

LA INFECCION EN TERAPIA INTENSIVA

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

El cuidado de los pacientes críticos en unidades especiales de alta tecnología es un componente esencial de la medicina moderna. Aunque la eficacia de la Medicina Intensiva sólo se ha establecido para algunas condiciones, se encuentran Unidades de Cuidado Intensivo en la mayoría de los institutos médicos de mediana o de alta complejidad. Si bien los procedimientos invasivos son esenciales para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes críticos, aquellos, al igual que la mayoría de los sistemas de soporte vital, alteran los mecanismos de defensa del huésped.

En función de la severidad de la enfermedad que afecta al paciente, no es extraño que la mortalidad en estas unidades sea elevada. En adición, más de un tercio de los pacientes admitidos a UTI experimentan algún tipo de complicación inesperada, dependiente del cuidado médico. La mortalidad en este grupo de pacientes con complicaciones excede el 40 %, siendo la infección nosocomial una de las complicaciones médicas que más frecuentemente afecta a los pacientes en UTI.

La dinámica de las infecciones adquiridas en terapia intensiva es compleja, y depende de la interacción entre las condiciones previas del huésped, el agente infeccioso y el microambiente propio de la Unidad.

DEFINICIONES

La microbiología clínica es una parte integral de la Medicina Intensiva, requiriendo de un grupo estricto de definiciones a los fines de establecer una uniformidad de criterio entre las distintas disciplinas involucradas en el cuidado de los pacientes críticos. Es indispensable la adopción de definiciones específicas, para evitar la confusión al establecer los criterios de prevención y tratamiento.

Portador o estado de portador. Cuando se aísla en un paciente la misma cepa de un patógeno potencial, en cualquier concentración, al menos de dos muestras de vigilancia consecutivas dentro de un período al menos de una semana, se considera que dicho paciente en terapia intensiva es un portador. Las muestras incluyen garganta e hisopado rectal. Si una muestra es positiva para un patógeno potencial que difiere de los aislamientos previos, se considera que el paciente ha adquirido un patógeno potencial. Por lo tanto, el estado de portador hace referencia a la presencia persistente de un microorganismo en la orofaringe, en el intestino o en la piel. Un patógeno potencial adquirido solamente podrá permanecer en forma transitoria en un huésped normal.

Superportador. El superportador se ha definido como el portador de una bacteria hospitalaria adquirida en la UTI, generalmente después de la erradicación de los microorganismos comunitarios por los antibióticos habitualmente utilizados.

Sobrecrecimiento. El sobrecrecimiento de un microorganismo en el tracto digestivo se define por la presencia de $>10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC) de un patógeno potencial por mililitro o gramo de saliva, jugo gástrico o heces. El sobrecrecimiento casi siempre ocurre en la garganta y en el intestino de los pacientes críticos en UTI, con movilidad intestinal alterada, y es distinto del estado de portador de bajo grado, que se define por la presencia de $< 10^5$ UFC de un patógeno potencial por mililitro o gramo de secreciones del tracto digestivo.

Colonización. La colonización es la presencia de un patógeno potencial en un órgano interno que normalmente es estéril, sin respuesta inflamatoria por parte del huésped. Las muestras diagnósticas de secreciones de la vía aérea inferior, fluido de las heridas y orina generalmente muestran menos de 10^5 UFC para un patógeno potencial por ml de muestra diagnóstica.

Infección. La infección hace referencia a un diagnóstico clínico de inflamación producida por un agente bacteriano, micótico o viral, y demostrado por cultivo. Esto incluye no solamente signos clínicos de inflamación, sino también la presencia de $>10^5$ UFC por ml en una muestra diagnóstica obtenida de un órgano interno, o el aislamiento del microorganismo de la sangre, líquido cefalorraquídeo o fluido pleural.

Sepsis. Sepsis es el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica producido por microorganismos o sus productos. Se debe tener en cuenta que no todos los pacientes sépticos presentan cultivos positivos. En tal sentido, se destaca que la incidencia total de infección primaria de la sangre es de 19,8 episodios por 1.000 catéteres días; la incidencia disminuye a 5,8% cuando sólo se consideran los episodios microbiológicamente documentados (Hugonnet y col.).

Muestras diagnósticas. Las muestras diagnósticas se obtienen cuando existe un cuadro clínico sospechoso, a partir de sitios que son normalmente estériles tales como las vías aéreas inferiores, vejiga, espacio subaracnoideo o sangre, a fin de determinar la causa microbiológica de la inflamación.

Muestras de vigilancia. Se definen como muestras obtenidas de sitios orgánicos donde pueden existir patógenos potenciales, tales como el tracto digestivo y lesiones de la piel (traqueostomía, heridas y úlceras de decúbito). Un conjunto de muestras de vigilancia consisten en exudado faríngeo y rectal tomados en la admisión a la UTI y luego dos veces por semana. El objetivo de las muestras de vigilancia es determinar el nivel de portador de un patógeno potencial.

Muestras de superficie. Las muestras de superficie se definen como cepillado de la piel de la axila, uñas y ombligo, de la nariz, ojo y orejas, y generalmente no son útiles como muestras de vigilancia.

Mecanismos de defensa

Contra el estado de portador. Los mecanismos de defensa de la orofaringe y del tracto gastrointestinal están destinados a eliminar enterobacterias y pseudomonadales a los efectos de evitar el estado de portador anormal. Las muestras de vigilancia deben tomarse dos veces por semana de la garganta, estómago y recto a fin de evaluar el estado de defensa de portación.

Contra la colonización. El sistema de defensa de los órganos internos que son normalmente estériles, tales como las vías aéreas inferiores y la vejiga, está destinado a eliminar a los microorganismos colonizantes a fin de mantener la esterilidad.

Contra la infección. La tercera y última barrera de defensa de los órganos internos está destinada a eliminar a los microorganismos infectantes, a fin de controlar la invasión y mantener el medio interno estéril. Las muestras diagnósticas son obtenidas en función de la sospecha clínica, sólo para diferenciar la infección de la colonización y para evaluar la esterilidad luego de una terapéutica antimicrobiana sistémica.

FLORA NORMAL Y FLORA ANORMAL

La orofaringe, intestino, vagina y piel portan habitualmente microorganismos. Las secreciones de las vías aéreas inferiores, senos paranasales, oído medio, glándulas lagrimales y tracto urinario normalmente son estériles. Los microorganismos que son transportados por los individuos normales constituyen la flora indígena, la que incluye gérmenes anaerobios y aerobios. La saliva contiene 10^8 UFC de microorganismos anaerobios: *Veillonella sp* y peptroestreptococo; así como 10^6 UFC de *Streptococcus viridans* aerobios por ml. En el intestino grueso existen altas concentraciones de microorganismos. Más del 95% de la flora intestinal es anaeróbica: *Bacteroides sp* (10^{12} UFC/g de materia fecal), *Clostridium sp* (10^6 UFC/g de heces). El enterococo y la *Escherichia coli* son aerobios presentes en concentraciones de 10^3 - 10^6 UFC/g de heces. La flora vaginal incluye 10^8 UFC de anaerobios y 10^3 UFC de microorganismos aerobios por ml de fluido vaginal. Los gérmenes de la piel son el *Staphylococcus epidermidis* (10^5 UFC/cm²) y el anaerobio *Propionibacterium acnes* (10^3 UFC/cm²).

Los microorganismos que son portados por porcentajes variables de individuos sanos incluyen los llamados microorganismos comunitarios. El *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis* son portados en la orofaringe casi por la mitad de los sujetos sanos. El *Staphylococcus aureus* y la *Candida albicans* son portados en la orofaringe y en el intestino por el 20 al 40% de los sujetos sanos.

El transporte en la orofaringe y en el tracto gastrointestinal de un microorganismo hospitalario es infrecuente en los sujetos sanos. Las bacterias hospitalarias clínicamente más importantes incluyen *Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter* y *Pseudomonas spp*. Es muy raro el estado de portador de microorganismos epidémicos tales como la *Salmonella spp*. y la *Neisseria meningitidis*.

El transporte de flora normal debe ser distinguido del de flora anormal. Se considera que la flora indígena y la flora de la comunidad son normales. El paciente grave comúnmente porta flora anormal hospitalaria, referida como oportunista o nosocomial (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de los microorganismos basada en su patogenicidad intrínseca

	Patogenicidad intrínseca	Flora
Flora indígena Orofaringe: <i>Peptostreptococo</i> , <i>Veillonella spp.</i> , <i>Streptococcus viridans</i> Intestino: <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium sp</i> , enterococo, <i>E. coli</i> Vagina: <i>Peptostreptococo</i> , <i>Bacteroides sp.</i> , lactobacillo Piel: <i>Propionibacterium acnes</i> , estafilococo coagulasa negativo	Baja patogenicidad	Normal
Microorganismos comunitarios Orofaringe: <i>S.pneumonia</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> Intestino: <i>E.coli</i> Orofaringe e intestino: <i>S. aureus</i> , <i>Candida sp</i>	Potencialmente patógenos	Normal
Microorganismos hospitalarios <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Morganella</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter sp.</i> , MRSA	Potencialmente patógenos	Anormal
Microorganismos epidémicos <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Salmonella spp.</i>	Altamente patógenos	Anormal

MECANISMOS DE ESTADO DE PORTADOR EN SALUD Y EN ENFERMEDAD

El estado de portador, ya sea de patógenos potenciales comunitarios u hospitalarios, está determinado por la severidad del proceso que requiere la admisión en la UTI. En la medida en que el individuo presente un estado de salud razonablemente bueno, las muestras de vigilancia de garganta e intestino van a demostrar la portación de patógenos potenciales comunitarios y flora indígena. La presencia de una condición crónica de base tal como la diabetes, alcoholismo, EPOC, se asocia con la detección de bacterias hospitalarias en la orofaringe y en las secreciones gastrointestinales. La flora indígena también estará presente en altas concentraciones en la orofaringe y en las secreciones intestinales. La severidad de la enfermedad crónica de base determina el tipo del transporte anormal en los individuos de este grupo particular. No es sorprendente que el deterioro agudo de la enfermedad crónica así como el trauma agudo desplacen el estado de portador hacia patógenos potencialmente anormales.

El mecanismo de base de este cambio del transporte de patógenos potenciales comunitarios a hospitalarios no es claro. En la década del '20 se comprobó que la inflamación de la mucosa oral determinaba un cambio del estado de portador oral hacia la *Klebsiella*. Cincuenta años después, fue propuesto el concepto de "células mucosas enfermas" debido a la enfermedad de base. Como mecanismos fisiopatológicos causales de este estado anormal de portador se sugirieron el pH intramucoso bajo y la pérdida de la fibronectina.

Las enfermedades, tanto crónicas como agudas, se asocian con la liberación por los macrófagos de mediadores inflamatorios y elastasa. La elastasa también es excretada en la saliva, bilis y mucus, y por lo tanto en la boca e intestino, y denuda a las células mucosas de su capa

protectora de fibronectina, exponiendo sitios receptores para la flora hospitalaria. El aumento de la adherencia de los patógenos potenciales anormales *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa* se ha asociado con la pérdida de fibronectina desde la superficie de la mucosa del tracto digestivo debida a la respuesta inflamatoria lesionante. El deterioro de la perfusión en los pacientes críticos se ha asociado con un cambio en el pH de la mucosa del tracto digestivo, que determina acidosis mucosa y la promoción de un transporte anormal y sepsis. A la inversa, en los pacientes con buena recuperación, la portación de bacterias hospitalarias disminuye rápidamente y se acerca al nivel de los controles en cuatro semanas.

MECANISMOS DE COLONIZACIÓN E INFECCIÓN

La colonización del huésped es un prerrequisito para el desarrollo de infección. Este proceso involucra la adherencia del microorganismo a células epiteliales o mucosas, proliferación y persistencia en el sitio de fijación. Aunque los factores que promueven la progresión de la colonización a la infección no son bien conocidos, más del 50% de las infecciones adquiridas en UTI son precedidas por la colonización del huésped con el mismo microorganismo. Los factores asociados con la colonización microbiana son similares a los asociados con el desarrollo de infección. Estos factores de riesgo incluyen la duración de la hospitalización y el tiempo de estadía en UTI, el empleo de dispositivos invasivos y antibioticoterapia prolongada, y la eliminación de la flora normal faríngea e intestinal mediante el empleo de agentes antimicrobianos de amplio espectro. Otros factores que promueven la colonización de los pacientes en UTI incluyen la disrupción de los mecanismos normales de defensa mecánica por drogas o intubación traqueal, los cambios en las secreciones antibacterianas protectoras en respuesta al estrés y a agentes farmacológicos, y la disrupción de la “resistencia de colonización”.

La colonización y la infección de los órganos internos tales como las vías aéreas inferiores, la vejiga o la sangre en los pacientes que son admitidos en UTI por más de tres días, se produce en general por los patógenos potenciales que los pacientes portan en la garganta y en el intestino. Existen tres mecanismos básicos para el pasaje de un estado de colonización a una infección: migración hacia un sitio, migración transmural de patógenos potenciales y absorción de endotoxinas.

La migración es definida como el movimiento de patógenos potenciales vivos de un lugar, por ejemplo la garganta o el intestino, donde los mismos están presentes en sobrecrecimiento, a otros sitios, en particular órganos internos normalmente estériles. La orofaringe se comunica con la vía aérea inferior a través de la aspiración, los senos paranasales a través de sus ostios, el oído medio a través de la trompa de Eustaquio y el intestino con la vejiga a través del periné. La migración es el principal mecanismo por el cual los microorganismos producen colonización/infección en los pacientes con $>100 \times 10^6$ neutrófilos/l, o sea la mayoría de los pacientes en UTI. El ejemplo clásico es el de los patógenos potenciales de la orofaringe que migran desde la garganta hacia la tráquea, y luego hacia el pulmón en pocos días. La presencia de un tubo endotraqueal como cuerpo extraño se asocia invariablemente con lesiones mucosas y ulterior aumento de la colonización. El progreso hacia la infección, sea ésta traqueítis, traqueobronquitis, bronconeumonía o neumonía, depende del estado inmunológico y de la capacidad de defensa del paciente.

La migración transmural o traslocación se define como el pasaje de patógenos potenciales orofaríngeos y/o gastrointestinales a través de la mucosa ya sea del tracto digestivo normal o lesionado hacia los tejidos linfoides asociados con el intestino (GALT), macrófagos, nódulos linfáticos mesentéricos, hígado, bazo y sangre. Los macrófagos del GALT son efectivos para destruir microorganismos que entran a partir del intestino, aunque en este proceso se liberan endotoxinas en la sangre, siendo responsables posiblemente de la respuesta inflamatoria sistémica. Los microorganismos vivos pueden alcanzar el torrente sanguíneo en pacientes neutropénicos con menos de 100×10^6 neutrófilos/l, y en los prematuros con bajo peso. La *Ps. aeruginosa*, hongos y estafilococo coagulasa negativo también pueden provocar septicemia y fungemia en pacientes leucémicos y recién nacidos en UTIs neonatales, respectivamente.

Además de las endotoxinas liberadas en el torrente sanguíneo luego de la muerte por la acción de los macrófagos de las bacterias traslocadas, también se pueden absorber endotoxinas intestinales preformadas producidas por las bacterias hospitalarias que presentan sobrecrecimiento en el intestino de los pacientes en UTI. La absorción de endotoxinas puede ser un evento terminal en un paciente con isquemia intestinal. La isquemia esplácica no es infrecuente en los pacientes críticos. En la forma moderada y más frecuente, la isquemia es transitoria y reversible, en particular en pacientes sometidos a cirugía cardíaca o sobre la aorta abdominal. En el 3% de los pacientes que mueren en el hospital, se encuentra en la autopsia una forma severa de infarto transmural intestinal.

EVALUACIÓN DE LOS ESTADOS DE PORTADOR, COLONIZACIÓN E INFECCIÓN

Las muestras de vigilancia de la garganta y del recto deben ser procesadas cualitativa y semicuantitativamente para establecer el nivel de portador. Luego de realizar cultivos en medios adecuados, se puede realizar una estimación semicuantitativa mediante una gradación de la densidad de crecimiento en una escala de 1+ a 5+: crecimiento en caldo solamente = 1+ (c.10 microorganismos/ml), crecimiento en el primer cuadrante de una placa sólida = 2+ ($\geq 10^3$), en el segundo cuadrante = 3+ ($\geq 10^5$); en el tercer cuadrante = 4+ ($> 10^7$), y en toda la placa = 5+ ($\geq 10^9$). Las muestras de superficie y diagnósticas se procesan según métodos microbiológicos estándar. Todos los resultados deben introducirse en una base de datos para su observación inmediata.

En presencia de sintomatología clínica, se deben realizar cultivos orientados a fin de establecer un diagnóstico bacteriológico. El ejemplo clásico en UTI es el de una infección precoz seguida por una superinfección tardía, lo cual no sólo refleja un fenómeno bacteriano sino también la respuesta del huésped. La primera infección se asocia con un episodio de inflamación caracterizado por un nivel elevado de citoquinas. En la segunda agresión se puede producir el síndrome de “inflamación excesiva o inflamación maligna”. La respuesta inflamatoria excesiva se caracteriza por la presencia de lesión tisular, fallo orgánico, shock y un aumento de la mortalidad.

CONCEPTO TEMPORAL DE LA INFECCIÓN EN UTI

Alberti y colaboradores realizaron un gran estudio de cohorte sobre 14.364 pacientes no seleccionados admitidos a 28 UTI en Europa, Canadá e Israel entre mayo 1997 y mayo 1998, destinado a evaluar la incidencia y la epidemiología de las infecciones en los pacientes internados en estas unidades. El total de pacientes fue subdividido en aquellos de corta estadía (menos de 24 horas: 6.011) y aquellos de larga estadía (más de 24 horas: 8.353).

El estudio permitió diferenciar tres grupos de infecciones en UTI: a) infecciones adquiridas en la comunidad, b) infecciones adquiridas en el hospital (o institucionalizados) antes del ingreso a UTI, y c) infecciones adquiridas en UTI. Se comprobó que alrededor de un quinto (21,1%) de todos los pacientes presentaban una infección al ser admitidos a UTI, alcanzando a un tercio (32,3%) de los pacientes de larga estadía. En este grupo de larga estadía la incidencia cruda de infecciones adquiridas en UTI fue del 18,9%, pero varió con el *status* de infección a la admisión a UTI. Fue 1,5 veces más alta (26,4%) en pacientes infectados a la admisión que en aquellos no infectados (15,3%). En otras palabras, alrededor de la mitad de las infecciones adquiridas en UTI se producen en pacientes previamente infectados al ser admitidos a la unidad. Esta elevada incidencia demuestra que la infección continúa siendo un problema mayor en las unidades críticas, aunque la incidencia varía entre las unidades de acuerdo a su tipo y a las características de pacientes que admite.

La jerarquía de la fuente primaria de infección difiere con el origen de la infección (comunitaria u hospitalaria) y el momento de la infección (a la admisión o durante la estadía en UTI), pero las infecciones pulmonares, abdominales, del tracto urinario y las bacteriemias constituyen el 85% del total. De los pacientes infectados, el 30% no presentaron documentación microbiológica, incidencia que aumenta al 46,2% en los pacientes de corta estadía. Mientras que el 85,8% de las infecciones adquiridas en UTI fueron documentadas microbiológicamente, sólo el 54,8% de las infecciones adquiridas en la comunidad tuvieron tal documentación. Los hallazgos microbiológicos fueron similares a los presentados en otros estudios. En total, los bacilos Gram negativos constituyeron el 45% de los aislamientos, seguidos por los cocos Gram positivos (37%), mientras que los hongos, incluida la *Candida*, representaron el 10% de los aislamientos. Los microorganismos causales difirieron con el origen y la fuente de infección.

INTERACCIÓN ENTRE ESTADO DE PORTADOR Y COLONIZACIÓN/INFECCIÓN

A través de los datos obtenidos a partir de las muestras de vigilancia y diagnósticas, Van Saene y colaboradores han categorizado a los microorganismos y a las infecciones en tres grupos diferentes.

Clasificación de los microorganismos. La relación entre el número de pacientes en UTI infectados por un microorganismo particular y el número de pacientes que portan este organismo en la garganta y o el intestino, se define como el *Índice intrínseco de patogenicidad* (IPI) para un microorganismo en particular. La flora indígena que incluye anaerobios y *S. viridans*, rara vez causa infecciones a pesar de ser portada en alta concentración con un IPI entre 0,01 y 0,03. El enterococo y el estafilococo coagulasa negativo también son portados en la orofaringe en altas concentraciones por un importante grupo de pacientes en UTI, pero no producen infecciones de las vías aéreas

inferiores. Estos son patógenos de nivel bajo, mientras que los patógenos de nivel alto, tales como la *Salmonella spp.*, tienen un IPI cercano a uno. Existen alrededor de 14 microorganismos potencialmente patógenos con un IPI entre 0,1 y 0,3. Estos incluyen los seis microorganismos comunitarios que se presentan en sujetos previamente sanos, y las ocho bacterias hospitalarias, portadas por pacientes con una condición aguda o crónica (Tabla 1). De cada 10 pacientes en UTI que son portadores de microorganismos potencialmente patógenos (MPP), uno, dos o tres podrán desarrollar uno o más infecciones con estos gérmenes durante su estadía en la unidad.

La severidad de la enfermedad de base y el grado asociado de inflamación determinan qué tipo de MPP portará el paciente. Cuando un paciente es admitido a la Unidad con un estado de salud previo satisfactorio, caso de los traumatizados, quemados, operados de cirugía electiva; será portador de un MPP de la comunidad. Sin embargo, cuando un paciente es admitido a la UTI de otro hospital o sala de internación con una condición previa crónica, tal como una pancreatitis, invariablemente será portador de un MPP hospitalario en la admisión a la UTI. Además, el motivo de admisión determinará que tipo de MPP hospitalario se encontrará asociado. El IPI de un particular microorganismo puede diferir en distintos subgrupos de una población homogénea, dependiendo de las circunstancias clínicas. El *S. epidermidis* es un germen de bajo nivel patogénico en los pacientes traumatizados, pero se convierte en un patógeno potencial en recién nacidos de bajo peso que requieren ingreso a una UTI neonatal. El estafilococo coagulasa negativo es considerado un MPP verdadero en las unidades neonatales.

Clasificación de las infecciones. La infecciones en UTI producidas por los 14 MPP habitualmente siguen un curso predecible, observándose que estos gérmenes primero son portados en la garganta y o el intestino antes de que se desarrolle la infección en los órganos internos. Tanto los cultivos de vigilancia como de diagnóstico permiten cultivar el mismo germen en las infecciones de desarrollo endógeno. La infección más frecuente en UTI es la infección endógena primaria causada tanto por MPP comunitarios como hospitalarios, portados en la boca y/o el intestino en la admisión (Tabla 2). Estos episodios de infección generalmente se producen precozmente durante la estadía en UTI.

Tabla 2. Clasificación de las infecciones que se producen en las UTI utilizando como criterio el estado de portador

Tipo de infección	Definición	MPP causal	Tiempo de inicio	Frecuencia
1. Endógena primaria	Infección causada por un MPP transportado en la garganta y/o intestino en la admisión a UTI	Comunitario Hospitalario	Precoz	Cerca 50%
2. Endógena secundaria	Infección causada por un MPP no portado en la admisión pero adquirido en la UTI, y portado en forma secundaria	Hospitalario	Tardío	Cerca 35%
3. Exógena	Infección producida por un MPP no portado en ningún momento de la estadía	Hospitalario	Cualquier momento	Cerca 15%

Un ejemplo de infección endógena primaria en un sujeto previamente sano es el desarrollo de una infección por *Streptococcus pneumoniae* de la vía aérea inferior en un sujeto joven en el día tres luego de un trauma. En pacientes portadores de EPOC que requieren ARM durante la exacerbación aguda de su enfermedad, se pueden desarrollar infecciones de la vía aérea inferior por un MPP hospitalario tal como la *Klebsiella*, a los pocos días del ingreso, constituyendo también una infección de patogénesis endógena primaria. En cierta población de pacientes que no recibe antibióticos a la admisión, como los traumatizados, alrededor de la mitad sufren de una infección endógena primaria. Por el contrario, en las UTI médico-quirúrgicas, la mayoría de los pacientes reciben antibióticos parenterales, lo que reduce sustancialmente la incidencia de estas infecciones.

Las infecciones endógenas secundarias invariablemente son producidas por MPP hospitalarios no portados en la admisión a UTI, y generalmente se producen tardíamente durante la estadía en la Unidad. Los MPP hospitalarios usuales se adquieren primero en la orofaringe, seguido por el estómago y el intestino. Estos MPP se multiplican activamente y producen un estado de sobrecrecimiento y de superportador a nivel del aparato digestivo. Un tercio de las infecciones en UTI son secundarias endógenas. Significativamente, en los pacientes que no reciben antibióticos a la admisión, prácticamente todas estas infecciones se desarrollan solamente en aquellos que presentan inicialmente una infección endógena primaria, o sea que un grupo de pacientes graves desarrollan más de una infección durante su estadía en la Unidad. En pacientes en UTI médico-quirúrgicas, se pueden producir episodios de infecciones endógenas secundarias sin una infección endógena primaria previa.

Las infecciones exógenas son menos frecuentes (< 20%), pueden ocurrir en cualquier momento de la estadía en la unidad y son causadas por MPP hospitalarios sin estado de portador previo. Ejemplos típicos son las infecciones por *Acinetobacter* de las vías aéreas inferiores siguiendo al empleo de equipos de ventilación contaminados, las cistitis causadas por *Serratia spp.* asociadas con sonda vesical, y las infecciones del torrente sanguíneo producidas por gérmenes Gram negativos a partir del empleo de soluciones contaminadas.

La distinción entre infección endógena primaria, endógena secundaria y exógena utilizando el estado de portador es un criterio que permite establecer que las verdaderas infecciones nosocomiales son las exógenas y las endógenas secundarias. Se considera que el personal de salud es el vehículo principal para la transmisión de microorganismos de un paciente a otro en la Unidad. Las sustancias orgánicas tales como la saliva y la materia fecal de los pacientes críticos contienen grandes concentraciones de microorganismos ($>10^8$ UFC/ml o gramo). Luego de manipular a un paciente crítico que presenta sobrecrecimiento en garganta e intestino, el nivel de contaminación de las manos del personal presenta una concentración mayor de 10^5 UFC/cm² de superficie. El lavado adecuado de las manos con clorhexidina produce una limpieza satisfactoria sólo si el nivel de contaminación es $<10^4$ UFC. Esta importante observación permite establecer que se puede mantener una cadena de infección en caso de existir un alto nivel de contaminación, aun con un buen control de higiene.

En la Tabla 3 se indican las distintas estrategias de control de los tipos de infecciones presentes en los enfermos en UTI.

Tabla 3. Estrategias de control de infecciones en pacientes en UTI

Tipo de infección	Tipo de estrategia de control
Exógena	1. Alto estándar de higiene incluyendo desinfección/esterilización de los equipos, lavados de mano y eliminación aséptica de los desechos del organismo
Endógena primaria	2. Antibióticos parenterales durante los primeros cuatro días: Cefotaxima 100 mg/kg/día
Endógena secundaria	3. Empleo de antibióticos no absorbibles por vía enteral durante la estadía en UTI, lavado de manos al lado de la cama del paciente. El régimen de descontaminación incluye: <ul style="list-style-type: none"> a) cavidad orofaríngea: 0,5 g de una mezcla de polimixina E, tobramicina 2%, en pasta, aplicado a la mucosa bucal con una espátula cuatro veces por día b) tracto digestivo: 9 ml de una suspensión de 100 mg polimixina, 80 mg de tobramicina, 500 mg anfotericina B, vía SNG cuatro veces por día
	4.- Vigilancia microbiológica (garganta y recto, en la admisión y luego dos veces por semana)

FACTORES DE RIESGO PARA LA ADQUISICIÓN DE INFECCIÓN EN UTI

Los factores predisponentes para la adquisición de infecciones en UTI son la estadía prolongada en la Unidad, el empleo de antibióticos, el empleo de ventilación mecánica, la presencia de catéteres de arteria pulmonar o de catéteres venosos centrales, la administración de profilaxis contra la úlcera por estrés, la cateterización urinaria, el uso de esteroides y el estado nutricional.

El tiempo de estadía en la UTI es un factor de riesgo mayor para la adquisición de infecciones nosocomiales. En el estudio EPIIC europeo, los pacientes que estuvieron en UTI por tres o cuatro días tuvieron tres veces más probabilidad de adquirir una infección que aquellos que fueron admitidos por uno o dos días. El riesgo se incrementa por dos para los pacientes que están en UTI por cinco a seis días y aquellos que permanecen al menos 21 días tienen 33 veces más probabilidades de infectarse que aquellos que están uno o dos días.

La duración de la estadía en UTI también influye los patógenos involucrados. En general, es más probable que las infecciones adquiridas en la comunidad y tempranamente en el hospital (menos de cuatro días a partir de la admisión) sean producidas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae* del tipo *Escherichia coli* o *Proteus spp*, *Staphylococcus aureus* meticilino sensibles, estreptococo y anaerobios. En contraste, las infecciones adquiridas después de los cuatro días de la admisión es más probable que sean producidas por gérmenes con alta resistencia tales como *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Estafilococo aureus* meticilino resistente, enterococo y hongos. En un estudio francés reciente, el riesgo de adquirir estos últimos patógenos aumentó de 4,2% en la primera semana a 24% en la cuarta.

La exposición previa a los antibióticos favorece no solamente la adquisición de infecciones sino también el desarrollo de resistencia bacteriana. La exposición previa a los antibióticos puede favorecer la emergencia de patógenos multirresistentes por dos mecanismos. Primero, los antibióticos pueden modificar la flora intestinal, permitiendo la colonización con gérmenes resistentes; y segundo, pueden favorecer la selección de β lactamasas inducibles en gérmenes de los

grupos *P.aeruginosa*, *E.cloacae*, *Serratia spp* y *Citrobacter freundii*. El empleo de antibióticos y las políticas de administración desempeñan un rol importante en la epidemiología de las infecciones nosocomiales en UTI.

Un factor importante responsable de infecciones en UTI es el uso liberal de múltiples dispositivos invasivos, particularmente en los pacientes más graves. Un estudio reciente demostró que el 25% de los episodios de bacteriemia son debidos a infecciones asociadas con catéter y la bacteriemia primaria es responsable del 18% de los episodios de sepsis severa. Las bacteriemias asociadas con catéter han aumentado en incidencia, siendo el germen más frecuentemente aislado el estafilococo coagulasa negativo.

EMPLEO DE ANTIMICROBIANOS

El microorganismo, su nivel de patogenicidad y el sitio de aislamiento determinan la elección del agente antimicrobiano a utilizar. Además de ello, se deben tener en cuenta otros elementos, como la toxicidad, efectos colaterales, interacciones de drogas, método de administración y necesidad de control de niveles hemáticos.

El empleo de un número limitado de agentes antimicrobianos permite el control prácticamente de todos los microorganismos implicados en las infecciones en UTI. Los grupos principales incluyen:

- Los β lactámicos, tales como las penicilinas y cefalosporinas
- Los aminoglucósidos: gentamicina, tobramicina, amikacina
- Los carbapenemes: imipenem y meropenem
- Las quinolonas
- Los glicopéptidos: vancomicina, teicoplanina
- Los polienes: anfotericina B

Todos estos agentes antimicrobianos son letales para los microorganismos. Los objetivos del tratamiento de los pacientes con infecciones graves son: tratar al paciente en forma eficiente, rápida y segura, por una parte; y evitar el empleo inapropiado y prolongado de la terapéutica antimicrobiana para evitar el desarrollo de resistencia, por otra. Si bien el primer objetivo se cumple en general adecuadamente, son muchas las dificultades que existen para conciliar la acción y cumplir con el segundo. En este sentido, Wisplinghoff y col., recientemente, han estudiado las bacteriemias nosocomiales en los hospitales de EE.UU., comprobado que entre los años 1995 y 2002, se detectaron 24.179 casos de bacteriemias nosocomiales en 49 hospitales, un promedio de 60 casos por cada 10.000 admisiones. Uno de los hallazgos más interesantes fue la elevada proporción de gérmenes resistentes. En efecto, el 41% de los *S. aureus* y el 75% de los *S. coagulasa negativos* fueron resistentes a la meticilina. La proporción de *S.aureus* resistentes a meticilina aumentó del 22% en 1995 al 57% en 2001. Entre los aislamientos de enterococo, la resistencia a vancomicina se

reconoció en el 60% de *E. faecium* y en el 2% de *E. faecalis*. Del mismo modo, se reconoció una variada resistencia a los antibióticos en los gérmenes Gram negativos. Como ejemplo, se puede citar que los aislamientos de *Klebsiella* fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos, fluoroquinolonas e imipenem en el 20% de las cepas evaluadas. La proporción de *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima aumentó del 12% en 1995 al 29% en el 2001.

Microorganismos potencialmente patógenos

Profilaxis y tratamiento de la colonización e infección de los órganos internos. Sólo la administración parenteral de agentes antimicrobianos puede prevenir y tratar la colonización e infección por MPP. Los modernos β lactámicos son los más populares en terapia intensiva debido a que estos agentes cubren tanto los gérmenes comunitarios como hospitalarios. Existe en este sentido una extensa experiencia con las cefalosporinas de tercera generación. La experiencia establece que la colonización o infección con MPP comunitarios puede generalmente ser prevenida o tratada con el empleo de un solo agente antimicrobiano. En caso de colonización o infección por MPP hospitalarios, algunos autores prefieren la combinación de un β lactámico con un aminoglucósido. En tal sentido se ha descrito sinergismo entre β lactámicos y aminoglucósidos para ciertos MPP hospitalarios. La colonización con hongos, en particular *Candida albicans*, se puede prevenir con anfotericina o los modernos azoles.

Prevención y erradicación del estado de portador de MPP. Se ha comprobado que la aplicación tópica de agentes antimicrobianos puede ser efectiva para la abolición del estado de portador orofaríngeo y gastrointestinal de MPP. La mezcla de polimixina E, tobramicina y anfotericina B ha sido extensamente estudiada en el concepto de descontaminación selectiva. La técnica de descontaminación selectiva es una estrategia profiláctica destinada a prevenir o minimizar el impacto de las infecciones endógenas y exógenas debidas a los 14 microorganismos patógenos potenciales. Se ha discutido ampliamente el empleo sistemático de esta técnica, y en el concepto actual, si bien se ha comprobado que se produce una reducción en la incidencia de neumonía nosocomial, no se ha comprobado una disminución similar de la mortalidad. La estrategia precedente podría ser recomendable en algunos casos particulares, tales como los pacientes traumatizados, sometidos a trasplantes de órganos sólidos e inmunosuprimidos previos. Krueger y col., recientemente, han comprobado que el empleo de esta técnica tendría efectos favorables sobre la sobrevivencia en pacientes traumatizados y quirúrgicos en el rango medio de gravedad (APACHE entre 20 y 29 a la admisión).

Microorganismos altamente patógenos

Tratamiento de la infección. Los microorganismos altamente patógenos, como la *Neisseria meningitidis* y la *Salmonella spp.* rara vez producen infecciones en las UTI de adultos. Estos tipos de microorganismos producen infecciones endógenas primarias en niños y neonatos. La cefotaxima es muy efectiva para tratar las infecciones por *N. meningitidis*, aunque la penicilina logra igual incidencia de cura. Las fluoroquinolonas, en particular la ciprofloxacina, son los agentes de primera elección para la terapéutica de las infecciones por *Salmonella*.

Erradicación del estado de portador. Un curso de cefotaxima o penicilina parenteral generalmente se asocia con la erradicación del estado de portador orofaríngeo de *N. meningitidis*. En ocasiones es necesario incluir un curso de rifampicina para lograr la descontaminación efectiva de

las fauces. El empleo de decontaminación selectiva con la adición de fluoroquinolonas permite eliminar la portación de *Salmonella* del intestino, ejerciendo a la vez un poderoso efecto neutralizador de endotoxinas.

Microorganismos de baja patogenicidad

Terapéutica de la colonización. La colonización de los órganos internos con *Streptococcus viridans*, enterococo, estafilococo coagulasa negativos y anaerobios puede ocurrir en cualquier momento de la estadía en UTI. Sin embargo, la infección por estos patógenos es infrecuente aún en estos pacientes.

Erradicación del estado de portador. La erradicación tanto de microorganismos potencialmente patógenos como patógenos de bajo nivel requiere la decontaminación total o esterilización del tracto digestivo. Aparte del hecho de que este esfuerzo no parece tener sentido, la esterilización total es prácticamente imposible. Esto justifica el empleo, en casos seleccionados, de la técnica de descontaminación selectiva, que se orienta exclusivamente a los 14 MPP.

BIBLIOGRAFÍA

Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H.: Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28:108-2002

Bergen G., Toney J.: Infection versus colonization in the critical care unit. *Crit Care Clin* 14:71-1998

Bergogne-Berezin E.: Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. *Drugs* 58:51-1999

Bonten M.: Infection in the intensive care unit: prevention strategies. *Curr Opin Infect Dis* 15:401-2002

Brooks A., Ekleberry A., McMahon J.: Evaluation of clinical practice guidelines on outcome of infection in medical intensive care unit patients. *Infect Dis Clin Practice* 8:97-1999

Hugonnet S., Sax H., Eggimann P.: Nosocomial bloodstream infection and clinical sepsis. *Emerg Infect Dis* 10:76-2004

Krueger W., Lenhart F., Neeser G.: Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1029-2002

Legros A., Malvy D., Quinioux A.: Nosocomial infections: prospective survey of incidence in five French Intensive Care Units. *Intensive Care Med* 24:1040-1998

Martin M.: Nosocomial infections in intensive care units: an overview of their epidemiology, outcome, and prevention. *New Horiz* 1:162-1993

Natheus A., Chiu P., Marshall J.: Nosocomial infection in the surgical intensive care unit. *Infect Dis Clin North Amer* 6:657-1992

Pittet D., Tarara D., Wenzel R.: Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. *JAMA* 271:1598-1994

Pittet D., Harbarth S.: The Intensive Care Unit. En Bennett J., Brachman P. (Edit.): *Hospital Infections*. Fourth Edition. Lippincott Raven Pub, Philadelphia 1998

Rello J.: Impact of nosocomial infections on outcome: Myths and evidence. <http://www.slackinc.com/general/ich/stor0699/de.htm>. Consultado 30/07/99

Tweeten S., McMillan Jackson M., Rickman L.: The 10 most common questions about infection surveillance, prevention, and control. *Infect Dis in Clin Practice* 8:274-1999

van Saene H., Silvestri L., de la Cal M. (Eds.): *Infection control in the Intensive Care Unit*. Springer-Verlag Italia, Milán 1998

Vincent J., Bihari D., Suter P.: The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIIC) Study. *JAMA* 274:639-1995

Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.: Nosocomial bloodstream infections in US Hospitals: analysis of 24.179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 39:309-2004

Wolff M., Brun-Buisson C., Lode H.: The changing epidemiology of severe infections in the ICU. *Clin Microb and Infection* 3. Suppl 1:S38-1997