

e. Pregunta 5: ¿Qué antibióticos son recomendados para el tratamiento empírico de NIH clínicamente sospechoso (no NAV)?

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

En relación a la terapia antibiótica empírica, la GPC de IDSA encuentra 10 ECA, que muestran en general que el tratamiento empírico debe incluir cobertura contra *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos, y solo en los casos que haya factores de riesgo para SAMR. Sin embargo, estos 10 ECA no evaluaban el mismo régimen, lo cual no permitía realizar un meta-análisis.

Además, la GPC de IDSA(16) realiza una revisión sistemática en la que encuentra y meta-analiza 24 estudios, concluyendo que la frecuencia de patógenos potencialmente resistentes es la que sigue: bacilos Gram negativos que no fermentan la glucosa (19%, 95%IC 15%-24%), bacilos Gram negativos entéricos (16%, 95%IC 13%-20%), *S. aureus* (16%, 95%IC 12%-21%), *Pseudomonas sp.* (13%, 95%IC 10%-17%), SARM (10%, 95%IC 6%-14%) y *Acinetobacter sp.* (4%, 95%IC 2%-6%). Además, encontró variaciones en estas frecuencias que no dependían del lugar o año, aunque la prevalencia de las especies de *Acinetobacter* aumentó de los estudios publicados entre 1994 y 1999 a los estudios publicados entre 2006 y 2012. Esto muestra que la flora antimicrobiana y los patrones de resistencia pueden variar considerablemente entre países, regiones, hospitales, UCIs dentro de un hospital, y las fuentes de la muestra (es decir, muestras pulmonares versus otros especímenes).

Se actualizó la búsqueda que realizó la guía de IDSA a partir del 01 de noviembre del 2015 al 31 de diciembre del 2017, usando en una primera etapa el buscador Pubmed, con la finalidad de recopilar artículos que hayan evaluado los desenlaces evaluados en la guía de IDSA (mortalidad, respuesta clínica, resistencia adquirida, eventos adversos) comparando los métodos indicados. Dicha búsqueda replicó los términos de búsqueda usados en la guía del IDSA, buscando revisiones sistemáticas, ECA y estudios longitudinales, no encontrándose evidencia nueva a la expuesta en la guía del IDSA. Asimismo, se revisaron los artículos que citaron a alguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática hecha en IDSA, usando la base Scopus en el periodo 2015-2017 para complementar la búsqueda en Pubmed, no encontrándose nuevos estudios que respondan la pregunta.

Al igual que para la pregunta 4, el GEG-Local decidió emitir una recomendación en base a la evidencia sobre el uso de Vancomicina o Linezolid, y emitir puntos de buena práctica clínica para tratar otros puntos pertinentes al tema.

Beneficios y daños de las opciones:

El GEG-Local consideró la evidencia encontrada en NAV (Pregunta 4) era adecuada para extrapolarla a los pacientes con NIH:

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

Calidad de la evidencia: La evidencia que se utiliza es bastante similar a la encontrada en NAV, ya que se usa de forma indirecta debido a la falta de estudios en solo NIH. El reporte de la calidad de la evidencia se encuentra en los anexos de la GPC del IDSA(49):

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

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

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

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

De la evidencia a la recomendación:

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

Planteamiento de puntos de buena práctica clínica:

1. El GEG-Local consideró que se debe escoger Linezolid en pacientes que presenten falla renal documentada y la institución no cuente con dosajes de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica, debido a una menor nefrotoxicidad del Linezolid(53).
2. El GEG-Local considero para el caso del SAMR solo cuando: (a) haya riesgo para SAMR y (b) pacientes tratados en unidades y servicios donde > 20% de los aislamientos de SAMR.
3. Debido a la frecuencia de *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos, el GEG-Local consideró la necesidad de que el tratamiento empírico debería cubrir a *P. aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos (que eran los patógenos más comunes en sus instituciones).

4. Debido a la alta prevalencia de *Pseudomona aeruginosa* y otros bacilos Gram negativos, el GEG-Local sugirió que debería incluirse 2 antibióticos contra estos agentes, en pacientes que cumplan cualquiera de estos factores: uso previo de antibióticos por vía venosa dentro de los 90 días; padecimiento de una enfermedad pulmonar estructural que aumenta el riesgo de infección Gram negativa como bronquiectasia o fibrosis quística; un alto riesgo de mortalidad (necesidad de apoyo ventilatorio debido a NIH y shock séptico). El GEG-Local consideró que solo se podría administrar un antibiótico (monoterapia) contra *Pseudomona aeruginosa* en el caso de que el paciente no tenga factores de riesgo para resistencia antimicrobiana o si fuera un paciente que está siendo tratado en unidades o servicios donde $\leq 10\%$ de aislamientos de Gram negativos son resistentes al agente señalado (54).
5. Sobre el uso de Aminoglucósidos en estos pacientes con NAV, el GEG-Local sugirió evitarlos debido a que son antibióticos con mala penetración pulmonar(55), el riesgo de nefrotoxicidad(56) y ototoxicidad(57). La revisión sistemática del IDSA sugiere que están asociados con una menor respuesta clínica comparadas con otras clases de antibióticos(16).
6. Asimismo, en pacientes con sospecha de NAV, se debería usar la colistina solo si hay sospecha de infección MDR o XDR, definida como presentar alguno de los factores en la **Tabla 8**. Como sugiere la GPC del IDSA(16), la colistina es usualmente la última oportunidad como terapia antibiótica en patógenos resistentes, por lo que se debe usar de forma racional y solo en casos de sospecha de resistencia.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Puntos de buena práctica clínica:

1. En pacientes con NIH, todos los regímenes de terapia antibiótica empírica deben tener cobertura contra *P. aeruginosa* y otros bacilos gram negativos.
2. En pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica se debe prescribir un antibiótico con actividad contra SAMR cuando el paciente cumpla con cualquiera de los siguientes factores:
 - Uso de antibióticos intravenosos dentro de los 90 días previos
 - Tratados en unidades y servicios donde $> 20\%$ de los aislamientos sean de SAMR
 - Se encuentre en alto riesgo de mortalidad

Recomendación:

3. Para pacientes con NIH que requieren cobertura empírica para SAMR, recomendamos usar vancomicina como primera opción. **(Recomendación fuerte a favor, evidencia de baja calidad)**

Puntos de buena práctica clínica:

4. En pacientes con NIH, se puede seleccionar de manera empírica linezolid siempre y cuando el paciente presente falla renal documentada y la institución no cuente con dosaje de niveles plasmáticos de vancomicina para guiar la terapéutica.

5. Para los pacientes con NIH que están siendo tratados de forma empírica y tienen factores que aumentan la probabilidad de infección por *P. aeruginosa* o por Gram negativos (es decir, haber usado antibióticos por vía endovenosa dentro de los 90 días previos o tener una enfermedad pulmonar estructural que aumenta el riesgo de infección Gram negativa como bronquiectasia o fibrosis quística) o un alto riesgo de mortalidad (como necesidad de apoyo ventilatorio o shock séptico), se sugiere prescribir antibióticos de dos mecanismos de acción diferentes con actividad contra *P. aeruginosa* siempre y cuando el perfil de susceptibilidad combinada de la institución lo justifique.
6. Si el médico tratante de acuerdo a la estratificación de riesgos realizada o a las recomendaciones establecidas por las políticas de gerenciamiento de antibióticos locales (a partir de perfil de susceptibilidad antimicrobiana combinada) lo considera, puede optar por el manejo con un único antibiótico con actividad contra *P. aeruginosa*.
7. En pacientes con NIH que están siendo tratados empíricamente, no se debe utilizar un aminoglucósido como único agente contra pseudomonas.
8. En pacientes con NIH, se debe valorar el uso de colistina ante la sospecha de infección por bacilos gram negativos MDR o XDR.