

Pseudomonas aeruginosa: tratamiento combinado frente a monoterapia

M. BODÍ^a Y J. GARNACHO^b

^aHospital Universitario Joan XXIII de Tarragona. Tarragona. España.

^bHospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

Pseudomonas aeruginosa constituye uno de los microorganismos más frecuentemente aislados en la práctica clínica en los pacientes críticos. Es causante de infecciones con una elevada morbilidad y mortalidad. El tratamiento antibiótico inapropiado o el retraso en el inicio de éste se asocia a un peor pronóstico. La infección por *P. aeruginosa* es clínicamente indistinguible de otras infecciones por bacilos gramnegativos u otros patógenos. La resistencia a antibióticos de *P. aeruginosa* ha aumentado en los últimos años. Por ello, los pacientes con infección por *Pseudomonas* podrían recibir tratamiento inactivo frente a ella, especialmente hasta que se disponga de los resultados de susceptibilidad antibiótica. La conveniencia del tratamiento antibiótico combinado sobre la monoterapia en las infecciones por *P. aeruginosa* ha sido ampliamente debatido. En el presente artículo se resumen las evidencias existentes, y se intenta extraer conclusiones prácticas al respecto.

Parece razonable la indicación de tratamiento antibiótico empírico con dos antibióticos activos frente a *P. aeruginosa* en los pacientes con riesgo de infección para este patógeno durante los primeros 3-5 días, hasta conocer los resultados de los estudios microbiológicos. Si la evolución clínica es favorable y se dispone de etiología, es conveniente pasar a la monoterapia más adecuada. En los casos en que la evolución no sea favorable y no se disponga de los resultados de

microbiología, parece recomendable seguir con tratamiento combinado, además de descartar otras causas de evolución tórpida.

De todos modos, se necesitan más estudios prospectivos, randomizados en pacientes críticos que evalúen qué combinaciones antibióticas pueden mejorar la evolución en las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*.

PALABRAS CLAVE: *Pseudomonas aeruginosa*, terapia combinada, estudios microbiológicos.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA: COMBINED TREATMENT VS. MONOTHERAPY

Pseudomonas aeruginosa is a pathogen commonly encountered in clinical practice in critically ill patients. It is a serious cause of infection, associated with a high rate of morbidity and mortality. Inappropriate antimicrobial therapy and delay in starting effective antimicrobial therapy is associated with worse prognostic. This microorganism is clinically indistinguishable from others forms of gram-negative bacterial infection.

The rate of multidrug-resistant *P. aeruginosa* has increased in the last years. For these reasons, patients with *Pseudomonas* infection might receive empirical antibiotics that are inactive against *Pseudomonas*, especially before antibiotic susceptibility results become available. It remains controversial whether combination therapy, given empirically or as definitive treatment, for suspected *Pseudomonas aeruginosa* infections is justifiable. In the present article, we aimed to review recent studies that have evaluated the impact of combination therapy on *Pseudomonas* infections outcome and we exhibit our point of view in this subject.

It seems justifiable to start combination therapy with two antipseudomonal agents in patients with risk for *Pseudomonas* infection during

Correspondencia: Dra. M. Bodí.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.
C/ Mallafre Guasch, 4.
43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: mbodi.hj23.ics@gencat.net

Manuscrito aceptado el 14-IX-2006.

the first 3-5 days, until having microbiological results. This combination therapy must be changed to monotherapy on the basis on the specific susceptibility pattern of the initial isolate. In cases without microbiological diagnosis and poor outcome, combination therapy will be maintained and other causes of infection will be studied.

Multicentre prospective randomized trials in critically ill patients are needed to determine which antimicrobials combinations improve outcome in *Pseudomonas* infections.

KEY WORDS: *Pseudomonas aeruginosa*, combination therapy, microbiological results.

Pseudomonas aeruginosa constituye uno de los microorganismos más frecuentes responsables de bacteriemia, de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV)¹, así como un microorganismo posible en determinados pacientes con neumonía comunitaria grave, especialmente si presentan como patología subyacente una enfermedad pulmonar obstructiva crónica². En cuanto a las NAV, en nuestro medio, se llega al diagnóstico microbiológico en el 90% de los casos, siendo *P. aeruginosa* el primer patógeno responsable de infección en los casos de NAV tardía¹.

P. aeruginosa continúa siendo una frecuente causa de infección con una importante morbilidad y mortalidad, que oscila entre un 18% y un 61%, según las series³⁻⁵. Esta mortalidad es superior en pacientes neutropénicos e inmunodeprimidos. En especial conviene resaltar que la NAV por *P. aeruginosa* tiene una mortalidad atribuible alta. En un estudio, que evaluó sólo los casos que recibieron inicialmente tratamiento empírico adecuado, la mortalidad atribuible fue del 13,5%⁶.

La infección por *P. aeruginosa* es clínicamente indistinguible de otras infecciones por bacilos gram-negativos u otros patógenos. Por ello, los pacientes con infección por *P. aeruginosa* pueden recibir tratamiento empírico inactivo frente a este microorganismo durante los primeros días hasta conocer la susceptibilidad antibiótica del mismo.

En las dos últimas décadas la resistencia a antibióticos ha sido un problema creciente, sobre todo en los pacientes graves ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La *Surveillance Network Database USA* ha detectado un incremento del 62% en los aislamientos de *P. aeruginosa* multirresistente (resistencia a más de 3 antibióticos) desde 1998 hasta 2000⁷. La aparición de multiresistencia supone un aumento en la estancia hospitalaria, en los costes y en la mortalidad^{8,9}.

Desde los años sesenta¹⁰ numerosos estudios han constatado que el tratamiento antibiótico apropiado,

definido como la utilización de al menos un antibiótico activo frente al microorganismo responsable de la infección, conlleva una menor mortalidad. Trabajos recientes han confirmado estos resultados en pacientes críticos^{11,12}.

Debido a las elevadas prevalencia, morbilidad y mortalidad de las infecciones por *P. aeruginosa*, y el beneficio esperado del tratamiento antibiótico adecuado, la conveniencia del tratamiento antibiótico combinado sobre la monoterapia en las infecciones (bacteriemia y neumonía) por *P. aeruginosa* ha sido ampliamente debatida, no existiendo actualmente un consenso al respecto. Como ventajas del tratamiento combinado se han apuntado: a) el incremento de la posibilidad de que el patógeno sea sensible, al menos a uno de los dos antibióticos prescritos, b) la prevención del desarrollo de resistencias y c) el efecto aditivo o sinérgico de la combinación. Sin embargo, entre las potenciales desventajas del tratamiento antibiótico combinado pueden hallarse el aumento del riesgo de toxicidad por el tratamiento, el incremento de los costes y la superinfección por microorganismos con mayores resistencias.

Es bien conocido el sinergismo *in vitro* de determinados antibióticos en combinación frente a *P. aeruginosa*, sobre todo entre beta-lactámicos y aminoglicósidos^{13,14}. Menos evidencias existen acerca del sinergismo de quinolonas con otros grupos de antibióticos¹⁵.

Las recomendaciones que sugieren emplear terapia combinada en el tratamiento de la infección por *P. aeruginosa* se basan en un estudio prospectivo realizado en la década de los ochenta y que incluyó 200 pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*. Al analizar la mortalidad existía una tendencia favorable al uso de terapia combinada con dos antibióticos que presentaran sinergia *in vitro* frente al uso de terapia sin sinergia. El pronóstico fue mejor en el caso de que la puerta de entrada fuera el tracto urinario y peor si el origen de la bacteriemia era pulmonar¹⁶. Diversos estudios posteriores realizados igualmente en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* no confirmaron estos resultados^{5,17}, lo cual incrementó la controversia.

Recientemente se han publicado dos metaanálisis cuyo objetivo ha sido comparar la eficacia del tratamiento combinado frente a la monoterapia en infecciones diversas. Ambos metaanálisis compararon la eficacia de ambas alternativas en el subgrupo de enfermos con infecciones por *P. aeruginosa*. Igualmente, en los últimos años se han publicado dos estudios que han tratado de evaluar el impacto sobre la mortalidad del tratamiento combinado frente a la monoterapia en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*. Todo ello nos ha llevado a redactar este artículo con el objetivo de resumir las evidencias existentes e intentar extraer conclusiones prácticas para todos aquellos que se enfrentan en su quehacer diario con el dilema del tratamiento más apropiado en un paciente crítico con infección por *P. aeruginosa*. En la tabla 1 se resumen los resultados de estos tres artículos publicados recientemente.

TABLA 1. Mortalidad del tratamiento combinado frente a monoterapia en infecciones por *P. aeruginosa*. Resumen de resultados de tres estudios recientes

Estudio	Tipo estudio	N.º de pacientes con infecciones por <i>P. aeruginosa</i>	Tipo de infección	OR (IC 95%)
Paul, 2004 ²²	Metaanálisis	29	Infecciones graves	0,67 (0,03 a 14,29)
Safdar, 2004 ¹⁸	Metaanálisis	460	Bacteriemia	0,50 (0,32 a 0,79)
		1,4 (0,6 a 3,2)		

OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

METAANÁLISIS

En el primero de ellos, llevado a cabo por Safdar et al¹⁸, se analizaron todos los estudios en los que se habían incluido los pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos documentada y que habían recibido monoterapia o terapia combinada con dos o más antibióticos. Se consideraba criterio de inclusión para el metaanálisis que se conociese la mortalidad. De los 471 estudios identificados, únicamente 17 cumplieron los criterios de inclusión (3.077 pacientes). En conjunto no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad cuando se comparaban los pacientes que habían recibido tratamiento combinado con respecto a los que habían recibido monoterapia (*odds ratio* [OR] 0,96, intervalo de confianza [IC] 95% 0,7 a 1,32). Sí se objetivó beneficio en el subgrupo de pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* a favor de la combinación de antibióticos (OR 0,5, IC 95% 0,3 a 0,79), sugiriendo una reducción relativa en la mortalidad del 50% con la asociación de dos o más antibióticos. Es importante señalar que de los cinco estudios incluidos con pacientes que tenían bacteriemia por *P. aeruginosa*: en uno, se añadieron pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VHI); en otro pacientes con enfermedad maligna; y en los tres restantes, existía una importante proporción de pacientes inmunodeprimidos. Además, en dos de los estudios incluidos^{19,20} se consideraba el tratamiento con aminoglicósidos como una posible monoterapia. Paul y Leibovici²¹, en la misma revista, ponían de manifiesto que si se excluían los pacientes que habían recibido monoterapia con aminoglicósidos, el beneficio sobre la mortalidad de la terapia combinada en los pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* desaparecía (OR 1,24, IC 95% 0,74 a 2,09). Por ello, se sugería que la comparación óptima sería entre la monoterapia adecuada con beta-lactámicos y la terapia combinada apropiada.

Paul et al²² realizaron una revisión y un metaanálisis que incluía todos los estudios aleatorizados en los que se había comparado la monoterapia con un beta-lactámico y la terapia combinada del mismo beta-lactámico con aminoglicósido o de otro beta-lactámico con un aminoglicósido para pacientes sin neutropenia y con criterios de sepsis, y en los que se evaluarán los casos por intención de tratamiento. El objetivo primario era estimar el impacto sobre la mortalidad. Fueron incluidos 64 estudios y no se objetivó beneficio en el grupo de pacientes tratados

con combinación frente a los tratados con monoterapia. Tampoco se objetivaron diferencias en el desarrollo de resistencias, ni en la proporción de tratamiento apropiado, si bien la nefrotoxicidad fue significativamente más frecuente en la terapia combinada. Sin embargo, cuando se analizaban los subgrupos de pacientes con infección por *P. aeruginosa* tampoco se observaron ventajas con la terapia combinada (mortalidad de la terapia combinada frente a monoterapia [OR 0,67; IC 95% 0,03 a 14,29]). Hay que resaltar que estas conclusiones se obtuvieron solamente analizando 2 estudios con diferente beta-lactámico y que incluían un número muy reducido de pacientes, por lo que deben considerarse con gran cautela.

ESTUDIOS ORIGINALES

También muy recientemente se han publicado dos estudios de investigación, no incluidos en los metaanálisis antes comentados, y que han intentado arrojar luz sobre si el empleo de monoterapia o terapia combinada influye en el pronóstico de pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*. Así, Chamot et al²³ compararon retrospectivamente la evolución de 115 pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* tratados con terapia antipseudomónica teniendo en cuenta si el tratamiento empírico y el definitivo era adecuado, tanto en monoterapia como en combinación. Así, se observó que la mortalidad entre el día que se recibe el resultado del antibiograma hasta los primeros 30 días era mayor en los pacientes que habían sido tratados con monoterapia empírica adecuada (OR 3,7, IC 95% 1,0 a 14,1) y en los que habían recibido tratamiento inadecuado (OR 5,0, IC 95% 1,2 a 20,4) que en los que habían sido tratados con terapia combinada empírica adecuada. Sin embargo, cuando se analizó el tratamiento definitivo adecuado, la terapia combinada no aportaba beneficio en la mortalidad a los 30 días sobre la monoterapia. A la vista de estos resultados, los autores recomiendan en los pacientes con sospecha de bacteriemia por *P. aeruginosa* iniciar terapia empírica combinada, y, en el caso de confirmarse la infección por *P. aeruginosa*, cambiar la terapia combinada por monoterapia, en base a los resultados del patrón de susceptibilidad. De este modo se espera disminuir la selección de colonias resistentes^{24,25} y evitar la terapia empírica inadecuada^{5,26} sin aumentar el riesgo de toxicidad.

En el año 2005 se publicó un estudio retrospectivo que analizó 305 pacientes con bacteriemia monomicrobiana por *P. aeruginosa*²⁷. Hay que reseñar que del total de enfermos sólo el 55% estaban ingresados en la UCI y un 20% de los pacientes presentaba neutropenia. El 40% de los episodios era de origen desconocido, seguido del foco pulmonar, que representaba algo menos del 20%. El análisis de los resultados confirmó que la antibioterapia empírica inapropiada (OR 2,04; IC 95% 1,42 a 2,92) era un factor asociado independientemente a la mortalidad junto con el fallo respiratorio (OR 5,18; IC 95% 3,30 a 8,13) y el shock (OR 4,00; IC 95% 2,71 a 5,91). No obstante, hay que destacar que el análisis multivariante se realizó tras excluir del modelo la gravedad del paciente, ya que si se incluía ninguna de las otras variables alcanzaba significación estadística. La antibioterapia empírica adecuada fue más frecuentemente administrada en pacientes que recibieron terapia combinada que en los que recibieron monoterapia (79,4% frente al 65,5%; $p = 0,01$).

CONCLUSIONES

A pesar de que todavía existe controversia en el beneficio de la terapia combinada en la infección por *P. aeruginosa*, sobre todo en la neumonía y en la bacteriemia, en el paciente no neutropénico parece razonable la indicación de tratamiento empírico con dos antibióticos activos frente a *P. aeruginosa* siempre que se sospeche este bacilo gramnegativo. Para ello es muy importante tener presente los estudios que han evaluado los factores de riesgo para el aislamiento de *P. aeruginosa* en diversas entidades clínicas^{2,28}, amén de conocer bien la epidemiología local. La elevada prevalencia de resistencias de este patógeno, unida a la reducción de la mortalidad asociada al tratamiento antibiótico adecuado y precoz, sobre todo en el paciente grave, justifica el inicio del tratamiento con terapia combinada durante los 3-5 primeros días, hasta conocer los resultados de microbiología. Si la evolución clínica es favorable, es conveniente pasar a monoterapia tras conocer el patrón de resistencias con uno de los antibióticos a los que sea sensible, eligiendo para ello el de mayor penetración en el tejido infectado, mejor perfil de seguridad y menor coste. En caso de que tras 3-5 días de terapia combinada la evolución de la infección no sea favorable, parece recomendable seguir con tratamiento combinado, además de descartar otras causas de la tórpida evolución (sobreinfección, metástasis a distancia, etc.).

De todos modos, hay que resaltar que ninguno de los estudios antes mencionados ha sido realizado exclusivamente en pacientes críticos, lo cual dificulta aún más definir unas pautas claras de tratamiento en pacientes ingresados en UCI. Asimismo, por ejemplo, hasta la fecha tampoco se ha analizado qué ocurre en pacientes con NAV por *P. aeruginosa*, situación ante la cual se encuentran los intensivistas con gran frecuencia. Queda además pendiente el análisis de distintas combinaciones antibióticas específicas,

por ejemplo, beta-lactámicos y quinolonas o beta-lactámicos y aminoglicósidos, todo lo cual hace que podamos afirmar que queda aún mucho camino por recorrer antes de poder definir cuál es la terapia antibiótica óptima en el paciente crítico con infección por *P. aeruginosa*.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermejo B, Cerdá E, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en unidades de cuidados intensivos. Informe del año 2002. *Med Intensiva*. 2005;29:1-12.
2. Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J and CAPUCI Study Investigators. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit: impact of adherence to Infectious Diseases Society of America guidelines on survival. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1709-16.
3. Cheol-In K, Sung-Han K, Hong-Bin K, Sang-Won P, Young-Ju Ch, Myoung-don O, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2003;37:745-51.
4. Maschmeyer G, Braveny I. Review of the incidence and prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cancer patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:915-25.
5. Vidal F, Mensa J, Almela M, Martínez JA, Marco F, Casals C, et al. Epidemiology and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia, with special emphasis on the influence of antibiotic treatment. Analysis of 189 episodes. *Arch Intern Med*. 1996;156:2121-6.
6. Rello J, Jubert P, Vallés J, Artigas A, Rue M, Niederman MS, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH, et al. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 1996;23:973-8.
7. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clin Infect Dis*. 2002;34:634-40.
8. Niederman MS. Impact of antibiotic resistance on clinical outcomes and the cost of care. *Crit Care Med*. 2001;29 Suppl 4:N114-20.
9. Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore MH, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis*. 1999;28:1128-33.
10. McCabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med*. 1962;110:92-100.
11. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodóvar A, Jiménez-Jiménez FJ, Pérez-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med*. 2003;31:2742-51.
12. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med*. 2003;115:529-35.
13. McGrath BJ, Lamp KC, Rybak MJ. Pharmacodynamic effects of extended dosing intervals of imipenem alone and in combination with amikacin against *Pseudomonas aeruginosa* in an *in vitro* model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:1931-7.
14. Cappelletty DM. Evaluation of several dosing regimens of cefepime, with various simulations of renal function, against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a pharmacodynamic infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:129-33.
15. Piccoli L, Guerrini M, Felici A, Marchetti F. *In vitro* and *in vivo* synergy of levofloxacin and amikacin both in combination

with ceftazidime against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. J Chemother. 2005;17:355-60.

16. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. Am J Med. 1989;87:540-6.

17. Chatzinikolaou I, Abi-Sad D, Bodey GP, Rolston KV, Tarraud JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: Retrospective analysis of 245 episodes. Arch Intern Med. 2000;160:501-19.

18. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteremia? A meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2004;4:519-27.

19. Hilf M, Yu VL, Sharp J, Zuravleff JJ, Korvick JA, Muder RR. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: outcome correlation in a prospective study of 200 patients. Am J Med. 1989;87:540-6.

20. Kuikka A, Valtonen VV. Factors associated with improved outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in a Finnish university hospital. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17:701-8.

21. Paul M, Leibovici L. Combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Lancet Infect Dis. 2005;5:192-3.

22. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside

combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2004;328:668-82.

23. Chamot E, El Amari EB, Rohner P, Van Delden Ch. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:2756-64.

24. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:1379-82.

25. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. Ann Intern Med. 2001;134:298-314.

26. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000;118:146-55.

27. Micek ST, Lyoyds AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1306-11.

28. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. Intensive Care Med. 1994;20:193-8.