

Uso de antimicrobianos en el control de la sepsis del paciente quemado

Use of antimicrobial agents in sepsis control of burnt patient

Luz Marina Miquet Romero¹ y Rafael Rodríguez Garcell^{II}

¹ Especialista de II Grado en Cirugía Plástica y Caumatología. Máster en Nutrición. Instructor.

^{II} Especialista de II Grado en Cirugía Plástica y Caumatología. Máster en Infectología. Instructor

RESUMEN

La sepsis continúa siendo una amenaza en la evolución del paciente con quemaduras extensas, dada su condición de inmunosuprimido. Se identifican múltiples factores que favorecen el desarrollo y crecimiento microbiano, en la actualidad se observan cambios en la flora prevalente en la unidad del Hospital "Hermanos Ameijeiras", caracterizado por resistencia antimicrobiana y un comportamiento más agresivo. En el presente trabajo se realiza una revisión de las particularidades de la enfermedad por quemaduras que colocan al paciente en condiciones para desarrollar infección y/o sepsis y que los identifica como altos consumidores de antimicrobianos, sin embargo, la morbilidad y mortalidad por causa séptica es elevada. Se concluye que la mejor terapéutica es la que está encaminada a la prevención de la infección y la sepsis.

Palabras Claves: Sepsis, quemados.

ABSTRACT

Sepsis remains a threat for the course of patient presenting with extensive burns given its immunosuppression condition. Many factors are identified favoring the development and microbial growth; nowadays there are changes in the flora prevalent in the unit of the «Hermanos Ameijeiras» Clinical Surgical Hospital characterized by antimicrobial resistance and more aggressive behavior. The objective of present paper is to make a review of the distinctive features of the disease due to burns placing patient in conditions favorable to develop infection and/or sepsis identified as high consumers of antimicrobials, however, morbidity and mortality due a septic cause is high. We conclude that the better therapy is that aimed to prevention of infection and sepsis.

Key words: Sepsis, burnts

INTRODUCCIÓN

La atención al problema de la sepsis es de vital importancia para cualquier grupo de trabajo que tenga el reto de enfrentarse a ella. En los pacientes con quemaduras extensas, la sepsis continúa siendo una complicación, a veces hasta esperada, en su evolución.

Las quemaduras son lesiones histiconcroticas agudas, traumáticas, debido al efecto de una variación térmica local, que pueden provocar deterioro hemodinámico y afectación en diferentes órganos y sistemas de órganos si la extensión y profundidad del daño hístico es considerable¹

El cuadro clínico resultante de esta agresión en los pacientes con quemaduras extensas lo po-

demostramos describir en 2 etapas: la primera caracterizada por *shock* hipovolémico y por una marcada hipoproteinememia, (fase hipodinámica), que culmina una vez lograda la estabilidad hemodinámica; la segunda, caracterizada por marcada inmunosupresión, hipermetabolía, catabolía y desnutrición (fase hiperdinámica); con una tasa histórica de sepsis elevada.

En 1833 Ballingall describía "...La muerte ocurre entre las 3^{ra} y 6^{ta} semanas de la quemadura con el individuo... hundiéndose en un estado turbulento, agotado por el profuso exudado del material de una extensa superficie supurada". El desarrollo en el campo médico-quirúrgico-farmacológico, ha influido en los indicadores de efectividad, se han obtenido reportes de mortalidad del 50 % en pacientes con una superficie corporal quemada entre el 70 y el 80 % sin afectación de las vías aéreas en países desarrollados,² sin embargo, la "sepsis para el quemado continúa siendo una amenaza vital después de sobrevivir a la fase inicial de *shock*/resucitación", es necesario el uso de antimicrobianos en la mayoría de los pacientes quemados extensos.

Un estudio realizado en Estados Unidos de Norteamérica con estadísticas de 10 años, reporta que de 19 655 casos analizados con complicaciones por quemaduras, las pulmonares que incluían la neumonía (3 361), el síndrome de distrés respiratorio del adulto (885) y la falla respiratoria (1 944) constituían el mayor porcentaje de los casos (31 %). La celulitis (1 988) y las infecciones de las heridas (1 950) fueron responsables del 17 % de las complicaciones. La septicemia (1 672) y otras infecciones (1 250) fueron el resto de las categorías que incluían complicaciones infecciosas (15 %).³

Datos del Anuario Estadístico de Cuba señalan a las lesiones por quemaduras como la cuarta causa de muerte por accidentes, sin embargo, la mortalidad se ha reducido de 377 casos en 1970 a 25 en 2007 para una tasa de 0,2 por cada 100 000 habitantes.⁴

La Unidad de Quemados del Hospital "Hermanos Ameijeiras" ingresó 100 pacientes como promedio en los últimos 3 años, de los cuales entre el 15 y el 25 % tenían quemaduras extensas, con factores de riesgo para desarrollar sepsis.⁵

ELEMENTOS SOBRE LA SEPSIS EN EL PACIENTE QUEMADO

El tratamiento actual de la infección y la sepsis sigue basándose principalmente en los cuidados médicos intensivos, en la eliminación del tejido necrótico para evitar su transformación en foco séptico y en la administración adecuada de los antibióticos.

La respuesta inadecuada a la terapéutica en un paciente con sepsis, se asocia con el aumento de la mortalidad, y podría ser consecuencia de la acción inmunosupresora de múltiples factores que concomitan con la enfermedad por quemaduras como el impacto de la respuesta a la agresión sobre la composición corporal, comorbilidad, estado nutricional previo, edad y polimorfismos genéticos de las citoquinas. La virulencia y concentración del agente patógeno es el factor que, colocado del otro lado de la balanza, hace que esta se desplace hacia la curación o al desarrollo de alguna complicación séptica.^{6,7}

La agresión térmica destruye la piel, primera y más importante barrera defensiva del organismo. La extensión de la piel lesionada es el determinante pronóstico de gravedad más importante. Cuando se afecta más del 20 % de la superficie corporal, el organismo tendrá que enfrentar las consecuencias de la insuficiencia cutánea aguda que se expresa a nivel local y sistémico.⁸

Una vez lesionada, la piel se transforma en un tejido húmedo, rico en proteínas, hipoperfundido y por tanto con dificultad para la llegada de oxígeno, nutrientes, elementos de defensas humorales y celulares y con insuficiente efectividad local de los antibióticos sistémicos cuando es necesario su uso. El ecosistema de la piel se afecta, abre paso a la colonización, generalmente por bacterias gram positivas que sobrevivieron en el fondo de los anexos de la piel, luego por bacterias provenientes del ecosistema de la Unidad de Quemados de que se trate, estos patógenos son más virulentos y encuentran las condiciones adecuadas para desarrollar la infección/sepsis. El mapa microbiológico dependerá en gran medida de las rutinas de tratamiento que se implementen.

El uso de agentes antimicrobianos tópicos disminuye la carga bacteriana, evita la colonización y penetración de bacterias hacia los tejidos viables; sin embargo, si las defensas del huésped son superadas por la concentración bacteriana y su capacidad invasora, se produce la diseminación sistémica

en órganos y tejidos alejados del sitio primariamente agredido y favorecido por la presencia de colagenasas, elastasas, proteasas y lipasas.⁹

Desde el tejido quemado se liberan de forma inmediata sustancias químicas que participan en la respuesta sistémica y que convierten a la quemadura en una enfermedad hipermetabólica, catabólica e inmunosupresora con una respuesta inflamatoria que puede ser devastadora. La vasodilatación inmediata y más importante se produce en el paciente quemado principalmente por la acción de radicales libres de oxígeno y de histamina. Este fenómeno es responsable de la hipovolemia, la hipoalbuminemia y del fenómeno de translocación de bacterias y toxinas a nivel intestinal que caracterizan la respuesta a la agresión.¹⁰ La respuesta inflamatoria se perpetúa o se hace incontrolada cuando permanece el tejido necrótico. Estas alteraciones se correlacionan con las complicaciones sépticas y con la supervivencia del quemado.^{10, 11}

El diagnóstico de infección depende de la vigilancia clínica y microbiológica. El cultivo cualitativo (mediante isopado de la lesión) es el más simple y el que con mayor frecuencia se realiza. Identifica el tipo de germen que coloniza, pero es insuficiente para hacer diagnóstico de infección, para ello ha de realizarse el cultivo cuantitativo (biopsia del tejido) ante la sospecha de sepsis de origen local, se establece el diagnóstico de infección cuando la concentración de bacterias es mayor de 10^5 por gramo de tejido. Este sistema de monitoreo microbiológico permite conocer la presencia de

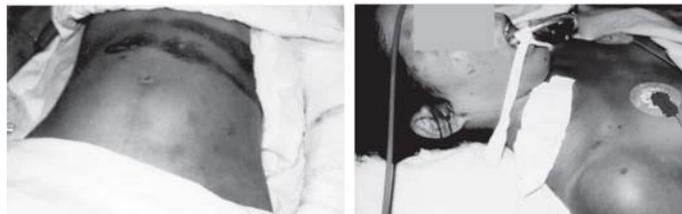
elementos patógenos en la herida y su capacidad invasiva, y adoptar medidas terapéuticas en correspondencia con la sensibilidad antimicrobiana en una etapa en la que el proceso puede ser controlado de forma eficiente.¹² Se ha demostrado que la mortalidad por infección invasiva de la quemadura puede ser prevenida y aun reducida con la vigilancia continua y sistemática de la herida al utilizar la biopsia para identificar la infección en estadios menos tardíos.^{13, 14}

En general las infecciones pueden ser identificadas como: infecciones endógenas (primarias o secundarias) o Infecciones exógenas.¹⁵ Las fuentes de infección en el paciente quemado son varias: el tejido necrótico, los gérmenes del ambiente extrahospitalario e intrahospitalario, el propio ecosistema del paciente (gérmenes que habitan en piel, orofaringe, recto, vagina, intestino, vías respiratorias). Las vías más comunes mediante las cuales los gérmenes logran establecerse son la translocación bacteriana, las agresiones terapéuticas como necrectomías, instrumentación y contaminación cruzada.^{1, 12}

No existe un acuerdo unánime sobre cómo clasificar la infección del paciente quemado, nosotros creemos como más útil la de Mc Millan: infección no invasiva de la quemadura, infección invasiva sin bacteriemia, infección invasiva con bacteriemia/bacteriemias de otras causas y otras infecciones (apuntando a su localización). Es frecuente la aparición de un cuadro mucho más complejo: la sepsis (anexos 1 y 2).¹⁶



Anexo 1. Signos de infección en el tejido quemado



Anexo 2. Sepsis por *Staphylococcus* en el curso de una quemadura

MEDIDAS PREVENTIVAS

Únicamente el mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos posquemaduras permitirá adoptar estrategias terapéuticas eficientes en la profilaxis de la sepsis. Tratándose de un paciente médico-quirúrgico, con características especiales y con riesgos adicionales para el desarrollo de infección y sepsis se han pautado medidas específicas para su prevención: el pesquiasaje microbiológico permite conocer la flora que coloniza al enfermo. La aplicación tópica de antimicrobianos es práctica habitual para disminuir la carga bacteriana. La antibioterapia profiláctica sistémica está contraindicada, solo se usa en la profilaxis perioperatoria de algunos injertos y en las necrectomías. El antibiótico sistémico a utilizar estará en correspondencia con la flora prevalente en la unidad de quemados en ese momento. El resto de las medidas aparecen resumidas en el cuadro 1.

Cuadro 1. Medidas preventivas para el desarrollo de infección sepsis en el paciente quemado

-
- Aislamiento de pacientes con quemaduras extensas.-
Necrectomía quirúrgica precoz.
 - Cobertura inmediata de las zonas cruentas con injertos autólogos o sustitutos temporales de piel.
 - Uso precoz de la vía enteral.
 - Apoyo nutricional y metabólico.
 - Monitoreo microbiológico y clínico.
 - Evaluación epidemiológica sistemática de la unidad de quemados.
 - Estrategias adecuadas para el uso de antimicrobianos locales y sistémicos.
 - Uso de antimicrobianos tópicos
 - Hidratación adecuada.
 - Estricto cumplimiento de las medidas de asepsia y antisepsia.
 - Inmunoestimulantes.
 - Reanimación hidroelectrolítica eficiente.
 - Descontaminación digestiva selectiva*.
-

* No es práctica en nuestro servicio.

PATÓGENOS MÁS FRECUENTES

En los pacientes quemados que necesitan cuidados intensivos, la sepsis y la infección constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad.¹⁷

La introducción de la penicilina G, solucionó el problema de la infección por estreptococos beta-hemolíticos del grupo A, causante de una elevada mortalidad. Sin embargo, nuevos patógenos surgieron; *Staphylococcus aureus*, luego bacterias gram negativas, y por último los virus y hongos.

Las Unidades de quemados se caracterizaron por la presencia de gérmenes con elevada virulencia como consecuencia del uso sistemático de antimicrobianos.

La microbiota de cada unidad de quemados tiene características específicas y depende fundamentalmente de la política de tratamiento que se utilice y de las medidas que se apliquen en la prevención y tratamiento de la infección y la sepsis. Estos elementos forman parte de las características del servicio y pueden ser determinantes en el comportamiento del ecosistema y en la aparición de resistencia frente a antibióticos.

Situación internacional. Actualmente los gérmenes patógenos que se encuentran con más frecuencia en la herida son en primer lugar las bacterias gram positivas, tales como *Estafilococo dorado* resistente a meticilina y las bacterias gram negativas como el complejo *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Klebsiella*. Estos últimos patógenos son notables por su creciente resistencia a una amplia serie de agentes antimicrobianos. Las heridas por quemaduras se pueden infectar por patógenos micóticos luego del uso de un amplio espectro de antibióticos o de demoras en el cuidado de la lesión. Las infecciones por anaerobios son raras, excepto después de quemaduras eléctricas. Las infecciones por virus raramente complican las heridas por quemaduras.¹⁸⁻²²

Situación en la Unidad de Quemados-HHA. El comportamiento de la microbiota en la Unidad de Quemados del Hospital "Hermanos Ameijeiras" ha cambiado según lo demuestran los estudios realizados periódicamente. Durante el período 1993-2000, *Pseudomonas aeruginosa* fue el germen aislado con mayor frecuencia, seguido por *Estafilococo aureus* y otras especies de *Estafilococo*.

En un estudio que abarcó los años 1996 hasta 2004 los gérmenes que por orden de frecuencia se encontraron en los primeros lugares fueron: *Staphylococcus coagulasa negativo* (19 %), *Staphylococcus aureus* (16,79 %) y *Pseudomonas aeruginosa* (14,50 %). En este estudio el 18,87 % de los casos hospitalizados formó parte de la categoría de sépticos, existió una mortalidad por sepsis del 26,37 %.¹⁶ Luego de 2 años se observó que la flora microbiana prevalente era diferente. En el

período 2006–2008 fue el *Acinetobacter sp* (23 %) el germen más frecuente; *Klebsiella pneumoniae* se aisló en el 15,4 % y *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus coagulasa negativo* fueron encontrados con igual frecuencia (11,5 %) (cuadro 2).

En estudios realizados atendiendo a la presencia de gérmenes en las lesiones, encontramos que el patógeno más aislado localmente es la *Pseudomona aeruginosa*, sin embargo, su frecuencia disminuyó del 48,5 % en los 3 primeros años de la década de 2000 a 13,42 % en los años 2007 y 2008, en este último período se observó que el *Acinetobacter sp* ocupaba el segundo lugar en frecuencia de gérmenes aislado, con el 12 %, seguido por *Staphylococcus aureus* (10,44 %). El resto se distribuyó entre otros gérmenes (*Staphylococcus*, *Citrobacter*, *Klebsiella* y *Proteus*).^{24, 25}

En esta unidad de quemados no constituye un problema las complicaciones derivadas de infecciones micóticas. Posiblemente la implementación de políticas adecuadas en el proceso de intervención nutricional, el logro de la cicatrización temprana al aplicar técnicas quirúrgicas de forma agresiva y con políticas institucionales más adecuadas para el uso de los antibióticos (comisión de antibióticos), han influido en la ausencia de este patógeno; no obstante, dada la gravedad en que se coloca al paciente cuando es atacado por este patógeno, se mantiene vigilancia estricta.

SELECCIÓN DEL ANTIMICROBIANO

Aunque el uso de antibióticos no es en sí mismo el tratamiento más importante en este grupo de pacientes, desafortunadamente pertenece al grupo de medicamentos utilizados con mayor frecuencia en ellos por fracaso en las medidas de prevención o en los mecanismos de defensa del organismo.

Ningún antimicrobiano puede eliminar a todos los potenciales patógenos; el uso injustificado de antibióticos de amplio espectro solo consigue seleccionar gérmenes multirresistentes y hongos. Al no existir un prototipo de antibiótico universalmente eficaz; la elección no puede ser un acto rutinario; dependerá de un análisis que considere integralmente la situación clínica, flora y patrones de sensibilidad prevalentes en la unidad, así como de los gérmenes aislados previamente en el paciente con su sensibilidad antimicrobiana y el conocimiento de los antibióticos.²⁶

La eficiencia probada de determinado antimicrobiano en otros grupos de pacientes críticos y/o quirúrgicos, no tiene que ser necesariamente igual en los pacientes quemados. Existen observaciones y recomendaciones generales descritas para su uso: 1ro. El paciente quemado estará expuesto a microorganismos, independientemente de cuán libre de gérmenes esté el medio. 2do. No hay un antibiótico único o una combinación única de fármacos que destruyan todos los microorganismos.

Cuadro 2. Comportamiento microbiológico. Unidad de Quemados HHA

1993 -2000	1996 y 2004	2006 – 2008
<i>Pseudomona Aeuroginosa</i>	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>	<i>Acinetobacter sp</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
otras especies de Estafilococo	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Pseudomona aeruginosa</i>
		<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i>



Anexo 3. A y B: Necrectomía quirúrgica precoz y autoinjerto inmediato C: 5º día de post operatorio. Injerto con buena vitalidad.

mos a los cuales está expuesto el paciente quemado. 3ro. Antes de elegir un antimicrobiano hay que conocer el microbio y el papel patógeno que desempeña (colonización, infección de la herida, infección invasiva, celulitis/fascitis). 4to. Usar solo combinaciones estudiadas de medicamentos si se requiere más de un solo fármaco (revisar la literatura con regularidad). 5to. Cuantos más medicamentos se usen a la vez, mayores serán las probabilidades de crecimiento excesivo de hongos o cepas bacterianas muy resistentes. 6to. Al usar cualquier antibiótico, no suspenderlo demasiado pronto o continuar con su administración durante demasiado tiempo. 7mo. Elegir la dosis sobre la base de la concentración sérica cuando se disponga de análisis séricos para el medicamento específico. Una vez comenzada la terapéutica antimicrobiana se debe monitorear la respuesta utilizando indicadores de eficacia. También se observará la aparición de efectos indeseables y de nuevos patógenos multiresistentes.²⁷

Conocer la sensibilidad o resistencia in vitro de los antibióticos no es suficiente para lograr éxito en la terapéutica antimicrobiana, se debe atender la compleja interacción que ocurre entre factores bacterianos, factores del paciente y factores del antimicrobiano: farmacocinética y farmacodinamia, además de otros aspectos referidos en los cuadros 3 y 4.^{28, 29}

FARMACOCINÉTICA

En el paciente quemado es frecuente encontrar niveles subterapéuticos para determinados antibióticos como aminoglucósidos, cefalosporinas, ticarcilina, aztreonam y vancomicina, entre otros. Las alteraciones de la farmacocinética pueden

Cuadro 3. Factores que determinan el éxito de la terapéutica antimicrobiana

- Información de los agentes etiológicos más frecuentes.
- Conocimiento de la epidemiología local.
- Información de las características específicas de los principales antimicrobianos comercializados en la actualidad.
- Conocer los fenómenos metabólicos y farmacológicos que pueden modificarse con las variables fisiológicas del cuerpo humano.
- Conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los diferentes antibióticos para poder definir su efectividad.
- Interacción entre el antimicrobiano, el paciente y la bacteria.

Cuadro 4. Interacción entre el antimicrobiano, el paciente y la bacteria

Factores	Aspectos
Factores bacterianos	Susceptibilidad in vitro al antimicrobiano (bacterias susceptibles pero con alta resistencia a la lisis) Efecto inóculo (número de bacterias que causan la infección)
Factores del paciente	Comorbilidad Estado inmunológico Estado nutricional. Niveles de proteínas séricas. Absorción
Factores del antibacteriano	Volumen de distribución Metabolismo y eliminación Unión a proteínas Penetración en los tejidos

responder a un aumento del aclaramiento renal y/o aumento del volumen de distribución, lo que obliga a ajustar las dosis en función de determinaciones de los niveles séricos o aclaramiento de creatinina, y a utilizar frecuentemente dosis mayores de las habituales.^{29, 30, 31}

Los bajos niveles de albumina sérica con los que cursan los pacientes quemados y que se corresponden con la extensión de la lesión constituyen un elemento a valorar en el momento de utilizar estos medicamentos y de evaluar su efectividad terapéutica, pues diferencias en el grado de unión a proteínas plasmáticas pueden originar cambios en la concentración del antibacteriano, determinar la penetración a tejidos y la actividad antibiótica.²⁹

La hipoperfusión a nivel gastrointestinal, subcutáneo y muscular que se observa en pacientes quemados inestables hemodinámicamente y sépticos, pueden reducir significativamente la absorción de fármacos generando concentraciones plasmáticas insuficientes.³¹ La vía de administración intravenosa sería la indicada en este caso.

La insuficiencia renal aguda fue una complicación frecuente y temida en el paciente quemado.^{32, 33, 34} Gracias al avance en las medidas de reanimación hídrica y las acciones de nefroprotección, la aparición en nuestro medio de cuadros de insuficiencia renal aguda se ve relacionada con la cascada de disfunción de órganos en cuadros terminales del síndrome de respuesta inflamatorio sistémico por sepsis. La eliminación de antimicrobianos como β -lactámicos, vancomicina, amino-

glucósidos y quinolonas puede reducirse significativamente en casos de insuficiencia renal, generando concentraciones plasmáticas más elevadas. En caso de antibacterianos como aminoglucósidos o vancomicina, puede dar origen a toxicidad pues tienen un margen terapéutico estrecho.²⁹ La dosificación de estos fármacos debe ajustarse a la función renal.³³

El volumen de distribución de un antimicrobiano es variable entre individuos y en el mismo paciente ante cambios en su situación clínica. Factores como la obesidad, la disfunción de órganos excretores, el aumento de la permeabilidad vascular y la fluidoterapia deben tenerse en cuenta. El volumen de distribución para ceftazidima y ticarcilina se reporta aumentado en pacientes quemados.

Los antibacterianos con menos unión a proteínas como aminoglucósidos y quinolonas, tienen generalmente una correlación plasma/tejidos mayor que los β -lactámicos que se caracterizan por una elevada unión a proteínas plasmáticas.²⁹

FARMACODINAMIA

La farmacodinamia describe la compleja interrelación que se establece entre el perfil farmacocinético del antimicrobiano y la susceptibilidad *in vitro* de la bacteria. Para que una bacteria se considere susceptible tiene que tener una concentración inhibitoria mínima posible de ser alcanzada por el antimicrobiano en su perfil farmacocinético en humanos.

Basado en la farmacodinamia se recomienda en un grupo de antimicrobianos el uso de dosis altas espaciadas, e incluso en el caso de aminoglucósidos, dosis diarias unitarias.³⁴

La liberación de mediadores provocada por algunos antibióticos puede ser clínicamente relevante. Se ha analizado incluso la fiebre inducida por drogas (antibióticos) como posible causa de la fiebre de origen desconocido o no justificado como observamos frecuentemente en nuestros pacientes.³⁵

Desde los estudios de Jackson y Kropp en 1992 se ha asumido que el potencial de los antibióticos para liberar endotoxinas e influir en la evolución de los pacientes con sepsis podría ser diferente, sin embargo, otros componentes de la pared bacteriana como el ácido lipoteicoico (LTA), po-

drían estar involucrados en la respuesta del huésped luego del tratamiento antibiótico.³⁶

Se ha demostrado que el mecanismo de acción de los diferentes antibióticos no es el único factor que influye en la liberación de lipopolisacáridos, o de citoquinas proinflamatorias, como el FNT alfa, IL-6 e IL-1, también lo hacen la dosificación y la farmacodinamia.³⁷ La ceftazidima, uno de los antibióticos más estudiados ha demostrado *in vitro* elevación de citoquinas proinflamatorias. El mismo antibiótico disminuyó la liberación de lipopolisacárido de *Pseudomonas aeruginosa*.³⁸ En quinolonas como ciprofloxacina y ofloxacina los estudios son contradictorios; para algunos fueron responsables de la disminución en la liberación de endotoxina o de la liberación de FNT alfa e IL-6 y en otros se reportaron incrementos.³⁹⁻⁴²

El meropenem puede incrementar la liberación de lipopolisacáridos y la mortalidad, mientras que el imipenem ejerce el efecto contrario.⁴³ En un modelo de lesiones por quemaduras el imipenem liberó menor cantidad de lipopolisacáridos, pero no hubo relación con el efecto bactericida.⁴⁴

En otro estudio de pacientes con quemaduras e infección por gramnegativos, la liberación de endotoxina y de FNT aumentó 2 horas después del tratamiento con cefoperazona en comparación con el imipenem.⁴⁵

En los pacientes con traumatismos los antibióticos relacionados con mayor liberación de endotoxina y FNT (aztreonam, ceftazidima y cefotaxima) se asociaron con mayor mortalidad.⁴⁶

Ante el peligro de *shock* endotóxico, algunos recomiendan el uso de corticoides previo al inicio de la antibioticoterapia, limitan la liberación de mediadores responsables de vasodilatación, hipovolemia, hipoperfusión secundaria, coagulación intravascular diseminada (CID) y en consecuencia *shock* y falla multiorgánica⁴⁷ (cuadro 5).

INFLUENCIA DEL ESTADO NUTRICIONAL

Los pacientes quemados cursan con patrones de desnutrición aguda que se expresa pocos días después de la agresión con importantes alteraciones en el peso y la composición corporal. Las consecuencias de la desnutrición dependen del estado nutricional previo y de la gravedad del cuadro sép-

Cuadro 5. Principales dificultades para el uso adecuado de la antibioticoterapia sistémica en el paciente quemado.

Alteración	Efecto
Hipoperfusión de la piel lesionada	Limitada perfusión del antibiótico a la lesión (piel). Reducción significativa de la absorción de fármacos generando concentraciones plasmáticas insuficientes.
Hipoproteinemia e Hipoalbuminemia	Dificultad en el transporte de los antibióticos con necesidad de unirse a proteínas. Diferencias en el grado de unión a proteínas pueden originar cambios en la concentración del antibacteriano, determinar la penetración a tejidos y la actividad antibiótica.
Disfunción de órganos excretores	Reducción en la eliminación según el antibiótico y el órgano afectado. Elevación en la concentración con mayor daño orgánico por toxicidad.
Disfunción endotelial. Aumento de la permeabilidad vascular.	Afecta el volumen de distribución
Gran concentración de bacterias en la lesión	Facilita los fenómenos de mutación y transmisión de plásmidos de resistencia a los antimicrobianos.

tico que se instale. La desnutrición se asocia a cambios en el volumen de distribución de muchos fármacos.

Los aminoglucósidos en pacientes con indicadores de desnutrición como en los quemados, presentan un volumen de distribución muy incrementado. La presencia de edema nutricional provoca un volumen de distribución para las tetraciclinas inferior al normal, con un incremento significativo de la constante de velocidad de retorno del fármaco, que indica una escasa unión del fármaco a los depósitos hísticos. La biotransformación y excreción prolongada del cloranfenicol en la desnutrición energética y nutricional incrementa el riesgo de toxicidad, debido a la hipoalbuminemia presente en los quemados. Otros antibióticos tienen su transporte afectado por la hipoalbuminemia.

La administración intramuscular de penicilina se ve afectada en los casos de desnutrición energética y nutricional.⁴⁸

TERAPIA ANTIMICROBIANA TÓPICA

El tratamiento local tiene como objetivo principal lograr la cicatrización de la lesión de forma temprana con los mejores resultados estéticos y funcionales. Hasta el momento solo es posible con la eliminación del tejido necrótico de forma precoz y evitando la infección local.

En infecciones sobre órganos con baja penetración de antibacterianos como las lesiones por quemaduras, las consideraciones farmacodinámicas adquieren la máxima importancia, por cuanto la concentración sérica del antimicrobiano no siempre se correlaciona con la concentración en el sitio de infección. La penetración a tejidos depende de variables como difusión, transporte activo, liposolubilidad, unión a proteínas, entre otras tan importantes como el estado de la perfusión local. Basados en este principio tiene especial importancia para el tratamiento de los pacientes quemados la aplicación tópica de los antimicrobianos.

El cuidado local se realiza desde el primer momento del trauma aplicando en la lesión agentes antimicrobianos tópicos con la finalidad de prevenir el sobrecrecimiento de gérmenes. Aunque se logra disminuir la carga bacteriana, nunca se consigue esterilizar la herida, sin embargo, con una adecuada vigilancia clínica y microbiológica y el tratamiento local adecuado, se puede evitar que la infección local llegue a ser invasiva.⁴⁹

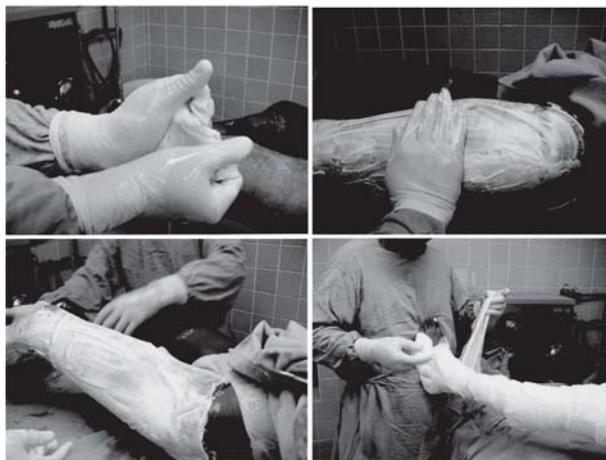
El antimicrobiano tópico ideal debe tener un amplio espectro de actividad, pero responden a los gérmenes que con mayor frecuencia son aislados en la unidad. La absorción sistémica, efecto citotóxico y posibilidad de resistencia bacteriana debe ser mínima. Su aplicación debe ser fácil, sin provocar dolor y su costo debe ser bajo.⁴⁹

En nuestro medio utilizamos en la primera etapa de tratamiento la sulfadiazina de plata al 1 %. Por su acción frente a gram positivos y gram negativos en la superficie de la quemadura, es más efectivo como profilaxis cuando se aplica en las primeras 24 a 48 horas después de la lesión, antes de que suceda la penetración microbiana (anexo 4).

Cuando se diagnostica la infección invasiva se deben suspender los tópicos usados previamente y conducir la terapéutica local según el germen aislado y la sensibilidad (de preferencia demostrada ante las pruebas terapéuticas locales). La antibioticoterapia sistémica se realizará con igual

critorio y si la situación obliga a comenzarla de forma empírica, se seleccionará el antibiótico de acuerdo con la frecuencia de aislamiento de los

agentes infecciosos más prevalentes del servicio. De esta manera los criterios de selección son los mismos que para el tratamiento sistémico (cuadro 6).



Anexo 4. Cura de las lesiones por quemaduras

Cuadro 6. Agentes antimicrobianos de uso tópico más usados

Agente	Características
Sulfadiazina de plata 1 %	Combina la acción de las sulfamidas y de la plata. Es efectiva frente a gram (+) y gram (-), es fungicida frente a Candida. Su acción cubre a Pseudomonas y enterobacterias. En quemaduras extensas y profundas pueden observarse resistencias. La adición de nitrato de cerio a la sulfadiazina argéntica ha venido a solucionar este inconveniente, esta asociación presenta un gran poder bactericida. La actividad es corta en curas expuestas. En curas oclusiva, una capa generosa del preparado en crema de sulfadiazina argéntica con nitrato de cerio puede ser efectiva hasta 24 h, si bien se recomienda cambio cada 12 horas en quemaduras profundas extensas.
Acetato de mafenida 10 %	Tiene similar actividad superficial que la sulfadiazina de plata, pero su mayor solubilidad permite la difusión en el tejido quemado para lograr el control de la proliferación dentro de la escara y la interfase de tejido viable y no viable. En extensión superior al 50 % produce acidosis por inhibición de la anhidrasa carbónica.
Nitrofurazona 0,2 %	Efectivo contra gérmenes g (+) y algunos g (-). No actúa frente a Pseudomonas. Es poco frecuente que aparezca resistencia, tal vez por su mayor fracción de penetración a través de la escara.
Yodo povidona	Mala penetración en los tejidos. La acción germicida del yodo es importante e incluye g (+) y g (-), esporas, hongos, virus, quistes y protozoos. Presenta una pobre penetración en la escara. Puede retrasar la cicatrización por inhibición fibroblástica, producir hipersensibilidad cutánea e hipertiroidismo. Se emplea en diversos preparados: gel, solución y solución jabonosa.
Otros posibles tópicos a utilizar	
Rifamicina	Efectivo contra bacterias g (+) y g (-). Tiene una adecuada penetración en la escara y su aplicación en zonas de quemadura de espesor parcial permite, al fundirse con el exudado seroso de las lesiones, formar una película traslúcida que aísla la zona dañada y favorece la epitelización, puede aplicarse en método expuesto.
Gentamicina	Su presentación en crema tiene utilidad contra bacterias g (-) sobre todo enterobacterias, y ciertos g (+). Induce a resistencia. Escasa penetración. Debido a su absorción en lesiones extensas no se debe usar más que en pequeñas zonas de quemaduras, sobre todo en la región perineal.
Neomicina Neobatín	Estos quimioterápicos complementan sus espectros para producir efecto bactericida frente a grampositivos y gramnegativos. Las resistencias son escasas y entre los efectos secundarios puede citarse la nefrotoxicidad.

ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS MÁS UTILIZADOS EN LA UNIDAD DE QUEMADOS HHA

Los antimicrobianos sistémicos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes quemados atendidos en el Hospital "Hermanos Ameijeiras" en el período comprendido entre enero 2007 y julio 2009 fueron: amikacina, ceftriaxona y vancomicina (tabla).

Tabla. Antibióticos más utilizados en los pacientes quemados. HHA - 2007 - 2009

Antibiótico	No de pacientes	%
Amikacina	26	74,28
Ceftriaxona	21	60
Vancomicina	12	34,28
Meropenem	4	11,2
Ciprofloxacina	3	8,57
Ceftazidima	3	8,57
Gentamicina	1	2,85
Trifamox	1	2,85
Claforan	1	2,85

Fuente: Base de datos Comisión de Antibióticos HHA Julio 2009.

En 12 pacientes (34,28 %) se comenzó el tratamiento con monoterapia: amikacina (50 %) o ceftriaxona (50 %) se utilizó como criterio el resultado de los estudios bacteriológicos o la evaluación de la situación del mapa microbiológico de la sala.

Se observa con preocupación una resistencia a los antibióticos en los gérmenes aislados en los pacientes, sobre todo después de su primera semana de evolución intrahospitalaria, lo que hace difícil seleccionar la terapéutica.

Pseudomonas, germen más prevalente en el sitio de la lesión y recientemente desplazados por *Acinetobacter* y *Klebsiella pneumoniae* en los estudios que evaluaron todos los cultivos independientemente del sitio muestreado, debe ser tratada con 2 antibióticos antipseudomonas; cada uno con diferente mecanismo de acción (aminoglucósido o quinolona con otro antipseudomona), de esta manera se garantiza el tratamiento de sepsis resistentes y se previene la selección de mutantes resistentes.

La terapia combinada fue usada en 23 pacientes (65,71 %). El antibiótico más utilizado en la combinación fue la amikacina (18/35, representa el 51,42 %) que en el 61,11 % (11/18) de los pacientes fue combinado con ceftriaxona.

Llama la atención que en los últimos 8 meses se ha iniciado el tratamiento antimicrobiano con vancomicina en 4 pacientes en combinación con ceftriaxona o meropenem, lo que se debe a que el *Staphylococcus* aislado muestra sensibilidad a este antimicrobiano y se ha convertido en un peligroso germen por la agresividad del cuadro séptico que produce.

Meropenem ha sido utilizado de forma empírica en 2 pacientes que tuvieron una evolución prolongada, tratados por sepsis polimicrobiana con múltiples antimicrobianos, luego de lo cual se instaló el *Acinetobacter baumannii*. No obstante, estos antibióticos los reservamos para infecciones causadas por organismos resistentes a otros antibióticos o ante la presencia de daño renal.

Las cefalosporinas son muy usadas en los pacientes quemados. Se han realizado pocos estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos en este modelo de pacientes dada su compleja fisiopatología. Recientemente se evaluó la influencia del trauma por quemaduras (mayores del 30 % superficie corporal quemada) en la distribución del cefalotín en los tejidos periféricos con la utilización de técnica de microdiálisis subcutánea para monitorear sus concentraciones en tejidos quemados y no quemados a los que se les administró 1 g del medicamento como profilaxis quirúrgica. Se observó que en pacientes con trauma por quemaduras 1 g de cefalotín dio una cinética equivalente en los tejidos subcutáneos quemados y no quemados y las concentraciones de cefalotín intersticial se mantenían por más tiempo en los pacientes quemados que en los voluntarios sanos.⁵⁰

Otro grupo estudió el cefepime y concluyó que tiene buena penetración en la piel quemada lo que resulta novedoso, sin embargo, la interpretación de la relación de la piel/plasma y la concentración de la piel es difícil debido a la variabilidad de la vascularización entre individuos en el sitio de la muestra. Este grupo asegura que no es necesario cambiar la dosificación estándar de cefepime en los pacientes quemados.⁵¹

CONCLUSIÓN

Las quemaduras extensas son lesiones que tienen un alto riesgo de desarrollar infección o sepsis, causante de una elevada mortalidad. Teniendo en cuenta el comportamiento actual de la

microbiota de la unidad de quemados en particular, y del ambiente hospitalario en general, caracterizado por mayor agresividad y resistencia antimicrobiana, se hace necesario enfatizar primero en las medidas encaminadas hacia la profilaxis más que a las del tratamiento antimicrobiano. La necesidad de iniciar terapia antimicrobiana debe ser analizada como un fracaso terapéutico. La susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* no debe ser el único elemento tomado en consideración para decidir el tipo de antibiótico; cambios en las proteínas fijadoras, edad del paciente, distribución hídrica, perfusión hídrica, enfermedades subyacentes, tamaño y profundidad de la lesión, condiciones para la depuración entre otros elementos pueden influir en la farmacocinética del medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

- Borges H, García R. Atención al paciente quemado en unidades especializadas. En: Borges H, García R, González G: Manual de procedimientos de diagnóstico y tratamiento en caumatología y cirugía plástica. Ed. Pueblo y Educación. Ciudad de La Habana: Editorial Pueblo y Educación 1984; p. 25- 48.
- Shaffle JR, Davis B, William P. Recent outcomes in the treatment of burn injury in the United States: a report from the American Burn Association patient registry. *J Burn Care Rehabil.* 1995;16:216-32.
- Latenser BA, Miller SF, Bessey PQ, Browning SM, Caruso DM, Gomez M, et al. National Burn Repository 2006: a ten-year review. *J Burn Care Res.* Sep-Oct 2007;28(5):635-58. [Medline].
- Anuario estadístico nacional de Cuba. Estadísticas de salud en Cuba. Mortalidad. Biblioteca virtual de salud disponible en URL: <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario>
- Registro de ingresos. Departamento de estadísticas. Hospital Hermanos Ameijeiras.
- Cuenca J, Pérez C, Aguirre A, Schiattino I, Aguillón JC. Genetic polymorphism at position -308 in the promoter region of the tumor necrosis factor (TNF): Implications of its allelic distribution on susceptibility or resistance to diseases in the Chilean population. *Biol Research* 2001; 34: 237-41.
- Rosmond R, Chagnon M, Bouchard C, Bjorntorp P. G-308A Polymorphism of the tumor necrosis factor γ gene promoter and salivary cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2178-80.
- Saldaña S L , Pancorro M J , Matos S R, Lanchipa A P Y, Regis R A. Insuficiencia cutánea aguda *Dermatol. peru.* 2002; 12: 175-182.
- Rangel G. Infección en quemaduras *Cir Plast* 2005; 15:111-7.
- Cuenca-Pardo J: Fase inflamatoria en el paciente quemado *Cir Plast* 2001;11:90-7.
- Ong YS, Samuel M, Song C. Meta-analysis of early excision of burns. *Burns.* 2006;32:145-50. [Medline].
- Rangel HG. Infección en quemaduras *Cir Plast* 2005;15:111-7
- Pruitt, Basil A., Burn wound infections: Current status, *World J Sur* 1998;22
- Peck, M., Surveillance of burn wound infections: A proposal for definitions. *Care burns Rehabil.* 1998;19:386
- Cerdá Cerdá E. Descontaminación digestiva selectiva *Rev. Electrónica Med Intensiva.* 2004; 4.
- Rodríguez Garcell R, Miquet Romero LM, Estudio de la sepsis en pacientes quemados. *Rev. electrónica Portales Médicos.* Disponible en: (<http://www.portalesmedicos.com>) 2008;3:21
- Murray C, Hospenthal R.D, Burn wound infections disponible en: (<http://www.medscape.com/public/copyright>), 2008.
- Albrecht MC, Griffith ME, Murray CK, Chung KK, Horvath EE, Ward JA, et al. Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *J Am Coll Surg.* 2006;203:546-50. [Medline].
- Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn wound infections. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:403-34. [Medline].
- Regules JA, Carlson MD, Wolf SE, Murray CK. Analysis of anaerobic blood cultures in burned patients. *Burns.* 2007;33:561-4. [Medline].
- Schofield CM, Murray CK, Horvath EE, Cancio LC, Kim SH, Wolf SE, et al. Correlation of culture with histopathology in fungal burn wound colonization and infection. *Burns.*2007;33:341-6. [Medline].
- Covarrubias P, Broussain P, Weibel A, Caprile I, Correa C, Silva S: Infección por Virus Herpes Simple en el paciente pediátrico quemado: reporte de 2 casos y revisión bibliográfica; *Rev. Ped. Elec.* [en línea] 2005: 2:18 – 23.
- León Rodríguez Y. Caracterización de la sepsis en la unidad de quemados del Hospital Hermanos Ameijeiras. Período 2006 – 2008. Tesis para optar por el Título de Master en Enfermedades Infecciosas. Facultad Calixto García. Ciudad de La Habana 2009.
- Miquet Romero LM, Rodríguez Garcell R, Pinilla Mikan SL. Necrectomía quirúrgica precoz en el tratamiento del paciente quemado. *Rev Electrón Portales Medicos.* 2008; 3:7 disponible en (<http://www.portalesmedicos.com>)
- Hernández Collado MC. Infección local en la unidad de quemados. *Rev Electrónica Portales Medicos.com.* 2009;6:10 disponible en (<http://www.portalesmedicos.com>)
- Álvarez FL. Decálogo de normas para la utilización de antibióticos en pacientes críticos. *Med.Int.* 2000;24:69- 77
- Dacso CC, Luterma A, Curren W. Tratamiento antibiótico sistémico en pacientes quemados. *Clin Quirurg de Norteam.*1987: 63-71.
- Mena Miranda VR, Díaz Calderón Y. Desescalado antimicrobiano: nueva opción para el manejo de la sepsis grave en la unidad de cuidados intensivos pediátricos *Rev Cubana Med Inten Emerg* 2008;7
- Beltrán C B. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: Utilidad práctica. *Rev Chil Infect* 2004; 21 (Supl 1): S39-S44.

30. Boucher BA, Kuhl DA, Hickerson WL. Pharmacokinetics of systemically administered antibiotics in patients with thermal injury. *Clin Infect Dis* 1992;14:458-63.
31. Dacso CC, Luterman A, Curreri PW. Systemic antibiotic treatment in burned patients. *Surg Clin North Am* 1987;67:57-68.
32. Rebuck J, Fish D, Abraham E. Pharmacokinetics of intravenous and oral levofloxacin in critically ill adults in a medical intensive care unit. *Pharmacotherapy* 2002; 22: 1216-25.
33. Díaz de León PM, Brines GC, Gil RN, Mendoza TA. Insuficiencia renal aguda (IRA) en el paciente quemado *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2002; 16: 136-44
34. Onyeji C, Nicolau D, Nightingale C, Quintiliani R. Optimal times above MICs of ceftibuten and cefaclor in experimental intra-abdominal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1112-17.
35. Amin K, Kauffman CA. Fever of unknown origin. *Am Fam Physician* 2003; 68:2223-8.
36. Ginsburg I. Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:171-9
37. Nitsche D, Schulze C, Oesser S. Impact of different classes antimicrobial agents on plasma endotoxin activity. *Arch Surg* 1996; 131:192-9
38. Van den Berg C, Neeling de AJ, Schot CS. Delayed antibiotic-induced lysis of *Escherichia coli* in vitro is correlated with enhancement of LPS release. *Scand J Infect Dis*; 1992;24: 619-27
39. Cohen J, McConnell JS. Release of endotoxin from bacteria exposed to ciprofloxacin and its prevention with polymyxin B. *Eur J Clin Microbiol* 1986; 5:13-7
40. Bingen E, Goury V, Bennani H et al. Bactericidal activity of beta-lactams and amikacin against *Haemophilus influenzae*: effect on endotoxin release. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:165-72
41. Crosby HA, Bion JF, Penn CW et al. Antibiotic-induced release of endotoxin from bacteria in vitro. *J Med Microbiol* 1994; 40:23-30
42. Prins JM, Kuijper EJ, Mevissen ML. Release of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 during antibiotic killing of *Escherichia coli* in whole blood: influence of antibiotic class, antibiotic concentration, and presence of septic serum. *Infect Immun* 1995; 63:2236-42
43. Narita K, Koide N, Morikawa A. Differential release of endotoxin from *Pseudomonas aeruginosa* treated with beta-lactam antibiotics and its effect on the lethal activity. *Jpn J Med Sci Biol* 1997; 50:233-9
44. Wang S, Wu B, Huang F. An experimental study of antibiotic - induced endotoxin release in *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in burned rats. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2000; 16:93-5.
45. Wang HM, Cao WF, Peng YZ et al. Changes in plasma levels of LPS, TNFalpha and IL-6 in burn patients with severe infection treated with imipenem or cefoperazone. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2004;20:95-7.
46. Mock CN, Jurkovich GJ, Dries DJ et al. Clinical significance of antibiotic endotoxin-releasing properties in trauma patients. *Arch Surg* 1995; 130:1234-40.
47. Silvestre Pérez M A., Jaén Matoses MS, Peiró Tudela MC, López Navarro AM, Braulio JT. Anestesia y reanimación del gran quemado pediátrico *Rev. Esp Anestesiol Reanim* 2004; 51: 253-67
48. Ocaña PM. Interacciones fármaco-nutrientes en nutrición parenteral: En Arenas MH, Anaya PR, editores. *Nutrición enteral y parenteral*, ed Mexico: McGraw-Hill interamericana ed; 2007. p. 163-73.
49. Monafó, William W., *Topical Therapy For Burns*, *Surg Clin North Am*, 1987;67: (1)
50. Dalley J.A, Lipman J, Dean R, Venkatesh B, Rudd M, Roberts, SM, Cross E.S. Tissue Accumulation of Cephalithin in Burns: a comparative study by microdialysis of subcutaneous interstitial fluid Cephalithin concentrations in burn patients and healthy volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009; 53 (1): 210-15.
51. Sampol E, Jacquet A, Viggiano M, Bernini V, Manelli JC, Lacarelle B and Durand A. Plasma, urine and skin pharmacokinetics of cefepime in burns patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 46, 315-17.

Recibido: 20 de abril de 2010

Aprobado: 16 de febrero de 2011