelnitsky I, Leavitt A, et al. Influx of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis.* 2006;42:925-34.
  48. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in non-hospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:163-7.
  49. Peña C, Gudiol C, Tubau F, Saball M, Pujol M, Domínguez M, et al. Risk-factors for acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* among hospitalised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:279-84.
  50. Swenson B, Metzger R, Hedrick T, McElearney S, Evans H, Smith R, et al. Choosing antibiotics for intra-abdominal infections: what do we mean by "high risk"? *Surg Infect (Larchmt).* 2009;10:29-39.
  51. DiNubile M, Friendland I, Chan C, Motyl M, Giezel H, Shivaprakash M, et al. Bowel colonization with resistant gram-negative bacilli after antimicrobial therapy of intra-abdominal infections: observations from two randomized comparative clinical trials of ertapenem therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:443-9.
  52. Harris A, McGregor J, Johnson J, Strauss S, Moore A, Standiford H, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1144-9.
  53. Kang C, Kim S, Park W, Lee K, Kim H, Kim E, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:760-6.
  54. Raymond D, Pelletier S, Crabtree T, Evans H, Pruet T, Sawyer R. Impact of antibiotic-resistant gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2003;31:1035-41.
  55. Genné D, Menetrey A, Indino P, Sénéchaud C, Siegrist HH. Treatment of secondary peritonitis: is a less expensive broad-spectrum antibiotic as effective as a carbapenem? *Dig Surg.* 2003;20:415-20.
  56. Sotto A, Lefrant J, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother.* 2002;50:569-76.
  57. Bradley J, Garau J, Roston K, Quijinn J. Carbapenems in clinical practice: a guide to the use in serious infection. *Int J Antimicrob Agents.* 1999;11:93.
  58. Kusachi S, Sumiyama Y, Arima Y, Yoshida Y, Tanaka H, Nakamura Y, et al. Isolated bacteria and drug susceptibility associated with the course of surgical site infections. *J Infect Chemother.* 2007;13:166.
  59. Babinchak T, Ellis-Grose E, Dartois N, Rose G, Loh E, Tigecycline 301 and 306 Study G. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis.* 2005;41:S354-66.
  60. Dupont H. The empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections. *Int J Infect Dis.* 2007;11 Suppl 1:S1-6.
  61. Burnett R, Haverstock D, Dellinger E, Reinhart H, Bohnen J, Rotstein O, et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery.* 1995;118:716-23.
  62. Onderdonk A, Barlett J, Louie T, Sullivan-Seigler N, Gorbach S. Microbial synergy in experimental intra-abdominal abscess. *Infect Immun.* 1976;13:22-6.
  63. Moellering R. *Enterococcus* species, *Streptococcus bovis*, and *Leuconostoc* species. En: Livingstone EC, editor. *Mandel, Douglas, and Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases.* Philadelphia; 2005. p. 2411-21.
  64. Dahms R, Johnson E, Statz C, Lee J, Dunn D, Beilman G. Third-generation cephalosporins and vancomycin as risk factors for postoperative vancomycin-resistant enterococcus infection. *Arch Surg.* 1998;133:1343-6.
  65. Röhrborn A, Wacha H, Schöffel U, Billing A, Aeberhard P, Beghard B, et al. Coverage of enterococci in community acquired secondary peritonitis: results of a randomized trial. *Surg Infect.* 2000;1:95-107.
  66. Solomkin J, Yellin A, Rostein O, Christou N, Dellinger E, Tellado J, et al. Ertapenem versus piperacillin-tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections: results of a double-blind, randomized comparative phase III trial. *Ann Surg.* 2003;237:235-45.
  67. Borbone S, Cascone C, Santagati M, Mezzatesta M, Stefani M. Bactericidal activity of ertapenem against major intra-abdominal pathogens. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;28:396-401.

68. Namias N, Solomkin J, Jensen E, Tomassini J, Abramson M. Randomized, multicenter, double-blind study of efficacy, safety, and tolerability of intravenous ertapenem versus piperacillin/tazobactam in treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults. *Surg Infect.* 2007;8:15-28.
69. Barie P, Vogel S, Dellinger E, Rostein O, Solomkin J, Yang J, et al. A randomized, double-blind clinical trial comparing cefepime plus metronidazole with imipenem-cilastatin in the treatment of complicated intra-abdominal infections. Cefepime Intra-abdominal Infection Study Group. *Arch Surg.* 1997;132:1294-302.
70. Itani K, Wilson S, Award S, Jensen E, Finn T, Abramson M. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N Engl J Med.* 2006;355:2640-51.
71. Mirelis Otero B, Prats Pastor G. Conceptos de microbiología aplicada. En: Guirao Garriga X, editor. *Infecciones Quirúrgicas.* Madrid: Arán; 2006. p. 27-46.
72. Boucher H, Wennersten C, Eliopoulos G. In vitro activities of the glycolcycline GAR-936 against gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2225-9.
73. Betriu C, Rodríguez-Avial I, Ali-Sánchez B, Gómez M, Álvarez J, Picazo J, et al. In vitro activities of tigecycline (GAR-936) against recently isolated clinical bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:892-5.
74. Dean D, Buechard K. Fungal Infections in Surgical Patients. *Am J Surg.* 1996;171:374-82.
75. Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-Gil C, Martínez-Gonzalez J, León-Regidor M, Ibáñez-Lucia P, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med.* 1997;23:23-30.
76. Sandven P, Giercksky K, the NORGAS Group, and the Norwegian Yeast Study Group. Yeast colonization in surgical patients with intra-abdominal perforations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20:475-81.
77. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization\*. *Crit Care Med.* 2006;34:730-7.
78. Vincent J, Anaissie E, Bruining H, Demajo W, El-Ebiary M, Haber J, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Intensive Care Med.* 1998;24:206-16.
79. Weiss CIII, Statz C, Dahms R, Remucal M, Dunn D, GBJ. Six years of surgical wound infection surveillance at a tertiary care center: review of the microbiologic and epidemiological aspects of 20,007 wounds. *Arch Surg.* 1999;134:1041-8.
80. Levison M, Zeigler D. Correlation of APACHE II score, drainage technique and outcome in postoperative intra-abdominal abscess. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;172:89-94.
81. Brolin R, Flancbaum L, Ercoli F, Milgrim L, Bocage J, Blum A, et al. Limitations of percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses. *Surg Gynecol Obstet.* 1991;173:203-10.
82. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med.* 2006;34:646-52.
83. Pultz N, Stiefel U, Ghannoum M, Helfand M, Dosney C. Effect of parenteral antibiotic administration on establishment of intestinal colonization by *Candida glabrata* in adult mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:438-40.
84. British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 1994;20:522-8.
85. Blot S, Vandewoude K, Waele J. *Candida* peritonitis. *Curr Opin Crit Care.* 2007;13:195-9.
86. Nolla-Salas J, Torres-Rodríguez J, Grau S, Isbert F, Torrella T, Riveiro M, et al. Successful treatment with liposomal amphotericin B of an intraabdominal abscess due to *Candida norvegensis* associates with a gore-tex-mesh infection. *Scand J Infect Dis.* 2000;32:560-2.
87. Pier G, Ramphal R. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Mandell G, Bennet J, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases.* Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 2587-615.
88. Kang C, Kim S, Kim H, Park S, Choe Y, Oh M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis.* 2003;37:745-51.
89. Berthelot P, Grattard F, Mahul P, Jospé R, Venet C, Carricajo A, et al. Prospective study of nosocomial colonization and infection due to *Pseudomonas aeruginosa* in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2001;27:503-12.
90. Kumar A, Roberts D, Wood K, Light B, Parrillo J, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34:1589-96.