

GUÍAS DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE LAS PERITONITIS



Elaborada por:

**Integrantes de la Sección de Cuidados Críticos
de la S.E.D.A.R.**

TABLA DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	3
DEFINICIÓN, CLASIFICACIONES Y MICROBIOLOGÍA DE LAS PERITONITIS.....	5
<i>Flora responsable de las peritonitis en función del origen comunitario o nosocomial.....</i>	5
<i>Problemática actual de los microorganismos resistentes.....</i>	6
FISIOPATOLOGÍA, CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LAS PERITONITIS SECUNDARIAS/ TERCIARIAS.....	8
<i>Factores que pueden modificar el curso evolutivo de la infección.....</i>	9
BASES TEÓRICAS DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO ANTIMICROBIANO.....	12
<i>a) Conocimiento de los microorganismos más frecuentemente aislados en esta situación clínica:.....</i>	13
<i>b) Conocimiento de los patrones de sensibilidad y resistencia de aquellos microorganismos más frecuentemente aislados:.....</i>	13
<i>c) Conocimiento de las características de los pacientes y las alteraciones funcionales asociadas:.....</i>	14
<i>d) Conocimiento de las características más importantes de los diferentes antibióticos utilizados:.....</i>	14
<i>e) Conocimiento de los factores de riesgo que pueden agravar el pronóstico de la infección:.....</i>	15
PAUTAS DE TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS PERITONITIS.....	17
<i>Peritonitis Comunitaria:.....</i>	17
<i>Peritonitis Nosocomial:.....</i>	18
BASES TEÓRICAS DEL TRATAMIENTO DE RESCATE ANTIMICROBIANO.....	20
PAUTAS DE TRATAMIENTO DE RESCATE DE LAS PERITONITIS.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	28

INTRODUCCIÓN

La peritonitis es una de las afecciones intraabdominales más graves que se dan en la clínica diaria (1) y puede definirse como una inflamación general o localizada de la membrana peritoneal secundaria a una infección, traumatismos o irritantes químicos como la bilis, el jugo pancreático o los jugos intestinales (2, 3). Su morbilidad y mortalidad principales están en relación con el fracaso multiorgánico, la infección intraabdominal persistente y los problemas locales relacionados con la cicatrización de la herida de laparotomía (1). Mientras que la supervivencia en una apendicitis o en una úlcera duodenal perforada es del 90%, en las perforaciones postquirúrgicas la supervivencia no supera el 50% (4, 5).

Las peritonitis infecciosas, dependiendo de su origen, suelen clasificarse como primarias, secundarias y terciarias. La peritonitis primaria o espontánea se puede definir como la presencia de infección microbiológica del líquido peritoneal no relacionada con

ningún foco intraabdominal o perforación del tubo digestivo (6). Ésta ocurre casi exclusivamente en el paciente cirrótico, aunque también deben incluirse las peritonitis espontáneas de los niños, como las secuentes al síndrome nefrótico, las peritonitis en el transcurso de diálisis peritoneal, las peritonitis tuberculosas y el resto de peritonitis espontáneas del adulto, bien por hepatopatías agudas graves o metástasis hepáticas masivas, entre otras causas (7). La peritonitis secundaria se caracteriza por una infección microbiológica de la cavidad peritoneal que suele aparecer tras una complicación intraabdominal como la perforación del tubo digestivo, absceso o contaminación quirúrgica o traumática (6). La peritonitis terciaria hace referencia a la persistencia y sobreinfección durante ≥ 48 horas de una peritonitis primaria o secundaria, a pesar (aparentemente) de un manejo adecuado de las mismas (6).

El tratamiento de las peritonitis secundaria y terciaria incluye el control quirúrgico precoz del foco de infección por una parte, la antibioticoterapia precoz y adecuada desde el principio por la otra y, por último, el soporte orgánico adecuado (8). En las infecciones intraabdominales y a pesar de estas recomendaciones, la mortalidad global por fallo del tratamiento sigue siendo elevada, desde el 22% en la cirugía abdominal de urgencia (9) hasta el 44% en los pacientes con abdomen agudo en la Unidad de Cuidados Intensivos (10).

Está fuera de toda duda que los dos elementos más importantes en cuanto a la eficacia del tratamiento antibiótico son la precocidad, lo que condiciona la necesidad de su inicial naturaleza empírica al no poder disponer de datos microbiológicos concretos por la brevedad de tiempo, y la antibioticoterapia adecuada desde su inicio (11, 12). La elección del antibiótico más apropiado para la terapia empírica es un desafío y requiere la consideración de múltiples factores tales como la eficacia,

penetración tisular, seguridad/toxicidad, interacciones medicamentosas y pautas de dosificación. Además, la modificación posterior del tratamiento, por término medio al cabo de 48 horas, no mejora el pronóstico, si la elección inicial no fue adecuada (13). En un estudio realizado en 480 pacientes con peritonitis quirúrgica se observó como los pacientes tratados con antibioticoterapia empírica inadecuada tuvieron peor evolución clínica a pesar del tratamiento de rescate instaurado posteriormente (14).

El presente documento de consenso tiene por objetivo revisar y actualizar las recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico y de rescate en las peritonitis secundarias y terciarias de adquisición comunitaria y/o nosocomial, intentando conseguir así una disminución del uso inadecuado de antibióticos, del fracaso terapéutico y de la progresión de resistencias bacterianas.

Estas recomendaciones, basadas en la experiencia obtenida en ensayos clínicos prospectivos (15-18), se han adaptado al resultado de las pruebas de sensibilidad in vitro de los microorganismos más

frecuentemente aislados en este tipo de infecciones (19-23). Por último es importante reseñar la importancia de conocer y tener en cuenta la

microbiología de cada hospital a la hora de seleccionar la mejor alternativa en cada centro.

DEFINICIÓN, CLASIFICACIONES Y MICROBIOLOGÍA DE LAS PERITONITIS

Basándonos en las definiciones de peritonitis secundaria y terciaria comentadas en el apartado anterior, es conveniente añadir otra clasificación, quizás más actual y útil, especialmente en base a la elección correcta del tratamiento antimicrobiano: según su origen de adquisición. Así se denomina peritonitis de origen comunitario cuando se inicia en un hábitat extrahospitalario, y peritonitis de origen nosocomial cuando la infección se produce en el ámbito hospitalario, en cualquier momento a partir de las primeras 48 horas del ingreso del paciente y hasta 30 días después del alta hospitalaria en el postoperatorio inmediato.

Flora responsable de las peritonitis en función del origen comunitario o nosocomial

La flora microbiológica estará en función, entre otros factores, del origen de la peritonitis (comunitario o nosocomial), del foco abdominal que ha iniciado la infección y del tipo u duración de los antibióticos administrados previamente (24).

En las peritonitis de origen comunitario, la infección suele ser polimicrobiana y como media, se aíslan de 2,5 a 5 especies diferentes, con una proporción de 1,4 -2 especies aerobias y 2,4 -3 especies anaerobias (25-27). Entre las especies aerobias predominan los bacilos gramnegativos, con *Escherichia coli* a la cabeza (36-50% sobre el total de especies aerobias), y los anaerobios fundamentalmente del grupo *B. fragilis* (35-55% del total de especies anaerobias). Otros géneros y especies frecuentemente aislados son:

estreptococos del grupo viridans, enterococos, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativa y *Candida* spp (25).

Las peritonitis de origen nosocomial o en pacientes que han recibido tratamiento antimicrobiano previo recientemente pueden estar causadas por otros microorganismos más resistentes y otros patógenos no habituales, como *Staphylococcus* spp. resistentes a la meticilina; enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs); *Enterococcus* spp, *P.aeruginosa* y *Candida* spp (28-31). Es importante resaltar como tanto las enterobacterias potencialmente productoras de betalactamasas de espectro extendido como *Pseudomonas* spp, pueden ser responsables de peritonitis tanto a nivel nosocomial como comunitario (14, 24, 32, 33).

Roehrborn y colaboradores en un intento de caracterizar la microbiología específica en la peritonitis postoperatoria, compararon los hallazgos

de microorganismos en 67 pacientes con peritonitis secundaria postoperatoria contra 68 pacientes con la misma alteración pero adquirida en la comunidad.

Hubo incremento en el número de especies de enterobacterias y de enterococos en el grupo postoperatorio. La microbiología de la peritonitis postoperatoria difiere notoriamente de la adquirida en la comunidad (33).

Problemática actual de los microorganismos resistentes

De forma más generalizada, sabemos como la resistencia a microorganismos grampositivos ha alcanzado proporciones alarmantes. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) es uno de los patógenos resistentes más frecuentes en nuestro país. En España existen numerosos estudios que demuestran que la resistencia a meticilina ha ido aumentando paulatinamente desde la década de 1980. La resistencia ha pasado del 1,5 % en 1986 al 29,2 % en 2006 (34). También es importante destacar como durante estos últimos años, algunas de estas cepas ya

no son patrimonio exclusivo de las infecciones hospitalarias; también lo son de la comunidad (35-39) y se asocian a mayor mortalidad (40). Asimismo están empezando a aparecer casos de infección por estafilococos resistentes a gluco péptidos (41-46).

En la actualidad, aunque el porcentaje de enterococos resistentes a la vancomicina y la teicoplanina es bajo en Europa (4%) ha aumentado considerablemente en Estados Unidos, tanto en infecciones nosocomiales como comunitarias, alcanzando cifras superiores al 35% para *E. faecalis* y algo menores para *E. faecium* (47, 48), no obstante en Portugal es ya superior al 25% (49). Igualmente, un problema preocupante es la aparición de cepas resistentes a los nuevos antibióticos quinupristina-dalfopristina y linezolid (50, 51).

Para los bacilos entéricos gramnegativos, la preocupación principal ha sido la disminución de la actividad de las cefalosporinas de tercera generación, y más recientemente, de las quinolonas (52). La resistencia de *Escherichia coli* a las cefalosporinas de tercera generación ha aumentado un 14% desde 1997 hasta

2001, para alcanzar un 6,3% (53). Otra tendencia preocupante ha sido la aparición de *Escherichia coli* resistente a ciprofloxacino; se han comunicado aumentos de 2,5% a 7,4% entre 1997 y 2001 (52). Las tasas globales para *Klebsiella pneumoniae* productor de betalactamasas de especto extendido (BLEEs) han alcanzado hasta el 45% en América Latina, 23% en Europa y 8% en EE.UU (54). Considerando la situación en España, los resultados de un estudio multicéntrico sobre cepas de *Escherichia coli* y de *Klebsiella pneumoniae*, demostraron prevalencias del 0 al 2,4 % (*Escherichia coli* BLEE (+)), y del 0 al 16,7 % (*Klebsiella pneumoniae* BLEE (+)) (22). En los últimos años se está complicando el problema de las BLEE, ya que también se están observando en bacterias procedentes de infecciones adquiridas en la comunidad, sobre todo en cepas de *E. coli* aisladas de muestras de orina (superando el 50%) (22), y en infecciones por *K. pneumoniae* (35, 55, 56). También se ha observado un claro aumento en la incidencia de infecciones producidas por

enterobacterias productoras de carbapenemasas (57).

Es importante, también, considerar el aumento de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a fluoroquinolonas

y a cefalosporinas de tercera generación, y cepas de *Acinetobacter* multirresistentes (incluidos resistentes a carbapenemas) (58, 59).

FISIOPATOLOGÍA, CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DE LAS PERITONITIS SECUNDARIAS/TERCIARIAS

La invasión bacteriana de la cavidad peritoneal tiene consecuencias locales y sistémicas. Localmente aparece inflamación de la serosa visceral y parietal asociada a íleo paralítico y exudación peritoneal. El íleo se traduce en un secuestro de líquido extracelular dentro de las asas intestinales. La exudación peritoneal y el íleo dan lugar a un déficit de volumen extracelular con la consiguiente hipovolemia que se traduce en un síndrome de tercer espacio: taquicardia, hipotensión, hiponatremia e insuficiencia renal prerrenal. Aparece asimismo hipoalbuminemia por acúmulo de esta proteína en el área inflamatoria (1, 60).

El síntoma principal es el dolor abdominal intenso que inicialmente puede estar

localizado pero que posteriormente se generaliza. La localización de dolor depende de la patología de base y de si la inflamación está localizada o generalizada. En general los pacientes presentan signos de gravedad con mal estado general, fiebre, taquicardia, taquipnea y signos de hipoperfusión acompañados generalmente de hipotensión arterial y ocasionalmente de shock séptico. A la palpación, el abdomen está contracturado (vientre en tabla), distendido, inmóvil, difusamente doloroso a la palpación y a la descompresión (signo de Blumberg) (61).

El diagnóstico se basa en la historia clínica, la exploración física, los datos de laboratorio y los estudios radiológicos. Es frecuente la leucocitosis con

desviación a la izquierda y puede haber signos analíticos de deshidratación. Las radiografías abdominales en bipedestación, decúbito supino y decúbito lateral pueden mostrar dilatación de las asas intestinales y la presencia de aire libre si existe una perforación.

La ecografía abdominal y la tomografía axial (TAC) son dos exploraciones imprescindibles para visualizar abscesos y colecciones purulentas, permitiendo, además, la colocación de drenajes percutáneos guiados (61). En la actualidad y siempre que la situación del paciente lo permita se practicará un TAC precozmente, repitiéndose las veces que sean necesarias ante empeoramientos o evoluciones poco favorables. Si por la situación del paciente no es posible el TAC, se sustituirá éste por la ecografía abdominal.

El diagnóstico microbiológico se basa en el cultivo del exudado peritoneal o del pus de las colecciones supuradas obtenidas en la laparotomía o por punción percutánea con control radiológico. Las muestras deben remitirse rápidamente

al laboratorio donde deben ser procesadas para cultivo en medios aerobios y anaerobios. Si bien el rendimiento de los hemocultivos es pobre, ya que son positivos en 25% de los casos (61), su práctica al inicio del cuadro y antes de iniciar la antibioterapia son de obligado cumplimiento. Éstos deberán repetirse, siguiendo el protocolo de cada Unidad, ante cualquier empeoramiento del cuadro séptico.

Factores que pueden modificar el curso evolutivo de la infección

Se han identificado como factores de riesgo independientes la edad avanzada, el déficit nutricional, la hipoalbuminemia, la hipocolesterolemia, la existencia de enfermedades crónicas como cardiopatía, nefropatía o neoplasia, y la corticoterapia (62, 63, 64).

El tratamiento de las peritonitis, como el de cualquier cuadro séptico, deberá enmarcarse en las directrices de la "Campaña Sobrevivir a la Sepsis", que establece el control de la fuente de infección mediante cirugía y/o abordaje

radiológico para su drenaje, la antibioterapia precoz y adecuada, la resucitación guiada y precoz, y las medidas de modulación de la respuesta inmune como la corticoterapia y la insulino-terapia, junto con la ventilación pulmonar de protección, como elementos imprescindibles en el abordaje terapéutico integral (65).

Cuando existe peritonitis generalizada de más de 24 horas de evolución o complicaciones graves de difícil resolución quirúrgica, el espectro antimicrobiano del antibiótico y su duración adquieren una importancia trascendental (8). La selección de la antibioterapia debe hacerse rápidamente y deberán considerarse enfermos de alto riesgo los que presenten criterios de sepsis grave y/o "shock" séptico (64), así como los de edad avanzada, con comorbilidad significativa o inmunodepresión de algún tipo. Esto puede permitir un tratamiento empírico precoz adecuado, lo cual es otro factor determinante de la evolución ya que, si el antibiótico inicialmente elegido no es adecuado, su cambio por otro después de 48 horas no modifica el

pronóstico (13). Existen ciertos aspectos relacionados con la farmacocinética de los antibióticos que deben considerarse a la hora de elegir el antibiótico empírico inicial, ya que cuando el tratamiento antibiótico fracasa no es sólo por el espectro antibacteriano del mismo sino también por otros aspectos como el volumen de distribución, la concentración en los focos de infección o la actividad en los abscesos. Por lo tanto es aconsejable dar preferencia a antibióticos cuya actividad no se vea influenciada por el pH ácido (imipenem y aminoglucósidos presentan una disminución de su actividad en el interior de los abscesos) y antibióticos cuyo volumen de distribución no se vea influenciado por aumentos del volumen del tercer espacio (el volumen de distribución de los aminoglucósidos y de la vancomicina es superior en los casos con aumento del volumen del tercer espacio; por lo que la consecuencia inmediata es una disminución del pico sérico con concentraciones infraterapéuticas del antibiótico).

El fundamento de toda escala clínica para detectar situaciones de fracaso terapéutico antibiótico debe residir en su capacidad de monitorizar la evolución del paciente. Las más útiles serán no tanto las diseñadas para pronosticar mortalidad y/o consumo de recursos, sino aquellas que nos proporcionen una clara idea de la evolución clínica, permitiendo la comparación objetiva entre diferentes momentos. Cuando éstas detecten evolución desfavorable en el paciente séptico tendremos que pensar que es debida a fracaso de la terapia antibiótica y/o manejo deficiente de la fuente de infección, debiendo aplicar las correcciones necesarias para su mejora. Además, deben servirnos de guía para indicarnos si el cambio del tratamiento antibiótico y/o las medidas adoptadas para tratar la fuente de infección han sido las correctas, lo que se tendría que poner de manifiesto por una mejoría de los datos de estas escalas.

Una de las escalas más utilizadas en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos o en unidades de reanimación es la escala SOFA

(Sequential Organ Failure Assessment).

La escala SOFA se construyó por consenso en base a la utilización de parámetros clínicos muy sencillos y fáciles de interpretar que evaluaban, mediante puntuación numérica, la función de los distintos sistemas orgánicos de los pacientes sépticos. Con posterioridad se validó no sólo para los pacientes sépticos sino para todos los ingresados en una UCI, convirtiéndose desde entonces en una herramienta útil y rutinaria en la valoración de la evolución de cualquier paciente en situación crítica (66, 67).

Además de como herramienta que permite describir de manera rápida y práctica el grado de disfunción de cada uno de los seis órganos monitorizados, su gran valor está en ser un buen "predictor evolutivo" no sólo de la disfunción orgánica, sino de la eficacia del tratamiento. Ante una mala evolución diaria del SOFA lo más probable es que estemos en situación de fracaso terapéutico, estando obligados a la reevaluación del mismo y a la adopción de medidas diferentes de soporte vital.

Otra escala de gravedad utilizada para evaluar la situación de los pacientes es la APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation System) (68). Esta escala tiene en cuenta la edad del paciente y la existencia de comorbilidad, así como también la repercusión sistémica de la infección. La mayoría de los estudios han confirmado la utilidad del APACHE II para predecir la

mortalidad en pacientes quirúrgicos con sepsis de origen intraabdominal. Para definir una situación de gravedad se consideran los valores APACHE II superiores a 15. Este valor de es el punto de corte que se ha utilizado en la mayor parte de los estudios para definir a los pacientes graves como tales.

BASES TEÓRICAS DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO ANTIMICROBIANO

Una de las características más importantes es que el tratamiento debe iniciarse lo más precozmente, a ser posible en las primeras seis horas del diagnóstico, una vez extraídos los hemocultivos y, si es posible, obtenidas las muestra microbiológicas de las colecciones sépticas (69). Esta premura en la instauración de la antibioterapia hace imprescindible la naturaleza empírica de esta primera antibioticoterapia ya que, salvo muy contadas ocasiones y hospitales, no podremos contar con la ayuda de datos microbiológicos específicos.

En el manejo de las peritonitis es crítico el tratamiento antibiótico empírico

correcto en cuanto a la dosificación, intervalo de dosis y espectro antibacteriano (70). La importancia de la elección de un tratamiento adecuado para el tratamiento de peritonitis secundarias de predominio comunitario ha sido analizado por Mosdell y cols (14). Estos autores han demostrado que un tratamiento empírico inadecuado se asoció con una peor evolución respecto a la de aquellos que fueron tratados con antibióticos adecuados. Asimismo, no mejoró la respuesta clínica en aquellos pacientes en los que se modificó el tratamiento de acuerdo con los hallazgos microbiológicos. Montravers y cols. han evaluado la eficacia de los tratamiento

empíricos en 100 casos de peritonitis postquirúrgicas demostrando que la morbilidad y la mortalidad de los pacientes se asocian con un tratamiento empírico inadecuado. Estos autores han propuesto que el tratamiento empírico en esta situación clínica debería ser activo frente a bacilos gramnegativos multirresistentes, cocos grampositivos resistentes y hongos (32).

La elección de los antibióticos que se utilizan en el tratamiento empírico de estas infecciones se realiza teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

a) Conocimiento de los microorganismos más frecuentemente aislados en esta situación clínica:

Mientras que en las peritonitis secundarias de origen comunitario, en las que generalmente no existe intervención o utilización previa de antibióticos, es frecuente identificar una determinada flora; en las infecciones postquirúrgicas, al ser nosocomiales, es posible la identificación de otros patógenos menos frecuentes en los que predomina, además de la flora entérica polimicrobiana, la flora endógena propia de cada hospital

(*P. aeruginosa*, *A.baumannii*) y la flora seleccionada por la utilización de antibióticos previos, siendo por ello frecuente el aislamiento de bacilos gramnegativos (*E.coli* y *K.pneumoniae* fundamentalmente) con betalactamasas de espectro extendido, *E. faecalis*; *E. faecium* y de hongos (69). El protagonismo de los *Enterococcus* spp. en la peritonitis nosocomiales postoperatorias ha sido motivo de controversias; sin embargo, recientemente se ha observado que la infección enterocócica postoperatoria está en relación directa con el aislamiento previo de enterococo y la falta de cobertura en el tratamiento empírico inicial (71-73).

b) Conocimiento de los patrones de sensibilidad y resistencia de aquellos microorganismos más frecuentemente aislados:

La utilización previa de antibióticos y las múltiples manipulaciones realizadas por el personal sanitario en los procesos quirúrgicos iniciales o durante el proceso diagnóstico de la nueva complicación infecciosa, favorecen la transmisión

cruzada de patógenos hospitalarios. Por ello es necesario conocer la sensibilidad de los más frecuentes en cada hospital, lo que se realiza mediante la elaboración de mapas epidemiológicos por servicios (UCI, unidades de quemados, servicios quirúrgicos) o por patologías (cirugía abdominal, neurocirugía, cirugía torácica) (69).

c) Conocimiento de las características de los pacientes y las alteraciones funcionales asociadas:

Los pacientes con peritonitis tienen un aumento importante del volumen del tercer espacio relacionado con la inflamación peritoneal y con las medidas de soporte hemodinámico, basadas en el aporte abundante de líquidos (74).

Los pacientes complicados con infecciones postquirúrgicas presentan con frecuencia alteraciones orgánicas funcionales de órganos e importantes modificaciones de su volumen de distribución (edemas, en partes declives o generalizados, favorecidos por la disminución de proteínas y el aporte excesivo de volumen durante las fases quirúrgicas).

Todo ello justifica la necesidad de reajustar las dosis de los antibióticos mediante la determinación de sus concentraciones plasmáticas o la utilización de normogramas que se basan en los niveles de función hepática o en el aclaramiento de creatinina (69).

d) Conocimiento de las características más importantes de los diferentes antibióticos utilizados:

Entre ellos destacan, el mecanismo de acción, dosificación, espectro antimicrobiano, y distribución compartimental. Existen muchos antibióticos que tienen aprobado su empleo para el tratamiento de las infecciones abdominales. Todos ellos reúnen un conjunto de características que justifican su utilización; sin embargo, existen algunas limitaciones que deben conocerse. Entre ellas, destacan la escasa actividad de las cefalosporinas, aztreonam y ciprofloxacino frente a *Enterococcus* spp, la disminución progresiva de la actividad de clindamicina y cefoxitina frente a *B. fragilis*, la disminución de la actividad bactericida in vitro a pH ácido

(habitual en colecciones purulentas) de imipenem-cilastatina y aminoglucósidos, así como la escasa penetración en exudados purulentos y en la grasa peripancreática de estos últimos (69).

e) Conocimiento de los factores de riesgo que pueden agravar el pronóstico de la infección:

Entre ellos destacan: edad > 65 años; desnutrición; existencia de comorbilidad (insuficiencia cardíaca, diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica); peritonitis de más de 24 h de evolución y/o muy evolucionada o cirugía no resolutive

- **Edad > 65 años:** Se puede decir que este factor de riesgo ha sido constatado en todos los estudios que lo han analizado. En el estudio de Cruse y Foord (75) se observó que en el grupo de edad de 1 a 20 años se presentó el menor índice de infecciones y que dicho índice aumenta haciéndose más significativo a partir de los 66 años. Por otra parte, es un factor de riesgo cada día más importante, ya que continuamente se incrementa el

número de enfermos que son sometidos a cirugía con edades muy avanzadas (76). Las razones que explican la asociación observada entre la edad avanzada y el riesgo de infección pueden ser multifactoriales, entre ellos los cambios fisiológicos y morfológicos asociados al envejecimiento, presencia concomitante de enfermedades crónicas y debilitantes, mayor incidencia de neoplasias, alteraciones nutricionales y una mayor tasa de hospitalización prolongada (77).

- **Desnutrición:** La desnutrición eleva la frecuencia de infección al haber trastornos de las defensas del huésped por deficiencia de proteínas. Es conocida la relación entre desnutrición proteica e inmunodepresión. La malnutrición deprime la producción de anticuerpos, la función de las células fagocíticas y los niveles de complemento (77). Windsor y Hill (78) han comprobado cómo los pacientes sometidos a cirugía con depleción proteica (pérdida media del 39% de las

proteínas) tuvieron un postoperatorio con más complicaciones sépticas mayores y mayor duración de la estancia en el hospital. Por otra parte, la desnutrición puede favorecer los mecanismos de translocación bacteriana a nivel de la mucosa intestinal y aumentar así las posibilidades de infección.

- **Existencia de comorbilidad (insuficiencia cardíaca, diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica):** Enfermedades como la diabetes, cirrosis, uremia, neoplasias, etc., elevan la frecuencia de infecciones. Los enfermos diabéticos tienen deficiencias de la función de los neutrófilos. En algunos estudios experimentales la hiperglucemia por sí sola condujo a la reducción de la fagocitosis y a la disminución de la diapédesis y de la capacidad de los leucocitos polimorfonucleares para la destrucción intracelular de las bacterias (79, 80). Otros estados

clínicos que favorecen la aparición de infección son las hepatopatías ya que cualquier lesión hepática, por pequeña que sea, modifica y altera la síntesis de proteínas. Las complicaciones de las infecciones son más frecuentes en caso de uremia y acidosis renal (76).

- **Peritonitis de más de 24 h de evolución y/o muy evolucionada:** tras el inicio de la contaminación bacteriana se produce una respuesta local y sistémica a la lesión química y séptica. Trabajos experimentales han demostrado que existe un periodo decisivo a partir del cual la respuesta al tratamiento comienza a ser insuficiente. Así la intervención quirúrgica y el tratamiento antibiótico deberían iniciarse antes de que el inóculo bacteriano fuera de tal magnitud que excediera la capacidad de respuesta del huésped (24).

PAUTAS DE TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LAS PERITONITIS

No existe un protocolo terapéutico único para todas las situaciones clínicas que se diagnostican como peritonitis infecciosa, aunque todos ellos se fundamentan en la administración de uno o más antibióticos que permitan asegurar de forma razonable la máxima cobertura para los microorganismos esperados en cada caso.

microorganismos más probables como causa de la infección. Es de destacar la importancia que tiene la valoración de los factores de riesgos propios del paciente a la hora de instaurar el tratamiento antibiótico más apropiado a cada tipo de paciente.

Peritonitis Comunitaria:

1) La peritonitis comunitaria leve o moderada:

a) En el paciente inmunocompetente sin factores de riesgo, puede tratarse con amoxicilina-clavulánico. Es importante saber en cada hospital los porcentajes de cepas de E.coli comunitario resistentes a amoxicilina-clavulánico; en este sentido se ha documentado una

tasa de resistencia a amoxicilina-clavulánico para E.coli de origen peritoneal de hasta el 25% (81).

b) En el paciente inmunocompetente con factores de riesgo que pueden agravar el pronóstico (edad > 65 años;

Fig.1. Tratamiento antibiótico empírico

	PERITONITIS COMUNITARIA		PERITONITIS NOSOCOMIAL	
	LEVE-MODERADA	GRAVE Y/O COMUNITARIA LEVE-MODERADA EN INMUNO DEFICIENTES Y/O COMUNITARIA LEVE-MODERADA CON ANTIBIÓTICOS DURANTE MÁS DE 72h. PREVIAS	NOSOCOMIALES Y POSTOPERA- TORIAS NO TER- CIARIAS	TERCIARIAS
SIN FACTORES DE RIESGO	AMOXICILINA-CLAVULÁNICO	CEFOTAXIMA+METRONIDAZOL CEFTRIAXONA+METRONIDAZOL ERTAPENEM	PIPERACILINA-TAZOBACTAM IMPENEM/MEROPENEM CEFEPIME+METRONIDAZOL +AMPICILINA	TIGECICLINA + AMINOGLUCÓSIDO +/- 2º ANTIPSEUDOMÓNICO Y 0 ANTICINETOBACTER + ANTIFUNGICO PIPERACILINA-TAZOBACTAM + AMINOGLUCÓSIDO + GLUCOPÉC. O LINEZOLID + ANTIFUNGICO
CON FACTORES DE RIESGO: EDAD > 65 AÑOS, COMORBILIDADES, INMUNO DEFICIENTES, NEUTROPENIA, EPOC, DIABETES, QUIMIOTERAPIA PERITONITIS > 24h Y/O MAY EVOLECIÓN DA, CIRUGÍA Y/O RESOLUTIVA	CEFOTAXIMA+METRONIDAZOL CEFTRIAXONA +METRONIDAZOL ERTAPENEM	PIPERACILINA-TAZOBACTAM IMPENEM/MEROPENEM CEFEPIME+METRONIDAZOL +AMPICILINA	TIGECICLINA + AMINOGLUCÓSIDO +/- ANTIFUNGICO PIPERACILINA-TAZOBACTAM + AMINOGLUCÓSIDO +/- GLUCOPÉC. O LINEZOLID +ANTIFUNGICO IMPENEM/MEROPENEM +AMINOGLUCÓSIDO +/- GLUCOPÉC. O LINEZOLID +/- ANTIFUNGICO	IMPENEM/MEROPENEM +AMINOGLUCÓSIDO + GLUCOPÉC. O LINEZOLID + ANTIFUNGICO

En la Fig. 1 se exponen la clasificación y las pautas de tratamiento antibiótico empírico de los pacientes con peritonitis en función del origen de adquisición: **comunitaria y nosocomial**. A su vez se describen las pautas de tratamiento antibiótico en cada grupo en función de la gravedad del caso y los

desnutrición; existencia de comorbilidad: insuficiencia cardiaca, diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica; peritonitis de más de 24 h de evolución y/o muy evolucionada o cirugía no resolutive), se puede tratar con cefalosporina 3ª generación (cefotaxima o ceftriaxona) asociada a metronidazol o monoterapia con ertapenem. Ni ertapenem ni la asociación de cefalosporina con metronidazol son activos frente a *Enterococcus* spp., por lo que en peritonitis no apendiculares o si el paciente sufre una valvulopatía o se aísla *Enterococcus* en un hemocultivo o en el exudado peritoneal y la evolución no es favorable, puede ser necesario añadir ampicilina o cambiar la pauta por piperacilina-tazobactam o imipenem o meropenem.

2) La peritonitis comunitaria grave (en el paciente con APACHE II > 15) y/o la comunitaria leve/moderada, bien el inmunodeprimido o en el que ha recibido antibioterapia previa durante más de 72 horas antes del inicio

a) Sin factores de riesgo puede tratarse con: cefalosporina 3ª

generación (cefotaxima o ceftriaxona) asociada a metronidazol o monoterapia con ertapenem.

b) Con factores de riesgo (edad > 65 años; desnutrición; existencia de comorbilidad: insuficiencia cardiaca, diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica; peritonitis de más de 24 h de evolución y/o muy evolucionada o cirugía no resolutive); debe tratarse con pautas de antibioticoterapia que incluyan en su espectro a *P. aeruginosa* y *E. faecalis* y podría tratarse con: monoterapia con piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, o con la asociación de cefepime, metronidazol ± ampicilina.

Peritonitis Nosocomial:

1) La peritonitis nosocomial y postoperatoria no terciaria:

a) Sin factores de riesgo puede tratarse con: monoterapia con piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, o con la asociación de cefepime, metronidazol ± ampicilina.

b) Con factores de riesgo (edad > 65 años; desnutrición; existencia de comorbilidad: insuficiencia cardiaca,

diabetes, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica; peritonitis de más de 24 h de evolución y/o muy evolucionada o cirugía no resolutive), puede tratarse con: piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem asociados a un aminoglucósido (para potenciar el efecto antipseudomónico), solos o junto con: un antibiótico activo frente a cocos grampositivos resistentes a betalactámicos, como un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) o linezolid y un antifúngico activo frente a las especies de *Candida* más frecuentes.

Esta pauta se puede simplificar con la administración de: tigeciclina asociada a un aminoglucósido solos o junto con un antifúngico. Tigeciclina cubriría además de enterobacterias, cocos grampositivos aerobios y anaerobios, algunos microorganismos resistentes como cocos grampositivos resistentes a betalactámicos (Ej: *S.aureus* resistente a meticilina) o enterobacterias

productoras de betalactamasas de espectro extendido (Ej: *E.coli* BLEE+).

2) La **peritonitis terciaria** podría tratarse con alguna de las siguientes pautas:

- Tigeciclina asociada a un aminoglucósido solos o junto con un 2º antipseudomónico y/o antibiótico anti-acinetobacter y junto con un antifúngico.
- Piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem asociados a: un aminoglucósido, un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) o linezolid y un antifúngico.

El tratamiento empírico con antifúngicos en las peritonitis se justifica en dos situaciones clínicas bien definidas: identificación de hongos mediante una tinción de Gram en el pus intraoperatorio y presencia de colonizaciones por hongos de dos o más mucosas en un paciente con esta complicación infecciosa (69, 82).

BASES TEÓRICAS DEL TRATAMIENTO DE RESCATE ANTIMICROBIANO

La falta de respuesta al tratamiento antimicrobiano en caso de infección nosocomial es una situación clínica relativamente frecuente, que se observa especialmente en enfermos afectados de comorbilidad significativa, inmunodepresión, cirugía importante, politraumatismo grave o edad avanzada, entre otras circunstancias.

La evolución desfavorable, definida por la persistencia o empeoramiento de la respuesta inflamatoria local o sistémica después de varios días de tratamiento antibiótico, puede obedecer a cualquiera de las siguientes posibilidades:

- **1) Paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de causa no infecciosa:** la causa del empeoramiento es un proceso sobreañadido como un tromboembolismo pulmonar, sangrado gastrointestinal, fiebre por hipersensibilidad a un fármaco o a la reabsorción de hematomas, entre otras causas.
- **2) Paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica**

(SRIS) de causa infecciosa: la infección produjo daño del órgano infectado o determinó una situación de fracaso multiorgánico, en ambos casos irreversible.

- **3) Paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) de causa infecciosa por fracaso del tratamiento antibiótico:** en esta situación de verdadero fracaso de la antibioticoterapia cabe plantearse las siguientes posibilidades:
 - a) La concentración y/o el tiempo de permanencia del antibiótico en el foco de la infección no alcanzaron el valor farmacodinámico asociado a su eficacia óptima.
 - b) El microorganismo es resistente al antibiótico administrado, bien sea debido a resistencia primaria, al desarrollo de resistencia durante el

tratamiento (selección de una mutante resistente), al hecho de que la infección es polimicrobiana y el antibiótico solo es activo frente a parte de la flora implicada o a la aparición de una sobreinfección producida por un microorganismo nuevo, seleccionado durante el tratamiento antibiótico.

- c) Se necesitan medidas adicionales como desbridamiento, desobstrucción, drenaje o retirada de un cuerpo extraño entre otras.

PAUTAS DE TRATAMIENTO DE RESCATE DE LAS PERITONITIS

El término tratamiento de rescate hace referencia al tratamiento antimicrobiano que se prescribe a un paciente con sepsis progresiva o persistente después de 48-72 h de una primera pauta de tratamiento antibiótico y de haber descartado, razonablemente, la

necesidad de aplicar alguna de las medidas adicionales.

A continuación revisaremos las bases para la elección del tratamiento antibiótico empírico de rescate más apropiado, en función de la epidemiología de la Unidad de hospitalización, los antibióticos que el paciente haya recibido en el último mes y/o esté recibiendo en el momento del fracaso y la gravedad particular del caso.

La mayoría de consensos de tratamiento de la infección intraabdominal están de acuerdo en la necesidad de tratamiento con antibióticos de amplio espectro en aquellas infecciones intraabdominales de riesgo de fracaso terapéutico como aquellos pacientes con infección grave, los enfermos previamente tratados con antibióticos (83) y aquellos con comorbilidad importante (8).

Los microorganismos que se identifican con mayor frecuencia en casos de fracaso del tratamiento antibiótico en pacientes con peritonitis, son microorganismos dotados de un alto grado de resistencia intrínseca y/o con capacidad para desarrollar resistencia ante cualquier antibiótico empleado en

régimen de monoterapia. Desde un punto de vista práctico estos microorganismos pueden clasificarse en 6 grupos:

- 1) Enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs) (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*). El incremento de la resistencias de las especies de enterobacterias (84, 85) (en especial BLEEs en *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*) para los antibióticos betalactámicos debe de poner en alerta a aquellos pacientes que no siguen la evolución esperada o que desarrollan una infección grave (shock séptico). Así pues, es preciso identificar aquellos pacientes de riesgo de infección por BLEEs. Estudios caso-control han observado una mayor incidencia de infecciones por BLEEs en pacientes previamente tratados con antibióticos betalactámicos (especialmente cefalosporinas de segunda o tercera generación y menos con piperacilina-tazobactam), aminoglucósidos y quinolonas y aquellos con una estancia hospitalaria superior a los 15 días (86).
- 2) Enterobacterias hiperproductoras de cefalosporinasas cromosómicas (AmpC

desreprimible) (*Enterobacter* spp, *Serratia marcescens*). El empleo de cefalosporinas esta implicado en la aparición de enterobacterias hiperproductoras de AmpC.

- 3) Bacilos gramnegativos (BGN) no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*). La infección por BGN no fermentadores se observa en pacientes que han recibido tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro (87-89).

- 4) Estafilococos resistentes a meticilina (*Staphylococcus aureus* y *S. coagulasa* negativo). El riesgo de colonización por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) es significativamente mayor en pacientes tratados con cefalosporinas o con quinolonas (90-95).

- 5) *Enterococcus* spp. La colonización e infección por *Enterococcus* spp se asocia con el empleo de cefalosporinas (96-98).

- 6) *Candida* spp. *Candida* spp coloniza las mucosas de la mayoría de pacientes que reciben tratamiento antibiótico de amplio espectro.

Teniendo en cuenta los microorganismos más probables en función del tratamiento antibiótico previo y la gravedad particular de cada caso se han establecido las recomendaciones siguientes:

- **1) Riesgo de infección por BLEE** (brote nosocomial de BLEE, ingreso en UCI, tratamiento antibiótico previo):

- Tratamiento previo con una cefalosporina de tercera generación o piperacilina-tazobactam: la pauta de rescate debe contener, entre otros antibióticos, la combinación de tigeciclina + carbapenem.
- Tratamiento previo con carbapenémicos: la pauta de rescate podría ser la combinación de tigeciclina + piperacilina-tazobactam.

- **2) Riesgo de infección por cocos grampositivos multirresistentes** (brote nosocomial de SAMR, cocos grampositivos en la tinción de gram en el recultivo):

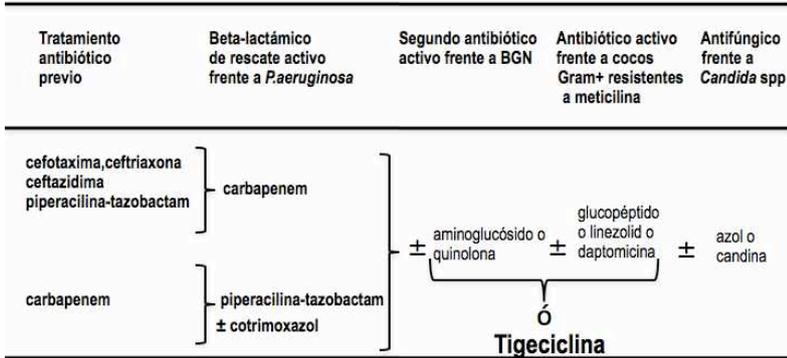
- Tratamiento previo con glucopéptidos: la pauta de rescate podría contener uno de los siguientes antibióticos: tigeciclina, linezolid o daptomicina.
- Si el tratamiento previo no incluía ninguno de los siguientes antibióticos: glucopéptidos, linezolid, daptomicina o tigeciclina: la pauta de rescate podría contener cualquiera de estos antibióticos en función de la gravedad del paciente, la epidemiología sensibilidad de cada unidad hospitalaria y el espectro antimicrobiano que se considere más apropiado.

- **3) Riesgo de infección fúngica** (tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro; nutrición parenteral; tinción de gram o calcofluor/cultivos previos con hongos en líquidos biológicos):
 - La pauta de rescate debe contener, entre otros

antifúngicos, un azol o una candina.

actividad frente a BGN como amikacina o una quinolona, se justifica por dos

Fig.2. Tratamiento antibiótico empírico de rescate



Alto riesgo de infección por *P.aeruginosa*: tigeciclina + carbapenem o pip-tazobactam ± quinolona o aminoglucósido
 Riesgo de infección por *A.baumannii*: tigeciclina + colistina o tigeciclina + colistina ± carbapenem o pip-tazobactam o quinolona o aminoglucósido

motivos. En primer lugar, por un intento de aumentar el espectro del tratamiento empírico en una situación en la que la sensibilidad del microorganismo causal es del todo impredecible y, en segundo lugar, para evitar que la monoterapia genere una nueva escalada en la

En la Fig. 2 se exponen la clasificación y las pautas de tratamiento antibiótico de rescate de los pacientes con peritonitis en función del tratamiento antibiótico previo.

El tratamiento de rescate empezaría por un antibiótico betalactámico activo frente *P.aeruginosa*: carbapenem (en caso de tratamiento previo con cefalosporinas 3ª generación o piperacilina-tazobactam) o por piperacilina-tazobactam ± cotrimoxazol (en caso de tratamiento previo con carbapenemes). La asociación al betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* de un segundo antibiótico con

resistencia por selección de mutantes menos sensibles. Lamentablemente, en el estado actual de las resistencias, tanto el aminoglucósido como la quinolona distan mucho de ser la elección óptima para alcanzar ambos objetivos. También es importante señalar como los pacientes con peritonitis al tener un aumento importante del volumen del tercer espacio, el volumen de distribución de los aminoglucósidos (y en menos grado el de la vancomicina) es superior en un 30% al calculado para el mismo paciente en condiciones normales; por lo que la consecuencia inmediata es una disminución del pico sérico con concentraciones infraterapéuticas del

antibiótico. Sin embargo y en ausencia de otras alternativas es aconsejable considerar su empleo.

La indicación de añadir un antibiótico activo frente a estafilococos (*S. aureus* y *S. coagulasa* negativo) resistentes a meticilina y el antibiótico de elección (un glucopéptido, linezolid o daptomicina) dependen de nuevo de la pauta de tratamiento antibiótico previa. Si el fracaso se produjo bajo tratamiento con un glucopéptido puede considerarse su sustitución por linezolid o daptomicina. Por otro lado, si la pauta inicial no incluía ninguno de estos antibióticos, la elección puede hacerse en razón de la gravedad del caso. Si el paciente está grave es aconsejable dar prioridad a daptomicina o linezolid puesto que actualmente, en muchos centros de nuestro entorno, hasta un 30% de *S. aureus* tienen sensibilidad disminuida a vancomicina ($CIM > 1 \text{mg/L}$) (21, 99) hecho que se ha asociado a una tasa elevada de fracasos del tratamiento (99-102). El paciente menos grave puede tratarse con vancomicina ajustando las dosis.

Otra manera de simplificar el régimen antibiótico pautado y evitar algunos de

los efectos farmacocinéticos indeseables de algunos antibióticos (aminoglucósidos, vancomicina), es sustituir el segundo antibiótico activo frente a BGN (aminoglucósido y quinolonas) junto con el antibiótico activo frente a cocos grampositivos resistentes a meticilina (glucopéptido, linezolid o daptomicina) por un único antibiótico que cubriría estas dos opciones: tigeciclina. Tigeciclina es activa frente a estafilococos resistentes a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina, enterobacterias productoras de BLEEs o hiperproductoras de AmpC y un buen número de BGN no fermentadores (excepto *P. aeruginosa*). De acuerdo con este espectro antibacteriano podría incluirse en pautas de rescate, asociada a un betalactámico activo frente a *P. aeruginosa*, en sustitución de la asociación de aminoglucósido o ciprofloxacino con glucopéptido, linezolid o daptomicina.

Cuando exista un riesgo aumentado de infección por *P. aeruginosa* deberemos siempre considerar que la asociación de tigeciclina con un betalactámico

(carbapenem y/o piperazilina-tazobactam) puede que no sea suficiente para tratar este microorganismo, debido a la falta de actividad de tigeciclina frente a *P. aeruginosa*. En estos casos sería necesario asociar a la combinación de tigeciclina más betalactámico, otro antibiótico activo frente a esta bacteria, bien un aminoglucósido, colistina, aztreonam, quinolona, o bien otro betalactámico diferente. Así, en estos casos necesitaríamos una combinación triple de antibióticos. Situación similar es la que se presenta cuando el riesgo es de *Acinetobacter baumannii*. En estas circunstancias y a pesar de que tigeciclina es muy activa frente a él, debido a la naturaleza de este microorganismo y a su gran capacidad de mutación a formas resistentes, lo más conveniente es asociar colistina. Y así, también en estos casos podríamos necesitar una triple combinación de antibióticos (tigeciclina más colistina más carbapenem o piperacilina-tazobactam o aminoglucósido o aztreonam o quinolona).

La indicación de tratamiento activo frente a *Candida* spp y el antifúngico de elección (un azol o una candina) dependen de la probabilidad de que *Candida* spp esté implicada en el fracaso y de la gravedad del caso. En presencia de 2 o más de los siguientes factores de riesgo de infección por *Candida* spp: nutrición parenteral, diálisis, pancreatitis, cirugía mayor, tratamiento con corticoides u otro inmunosupresor o colonización por *Candida* spp en dos o más localizaciones, es aconsejable incluir fluconazol o voriconazol en la pauta de tratamiento de rescate. Voriconazol es de elección si se identificó la colonización por *C. glabrata* o *C. krusei*. En caso de sepsis grave, la decisión respecto a la inclusión de tratamiento antifúngico puede supeditarse al resultado del "Candida Score" (103). Una puntuación superior a 2 justifica el inicio del tratamiento. En esta situación es aconsejable comenzar con una candina (anidulafungina o caspofungina) hasta disponer de los resultados microbiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal. Capítulo 4. A. Sitges Serra. Protocolo de actuación del cirujano ante la sospecha de complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal. P45-56. Ediciones Ergón S.A. 2000.
2. Levison ME, Bush LM. Peritonitis and Other Intraabdominal Infections. In: Mandell, GL, Bennett JC, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 5 th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, Inc; 2000: 821-56.
3. Johnson CC, Baldessarre J, Levison ME. Peritonitis: update on pathophysiology, clinical manifestations, and management. Clin Infect Dis 1997;24(6):1035-45; quiz 1046-7.
4. Calvo F, Benlloch S. Enfermedades del peritoneo y del mesenterio. En: Berenguer J, editor. Gastroenterología y Hepatología. Madrid, Harcourt ed. 2002:893-898.
5. Runyon B, Hillebrand Y. Peritonitis quirúrgica y otras enfermedades del peritoneo, del mesenterio, del epiplón y del diafragma. En: Sleisenger MH, Fordtran JS, editores. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. 6.a ed. Madrid: Editorial Medica Panamericana. 2000:2185-2195.
6. Calandra T, Cohen J. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med 2005;33(7):1538-48.
7. Navasa M, Casafont F, Clemente G, Guarner C, de la Mata M, Planas R, et al. [Consensus on spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis: diagnosis, treatment, and prophylaxis]. Gastroenterol Hepatol 2001;24(1): 37-46.
8. Tellado JM, Sitges-Serra A, Barcenilla F, Palomar M, Serrano R, Barberan J, et al. [Guidelines for the empirical antibiotic treatment of intraabdominal infections.]. Rev Esp Quimioter 2005;18(2):179-86.
9. Arenal JJ, Bengoechea-Beeby M. Mortality associated with emergency abdominal surgery in the elderly. Can J Surg 2003;46(2):111-6.
10. Gajic O, Urrutia LE, Sewani H, Schroeder DR, Cullinane DC, Peters SG. Acute abdomen in the medical intensive care unit. Crit Care Med 2002;30(6): 1187-90.
11. Krobot K, Yin D, Zhang Q, Sen S, Altendorf-Hofmann A, Scheele J, et al. Effect of inappropriate initial empiric antibiotic therapy on outcome of patients with community-acquired intra-abdominal infections requiring surgery. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004;23 (9):682-7.
12. Dupont H. The empiric treatment of nosocomial intra-abdominal infections. Int J Infect Dis 2007;11 Suppl 1:S1-6.
13. Bohnen JM, Solomkin JS, Dellinger EP, Bjornson HS, Page CP. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. A Surgical Infection Society

- policy statement. *Arch Surg* 1992;127(1):83-9; discussion 89.
14. Mosdell DM, Morris DM, Voltura A, Pitcher DE, Twiest MW, Milne RL, et al. Antibiotic treatment for surgical peritonitis. *Ann Surg* 1991;214(5):543-9.
 15. Wilson SE, Nord CE. Clinical trials of extended spectrum penicillin/beta-lactamase inhibitors in the treatment of intra-abdominal infections. European and North American experience. *Am J Surg* 1995;169(5A Suppl):21S-26S.
 16. Gorbach SL. Treatment of intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl A:67-78.
 17. Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, Rose GM, Loh E. The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intra-abdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 5:S354-67.
 18. Tellado J, Woods GL, Gesser R, McCarroll K, Teppler H. Ertapenem versus piperacillin-tazobactam for treatment of mixed anaerobic complicated intra-abdominal, complicated skin and skin structure, and acute pelvic infections. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3(4):303-14.
 19. Baquero F, Cercenado E, Cisterna R, de la Rosa M, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, et al. [Patterns of susceptibility to antibiotics of Enterobacteriaceae causing intra-abdominal infection in Spain: SMART 2003 study outcomes]. *Rev Esp Quimioter* 2006;19(1):51-9.
 20. Betriu C, Rodriguez-Avial I, Gomez M, Culebras E, Lopez F, Alvarez J, et al. Antimicrobial activity of tigecycline against clinical isolates from Spanish medical centers. Second multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56(4):437-44.
 21. Picazo JJ, Betriu C, Rodriguez-Avial I, Culebras E, Gomez M, Lopez F. [Antimicrobial resistance surveillance: VIRA STUDY 2006]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(10):617-28.
 22. Hernandez JR, Pascual A, Canton R, Martinez-Martinez L. [Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in spanish hospitals (GEIH-BLEE Project 2002)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21(2):77-82.
 23. Garcia-Rodriguez JA, Casal M, Rodriguez F. [Trends in antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Bacteroides fragilis* (1997-2001)]. *Rev Esp Quimioter* 2003;16(4):421-7.
 24. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Vol 9. Infecciones quirúrgicas. Capítulo 7. X. Guirao Garriga. Fundamentos de la infección intraabdominal. P147-159. Arán Ediciones S.L. 2006.
 25. Complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal. Capítulo 5. C. Alonso i Tarrés. Etiología de las complicaciones infecciosas en el post-operatorio de cirugía abdominal. P57-78. Ediciones Ergón S.A. 2000.
 26. Finegold SM, Wexler HM. Therapeutic implications of bacteriologic findings in mixed aerobic-anaerobic infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(5):611-6.
 27. Bennion RS, Thompson JE, Baron EJ, Finegold SM. Gangrenous and perforated appendicitis with peritonitis: treatment and bacteriology. *Clin Ther* 1990;12 Suppl C:31-44.

28. Navarro F, Alonso C, Ballus J, Miro E, March F, Coll P, et al. [Clinical relevance of gram-negative bacteria having inducible chromosomic beta-lactamase at an intensive care unit]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14 (3):171-6.
29. Rosenblatt JE, Brook I. Clinical relevance of susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Clin Infect Dis* 1993;16 Suppl 4:S446-8.
30. Jousimies-Somer HR. Update on the taxonomy and the clinical and laboratory characteristics of pigmented anaerobic gram-negative rods. *Clin Infect Dis* 1995;20 Suppl 2:S187-91.
31. Sawyer RG, Rosenlof LK, Adams RB, May AK, Spengler MD, Pruett TL. Peritonitis into the 1990s: changing pathogens and changing strategies in the critically ill. *Am Surg* 1992;58(2):82-7.
32. Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 1996;23(3): 486-94.
33. Roehrborn A, Thomas L, Potreck O, Ebener C, Ohmann C, Goretzki PE, et al. The microbiology of postoperative peritonitis. *Clin Infect Dis* 2001;33(9): 1513-9.
34. Cuevas O, Cercenado E, Goyanes MJ, Vindel A, Trincado P, Boquete T, et al. [Staphylococcus spp. in Spain: present situation and evolution of antimicrobial resistance (1986-2006)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26 (5):269-77.
35. Gobernado M. [Bacterial resistance and a new antibiotic: tigecycline]. *Rev Esp Quimioter* 2006;19 (3):209-19.
36. Kazakova SV, Hageman JC, Matava M, Srinivasan A, Phelan L, Garfinkel B, et al. A clone of methicillin-resistant Staphylococcus aureus among professional football players. *N Engl J Med* 2005;352(5):468-75.
37. Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. *Jama* 2003;290(22): 2976-84.
38. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, et al. Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9(8):978-84.
39. Morin CA, Hadler JL. Population-based incidence and characteristics of community-onset Staphylococcus aureus infections with bacteremia in 4 metropolitan Connecticut areas, 1998. *J Infect Dis* 2001;184(8):1029-34.
40. Crowcroft NS, Catchpole M. Mortality from methicillin resistant Staphylococcus aureus in England and Wales: analysis of death certificates. *Bmj* 2002;325(7377):1390-1.
41. Tenover FC, McDonald LC. Vancomycin-resistant staphylococci and enterococci: epidemiology and control. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18(4):300-5.
42. Ploy MC, Grelaud C, Martin C, de Lumley L, Denis F. First clinical isolate of vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus in a French hospital. *Lancet* 1998;351(9110):1212.

43. Woodford N, Warner M, Aucken HM. Vancomycin resistance among epidemic strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2000;45(2):258-9.
44. Cercenado E, Garcia-Leoni ME, Diaz MD, Sanchez-Carrillo C, Catalan P, De Quiros JC, et al. Emergence of teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 1996;34(7):1765-8.
45. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997;350(9092):1670-3.
46. Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR, Cruz C, Lancaster MV, Robinson-Dunn B, et al. Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus* Working Group. *N Engl J Med* 1999;340(7):493-501.
47. Schouten MA, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JA. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infections in Europe. The European VRE Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(10):2542-6.
48. Kauffman CA. Therapeutic and preventative options for the management of vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl 3:iii23-30.
49. European Antimicrobial Resistance Surveillance System. Annual Report. 2004:<http://www.rivm.nl/earss/>.
50. Chow JW, Donahedian SM, Zervos MJ. Emergence of increased resistance to quinupristin/dalfopristin during therapy for *Enterococcus faecium* bacteremia. *Clin Infect Dis* 1997;24(1):90-1.
51. Mutnick AH, Enne V, Jones RN. Linezolid resistance since 2001: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Ann Pharmacother* 2003;37(6):769-74.
52. Jones RN. Global epidemiology of antimicrobial resistance among community-acquired and nosocomial pathogens: a five-year summary from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Semin Respir Crit Care Med* 2003;24(1):121-34.
53. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control* 2003;31(8):481-98.
54. Winokur PL, Canton R, Casellas JM, Legakis N. Variations in the prevalence of strains expressing an extended-spectrum beta-lactamase phenotype and characterization of isolates from Europe, the Americas, and the Western Pacific region. *Clin Infect Dis* 2001;32 Suppl 2:S94-103.
55. Rodriguez-Bano J, Navarro MD, Romero L, Martinez-Martinez L, Muniain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol* 2004;42(3):1089-94.
56. Pitout JD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(1):52-9.

57. Morosini MI, García-Castillo M, Tato M, Pintado V, Baquero F, Cobo J, et al. Marked tigecycline and colistin synergistic bactericidal effect against a nosocomial epidemic carbapenemase (VIM-1) producing *Klebsiella pneumoniae* clone. Abstract P1687. ECCMID 2007. Munich. 2007.
58. Kasbekar N. Tigecycline: A new glycylicycline antimicrobial agent. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(13): 1235-43.
59. Jain R, Danziger LH. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infections: an emerging challenge to clinicians. *Ann Pharmacother* 2004;38(9):1449-59.
60. Guirao X, Garcia-Domingo M, Llado L, Franch-Arcas G, Oliva A, Munoz A, et al. A new model of intraabdominal abscess: usefulness for hydrosaline metabolism studies in parenteral nutrition associated with sepsis. *J Surg Res* 1995;59(6):658-65.
61. Protocolos Clínicos SEIMC. Capítulo IX Peritonitis y otras Infecciones Intraabdominales. Coordinador: X.Guirao.
62. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3(3):175-233.
63. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, et al. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: an executive summary. *Surg Infect (Larchmt)* 2002;3(3):161-73.
64. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20(6):864-74.
65. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
66. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26(11): 1793-800.
67. Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonca A, Cantraine F, Thijs L, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 1999;25(7):686-96.
68. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10): 818-29.
69. Complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal. Capítulo 6. F.Álvarez Lerma. Tratamiento antimicrobiano de las complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal. P79-93. Ediciones Ergón S.A. 2000.
70. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Vol 9. Infecciones

quirúrgicas. Capítulo 15. S. Alonso Gonçalves, A. Sitges-Serra. Pautas de antibioticoterapia en la infección intraabdominal. P281-292. Arán Ediciones S.L. 2006.

71. Sitges-Serra A, Lopez MJ, Girvent M, Almirall S, Sancho JJ. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 2002;89(3): 361-7.

72. Burnett RJ, Haverstock DC, Dellinger EP, Reinhart HH, Bohnen JM, Rotstein OD, et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. *Surgery* 1995;118(4): 716-21; discussion 721-3.

73. Barie PS, Christou NV, Dellinger EP, Rout WR, Stone HH, Waymack JP. Pathogenicity of the enterococcus in surgical infections. *Ann Surg* 1990;212 (2):155-9.

74. Álvarez Rocha L, Azanza JR, Balibrea JL, Cainzos M, Garcia-Rodriguez JA, Gomis M, et al. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las infecciones intraabdominales. *Rev Esp Quimioter* 2000;13:1-8.

75. Cruse PJ, Foord R. A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg* 1973;107(2):206-10.

76. Complicaciones infecciosas en el postoperatorio de cirugía abdominal. Capítulo 3.M.Caínzos Fernández. Factores que predisponen a la infección de la herida operatoria. P33-44. Ediciones Ergón S.A. 2000.

77. Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Vol 9. Infecciones quirúrgicas. Capítulo 5. E. Nve Obiang; J.M. Badia Pérez. Infección del sitio quirúrgico: definición, clasificación y

factores de riesgo. P 99-120. Arán Ediciones S.L. 2006.

78. Windsor JA, Hill GL. Protein depletion and surgical risk. *Aust N Z J Surg* 1988;58(9):711-5.

79. Polk HC, Jr., Fry D, Flint LM, Jr. Dissemination and causes of infection. *Surg Clin North Am* 1976;56(4):817-29.

80. Kamal K, Powell RJ, Sumpio BE. The pathobiology of diabetes mellitus: implications for surgeons. *J Am Coll Surg* 1996;183(3):271-89.

81. Sotto A, Lefrant JY, Fabbro-Peray P, Muller L, Tafuri J, Navarro F, et al. Evaluation of antimicrobial therapy management of 120 consecutive patients with secondary peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(4):569-76.

82. Cuarta Conferencia de Consenso de la SEMICYUC "Infección por *Candida* spp. en el paciente crítico". *Med Intensiva* 1999; 23 (Número extraordinario):1-107.

83. Falagas ME, Barefoot L, Griffith J, Ruthazar R, Snyderman DR. Risk factors leading to clinical failure in the treatment of intra-abdominal or skin/soft tissue infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(12):913-21.

84. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, Bochicchio GV, Snyder TA, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *J Antimicrob Chemother* 2006;58(1):205-10.

85. Paterson DL, Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, Woods GL, Satishchandran V, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli

- isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). *J Antimicrob Chemother* 2005;55(6):965-73.
86. Skippen I, Shemko M, Turton J, Kaufmann ME, Palmer C, Shetty N. Epidemiology of infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp.: a nested case-control study from a tertiary hospital in London. *J Hosp Infect* 2006;64(2):115-23.
87. Bradley JS, Garau J, Lode H, Rolston KV, Wilson SE, Quinn JP. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11(2):93-100.
88. Kusachi S, Sumiyama Y, Arima Y, Yoshida Y, Tanaka H, Nakamura Y, et al. Isolated bacteria and drug susceptibility associated with the course of surgical site infections. *J Infect Chemother* 2007;13(3):166-71.
89. Corbella X, Montero A, Pujol M, Dominguez MA, Ayats J, Argerich MJ, et al. Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol* 2000;38(11):4086-95.
90. Law MR, Gill ON. Hospital-acquired infection with methicillin-resistant and methicillin-sensitive staphylococci. *Epidemiol Infect* 1988;101(3):623-9.
91. Asensio A, Guerrero A, Quereda C, Lizan M, Martinez-Ferrer M. Colonization and infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: associated factors and eradication. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17(1):20-8.
92. Peacock JE, Jr., Marsik FJ, Wenzel RP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: introduction and spread within a hospital. *Ann Intern Med* 1980;93(4):526-32.
93. Hershov RC, Khayr WF, Smith NL. A comparison of clinical virulence of nosocomially acquired methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* infections in a university hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13(10):587-93.
94. Evans ME, Titlow WB. Levofloxacin selects fluoroquinolone-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* less frequently than ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(2):285-8.
95. Gilbert DN, Kohlhepp SJ, Slama KA, Grunkemeier G, Lewis G, Dworkin RJ, et al. Phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus*, selected *Enterobacteriaceae*, and *Pseudomonas aeruginosa* after single and multiple in vitro exposures to ciprofloxacin, levofloxacin, and trovafloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45(3):883-92.
96. Noskin GA. Vancomycin-resistant enterococci: clinical, microbiologic, and epidemiologic features. *J Lab Clin Med* 1997;130(1):14-20.
97. Tokars JI, Satake S, Rimland D, Carson L, Miller ER, Killum E, et al. The prevalence of colonization with vancomycin-resistant *Enterococcus* at a Veterans' Affairs institution. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20(3):171-5.
98. Pallares R, Pujol M, Pena C, Ariza J, Martin R, Gudiol F. Cephalosporins as

risk factor for nosocomial *Enterococcus faecalis* bacteremia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1993;153(13):1581-6.

99. Soriano A, Marco F, Martinez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):193-200.

100. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC, Jr., Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2398-402.

101. Moise PA, Sakoulas G, Forrest A, Schentag JJ. Vancomycin in vitro bactericidal activity and its relationship to efficacy in clearance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(7):2582-6.

102. Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC, Jr. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1700-5.

103. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006;34(3):730-7.