

ANEXOS AL APARTADO 6

Pregunta Clínica XXXII - ¿El tratamiento antibiótico empírico para cubrir gram positivos, en bacteriemia en portador de CVC tunelizado en hemodiálisis, cuando se conserva dicho catéter, debe ser de inicio CEFAZOLINA (vancomicina si nivel de SAMR > 15%?) o DAPTOMICINA asociado al tratamiento para gram negativos y el sellado a la concentración adecuada?

No se han identificado estudios comparativos entre esas estrategias de tratamiento antibiótico empírico de la bacteriemia debida al catéter de hemodiálisis. El tratamiento empírico implicaría la actuación antes de conocer los gérmenes implicados, la elección del antibiótico dependiendo de la epidemiología de cada unidad, teniendo en cuenta la sensibilidad y resistencia de sus gérmenes habituales, los factores de riesgo del paciente (la colonización previa del paciente por algún germen y/o su estado de inmunidad) y la gravedad de la infección.

Se recogen aquí las recomendaciones recogidas en diferentes guías de práctica clínica.

La Guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) (Cisneros-Herreros 2007) señalaba que la incidencia de la bacteriemia nosocomial se estima en 6 episodios/1.000 ingresos. Las bacterias gram positivas son las predominantes (65%), y por microorganismos, estafilococos coagulasa negativa (31%), *S. aureus* (20%) y *Enterococcus* spp. (9%) son los más comunes.

Señalan que la etiología y el patrón de sensibilidad de las bacteriemias nosocomiales muestran grandes diferencias entre centros e incluso entre áreas de un mismo hospital, por lo que el conocimiento de la epidemiología local es imprescindible para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. Por ello, recomiendan que, en cada centro, el Servicio de Microbiología realice y distribuya informes estratificados por áreas y por servicios del hospital, con la frecuencia y la sensibilidad de los microorganismos aislados en los hemocultivos.

En pacientes en hemodiálisis comentan que el *S. aureus* sensible a la meticilina y los resistentes (SARM) son la etiología principal de la bacteriemia en estos pacientes.

Si la situación clínica es estable consideran que la vancomicina es el tratamiento empírico de elección. En caso de sepsis grave o shock séptico, consideran recomendable ampliar la cobertura frente a bacilos gramnegativos, incluida *P. aeruginosa*.

En 2008 se publicó una guía de tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (Mensa 2008), elaborada por representantes de las Sociedades Españolas de Quimioterapia (SEQ), Medicina Interna (SEMI), Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Asociación Española de Cirujanos (AEC) y de Hematología y Hemoterapia (AEHH), con objeto de consensuar las pautas de tratamiento de una infección cada vez más frecuente y a menudo grave que, en el curso de los 5 años previos, había experimentado cambios importantes, en aspectos que determinan la elección del antibiótico.

Los cambios aludidos abarcaban: a) la aparición de cepas de SARM adquiridas en la comunidad, sin ninguna relación con las cepas de origen nosocomial y con un comportamiento clínico en cierto modo peculiar; b) la evolución del patrón de resistencia de SARM nosocomial hacia la recuperación de la sensibilidad a varios antibióticos no betalactámicos (aminoglucósidos, rifampicina y, clindamicina, entre otros); c) el progreso en la comprensión de los parámetros de farmacocinética y farmacodinamia que rigen la eficacia de los antimicrobianos, incluyendo el reconocimiento de la importancia que tiene el valor de la concentración mínima inhibitoria de vancomicina en el pronóstico de la infección por SARM tratada con glucopéptidos; d) la implementación en los laboratorios de microbiología de técnicas para la identificación rápida de SARM en muestras clínicas; e) la introducción en terapéutica de nuevos antibióticos activos frente a SARM (linezolid, daptomicina, tigeciclina),y f) la experiencia clínica con el empleo de vancomicina en infecciones por SARM adquirida en los estudios de fase III realizados con los nuevos antibióticos. Plantean que el empleo de vancomicina como pauta de tratamiento empírico inicial de una infección grave probablemente producida por SARM, no es aconsejable en las siguientes circunstancias: a) cuando exista la posibilidad de que la concentración mínima inhibitoria de vancomicina sea >1,5 mg/l (paciente que ha recibido vancomicina durante el mes previo o infección de adquisición nosocomial en un centro donde la prevalencia de estas cepas sea superior al 10% de los aislados); b) probable neumonía por SARM, y c) infección en el paciente con filtrado glomerular menor de 50 ml/min (edad >65 años con creatinina sérica >1,4 mg/dl) o en tratamiento con fármacos potencialmente nefrotóxicos.	
En relación a la atención pediátrica, la guía española de Tapia (2012) señala que la antibioterapia empírica debe cubrir principalmente cocos gram-positivos, y recomienda vancomicina en los centros con alta prevalencia de estafilococos meticilin resistentes. En los gérmenes sensibles, plantean que se puede emplear la cloxacilina como primera elección. Señalan que en niños no está establecida la seguridad del tratamiento con linezolid o daptomicina.	
<u>La guía de la European Renal Best Practice</u> (Vanholder 2010) señala que para guiar el tratamiento antibiótico empírico es de suma importancia que cada centro de hemodiálisis mantiene una base de datos de todos los casos sospechosos y probados de bacteriemias relacionados con el catéter y de episodios de bacteriemia en general, de los microorganismos causales, su patrón de sensibilidad a los antibióticos, la fuente potencial (relacionada con el catéter, la neumonía, vías urinarias, etc) y los resultados	

después de la intervención terapéutica. Como consecuencia de ello, cada unidad debe estar al tanto de la epidemiología de las infecciones relacionadas con el catéter. Su recomendaciones son: • Las unidades de hemodiálisis deben registrar todos los detalles respecto a epidemiología de bacteriemias relacionados con el uso de catéteres, así como sobre todos los episodios de bacteriemia (eventos, organismos causantes con su susceptibilidad y la evolución en la respuesta al tratamiento). • En general, se debe preferir los antibióticos que requieran la administración post-diálisis solamente (vancomicina, teicoplanina, cefazolina, ceftazidima, daptomicina). • Vancomicina o teicoplanina como primera opción para el tratamiento empírico de gram positivos en los lugares donde el SARM es altamente prevalente.	
La <u>guía de los Hospitales de la Universidad de Nottingham</u> - NHS (Roe 2013) plantea el siguiente uso de antibióticos empíricos: • Vancomycin 20mg/kg IV (redondeando al número más cercano a 250mg; máxima dosis 2g); administrada a una velocidad máxima de 10mg/minuto (es decir, dosis de 1 g durante 120 minutos, 1,5 g durante 150 minutos, y 2 g durante al menos 200 minutos). • Gentamicina 2mg/kg IV dada después de la diálisis (Inyectar lentamente durante 3 a 5 minutos-, mínimo si dosis <160 mg o infusión durante 60 minutos).	
La <u>Guía de la Infectious Diseases Society of America</u> (Mermel 2009) recomienda la vancomicina para el tratamiento empírico de las bacteriemias en entornos sanitarios con elevada prevalencia de infecciones por Staphylococcus aureus Resistente a la Metilina (SARM). Para los servicios en que en los cultivos de SARM muestren mayoritariamente valores de concentración mínima inhibitoria de la vancomicina >2 ug/ml, proponen el uso de agentes alternativos, tales como daptomicina. Uno de los autores de la guía hace una actualización a fecha de agosto de 2013 (Allon 2013) mantiene la recomendación previa de usar vancomicina como antibioterapia empírica para cubrir los gram positivos, y plantea el uso de daptomicina en pacientes con alergia conocida a la vancomicina.	
Lock (2011) plantea la vancomicina o teicoplanina para el tratamiento empírico debido a la alta prevalencia de SARM en las unidades de hemodiálisis. En los casos en que la concentración mínima inhibitoria de la vancomicina sea superior a 2 ug/ml, proponen el uso de daptomicina.	

Resumen de la evidencia	
Proviene de Guías de Organizaciones profesionales, que tienen en cuenta la experiencia en distintos centros sanitarios, que constatan la importancia de adecuar el tratamiento empírico a las condiciones epidemiológicas de las bacteriemias en cada unidad de hemodiálisis concretas, y la sensibilidad y resistencia de sus gérmenes habituales.	
Valores y preferencias de los pacientes <i>No se han identificado estudios relevantes relacionados con este aspecto.</i>	
Uso de recursos y costes <i>No se han identificado estudios relevantes relacionados con este aspecto.</i>	
Recomendaciones [Propuesta]	
Débil	La elección empírica del antibiótico para cubrir gram positivos debe hacerse dependiendo de la epidemiología de cada unidad de diálisis, teniendo en cuenta la sensibilidad y resistencia de sus gérmenes habituales, los factores de riesgo del paciente (la colonización previa del paciente por algún germen, su estado de inmunidad, nutrición parenteral) y la gravedad de la infección.
Débil	Usar cefazolina como primera opción para el tratamiento empírico de gram positivos en los lugares donde la prevalencia de SARM es baja.
Débil	Usar vancomicina (o teicoplanina) como primera opción para el tratamiento empírico de gram positivos en los lugares donde el SARM es altamente prevalente.
Débil	Usar daptomicina para el tratamiento empírico de bacteriemia en adultos en los servicios de hemodiálisis en que en los cultivos de SARM muestren valores de concentración mínima inhibitoria de la vancomicina >2 ug/ml en más del 10% de las cepas aisladas, y en pacientes con alergia conocida a la vancomicina.
Bibliografía	
Allon M, Sexton DJ. Tunneled, cuffed hemodialysis catheter-related bacteremia. Up-To-Date 2014. Acceso el 29 de enero de 2014. Allon M. Commentary on Mermel et al: Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 49:1-45, 2009. American Journal of Kidney Diseases, Vol 54, No 1 (July), 2009: pp 13-17.	

APIC Guide. Guide to the Elimination of Catheter-Related Bloodstream Infections. 2009.

Chin G. CARI Guidelines. Treatment of dialysis catheter infection. 2012.

Cisneros-Herreros JM. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la SEIMC. Sociedad Española de Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica. SEIMC 2007; 25: 111-130.

Lok CE, Mokrzycki MH. Prevention and management of catheter-related infection in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2011 Mar; 79(6):587-98.

Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Alvarez-Lerma F, Borges M, Serrano R, León C, Guirao X, Arias J, Carreras E, Sanz M, García-Rodríguez J; Sociedad Española de Quimioterapia; Sociedad Española de Medicina Interna; Sociedad Española de Medicina Interna; Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias; Asociación Española de Cirujanos; Asociación Española de Hematología y Hemoterapia. Guía de tratamiento de la infección producida por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Rev Esp Quimioter.* 2008 Dec; 21(4):234-58.

Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, Raad II, Rijnders BJ, Sherertz RJ, Warren DK. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009 Jul 1; 49(1):1-45.

Miller DL, O'Grady NP; Society of Interventional Radiology. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections: recommendations relevant to interventional radiology for venous catheter placement and maintenance. *J Vasc Interv Radiol.* 2012 Aug; 23(8):997-1007.

Ocharan-Corcuera J, Foraster A, Monfá JM, Hernández-García E, Barberán J, Andrés E, et al. Actitudes frente a la infección en diálisis. *Dial Traspl.* 2010; 31: 89.e1-e12.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control.* 2011 May; 39(4 Suppl 1):S1-34.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) (Appendix 1). Summary of recommendations: Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *Clin Infect Dis.* 2011 May; 52(9):1087-99.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011 May; 52(9):e162-93.

Roe SD. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Central Venous Catheter Related Infections in Haemodialysis Patients. Nottingham Renal and Transplant Unit. Acceso el 5/2/2014 en: <http://www.nuh.nhs.uk/nch/antibiotics/Specialist%20guides/CVC%20infections%20reviewed%20Feb%202013%20final.pdf>.

Tapia R, Sánchez JR, Bustinza A. Infección Relacionada con el Catéter Venoso Central. 2012. Acceso el 7 de febrero de 2014 en: http://www.secip.com/publicaciones/protocolos/doc_download/203-infeccion-relacionada-con-el-cateter-venoso-central-v4-2012.

Vanholder R, Canaud B, Fluck R, Jadoul M, Labriola L, Marti-Monros A, Tordoir J, Van Biesen W. Diagnosis,

prevention and treatment of haemodialysis catheter-related bloodstream infections (CRBSI): a position statement of European Renal Best Practice (ERBP). NDT Plus (2010) 3: 234–246.

Tabla 1. ESTUDIOS EXCLUIDOS

Estudio	Causa de la exclusión
APIC 2009	No plantean recomendaciones sobre la antibioterapia empírica en bacteriemia.
Chin 2012 Guía CARI	No plantean recomendaciones sobre la antibioterapia empírica en bacteriemia.
Ocharan-Corcuera 2010	No aborda expresamente el tratamiento empírico en casos de bacteriemia confirmada por catéter de diálisis.
O'Grady 2011	No plantean recomendaciones sobre la antibioterapia empírica en bacteriemia. Guía de prevención d las infecciones.
Sarria 2012	Analiza el papel de la daptomicina en pacientes con insuficiencia renal crónica y con infección por gram positivos, no como terapia empírica en bacteriemias.