

## REVISIONES

# PROFILAXIS ANTIBIÓTICA SISTÉMICA EN EL NIÑO QUEMADO

## Systemic antibiotic prophylaxis in burn children

MARÍA ROSANOVA,<sup>1</sup> DANIEL STAMBOULIAN,<sup>2</sup> ROBERTO LEDE<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Infectología del Hospital Juan P. Garrahan, Buenos Aires.

<sup>2</sup> Fundación Centro de Estudios Infectológicos, Buenos Aires.

<sup>3</sup> Área de Evaluación de Tecnologías, Comisión Nacional Salud Investiga.

### IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

En Argentina, las quemaduras son la tercera causa de muerte por accidente en niños, después de los accidentes automovilísticos y la asfixia por inmersión.<sup>1</sup> La Asociación Argentina de Quemaduras estima que anualmente alrededor de 19.000 personas son víctimas de estos accidentes, de las que el 10% corresponde a quemaduras graves y el 40% se producen en niños. Su incidencia es de 5/1.000 habitantes por año y la tasa de mortalidad pediátrica específica por quemaduras<sup>2</sup> oscila entre 18 y 20%. Cabe destacar que dos tercios de esas injurias ocurren en el hogar y podrían prevenirse.

Según los datos de la bibliografía, la incidencia global de infecciones en pacientes adultos y pediátricos con quemaduras es cercana al 60%.<sup>1-3</sup> Para el niño y su familia, esto representa un grave problema, no solamente en lo físico sino también en lo social, por las prolongadas estadías hospitalarias secundarias a las complicaciones infecciosas.

El manejo de las quemaduras y su evolución han mejorado significativamente en los últimos años, a tal punto que la perspectiva de supervivencia, que estaba limitada a los pacientes que tenían hasta un 55% de superficie corporal afectada, aumentó hasta el 80%. Sin embargo, la infección sigue siendo una causa importante de morbi-mortalidad. Esto es así porque, aunque la mortalidad ha declinado como consecuencia de los avances en el tratamiento y la prevención, la morbilidad secundaria a quemaduras y sus complicaciones, en especial las infecciosas, continúa registrando niveles muy elevados.<sup>2,3</sup>

### ¿POR QUÉ EL PACIENTE QUEMADO ES PROPENSO A INFECTARSE?

Las quemaduras alteran la mayoría de las funciones importantes de la piel, obviamente relacionadas a la magnitud de la injuria. Los afectados pierden su primera barrera de protección frente al ingreso de microorganismos, lo que los hace proclives a las infecciones.<sup>4</sup> Además, las quemaduras severas inducen a un estado de inmunosupresión que predispone a complicaciones infecciosas.<sup>1,3,5</sup> El paciente que sufre este tipo de accidentes presenta el modelo más

completo y complejo del proceso inflamatorio, donde aparecen todos los mediadores de la inflamación con pérdida de la homeostasis y falla multi-orgánica.<sup>5,6</sup> Está expuesto a los factores mencionados y desarrolla un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con signo-sintomatología muy semejante a la de la sepsis, por lo que el diagnóstico diferencial es complejo.<sup>6</sup> Frente a la injuria, se produce una respuesta inflamatoria sistémica a partir de la liberación de citoquinas, prostaglandinas y radicales de oxígeno desde la zona afectada. Aumenta la permeabilidad capilar y hay una extravasación de fluidos hacia el espacio intersticial. Si la superficie quemada supera el 40%, puede producirse depresión miocárdica y edematización y/o shock secundario a la excesiva permeabilidad capilar. La injuria térmica favorece la pérdida de la barrera mecánica de la piel, con formación de una escara avascular. Concomitantemente, se produce una respuesta inmune celular y humoral con disminución de la actividad bactericida de los neutrófilos y de linfocitos T. Todo esto promueve la colonización y posterior infección del tejido afectado y circundante.<sup>5,6</sup>

La superficie quemada es estéril inmediatamente después de la injuria. Sin embargo, durante las primeras 48 horas se repuebla con gérmenes Gram positivos provenientes de los folículos pilosos, los apéndices de la piel y el medio ambiente. Los gérmenes más agresivos, como los bacilos Gram negativos, colonizan la piel desde el quinto hasta el séptimo día. Si la respuesta inmunológica no es la adecuada, se produce la invasión microbiana y aparecen las manifestaciones de la infección sistémica.<sup>5,6</sup>

Aún se desconoce la secuencia exacta de eventos que resulta en la inmunosupresión después de la quemadura. Hay una marcada producción de prostaglandina 2 (PGE2) por los macrófagos, que puede jugar un importante papel en la inmunosupresión secundaria. Además, la menor proliferación de linfocitos reduce los niveles de citoquinas, y se inhibe la actividad de células "natural killer" (NK) con la disminución de la actividad macrófaga. Estas alteraciones inmunológicas están asociadas principalmente a las quemaduras que afectan más del 30% de la superficie corporal, que son las

más proclives a infectarse.<sup>5,6</sup>

En síntesis, las quemaduras producen alteraciones fisiopatológicas múltiples, tales como la destrucción de las barreras de protección (piel y mucosas) y pérdidas proteicas secundarias, que llevan a la disminución de las inmunoglobulinas, de la fibronectina, del consumo del complemento y, por lo tanto, de la alteración de la inmunidad celular y humoral. También se genera la reducción y el déficit funcional de las células fagocíticas. Todos estos factores convierten al paciente quemado en un huésped propenso a las infecciones.

#### ¿CUÁL DEBE SER EL MANEJO INICIAL PARA EVITAR LA INFECCIÓN?

El correcto manejo inicial de las quemaduras es fundamental para prevenir las infecciones. Se ha planteado la relevancia del desbridamiento precoz de las áreas necróticas para disminuir el riesgo.<sup>2</sup> Sin embargo, uno de los desafíos más importantes en las unidades de quemados consiste en tomar la decisión sobre el uso de antibióticos de manera profiláctica, ya que tal indicación es un tema controvertido.

Se ha sugerido el uso de antibióticos sistémicos durante la inducción anestésica, antes del procedimiento quirúrgico, particularmente en pacientes con injuria extensa (>40% de superficie corporal quemada) por el riesgo de bacteriemia. También existe esa recomendación para los casos de realización de injertos, y algunos autores la indican para los niños en el período inmediatamente posterior a la quemadura. Sin embargo, se trata de una elección sobre la que existen controversias.<sup>7,8</sup>

#### PROFILAXIS ANTIBIÓTICA: ¿SÍ O NO?

La utilidad de la profilaxis antibiótica en los niños quemados es un tema ampliamente debatido. A fin de evaluar su eficacia y obtener evidencias que contribuyan a resolver la discusión, se realizó una revisión de la literatura especializada.

Se llevó a cabo una búsqueda de estudios que evaluaran el uso de antibióticos sistémicos para la prevención de las infecciones en heridas por quemadura en niños y alcanzaran un nivel de evidencia 1, según los criterios propuestos por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia de la Universidad de Oxford. La búsqueda bibliográfica fue sensible, sin restricción de idioma y se realizó en las bases de datos

MEDLINE y LILACS mediante la siguiente estrategia: (*burn injury*) AND (*antibiotic prophylaxis*) AND (*random\**). También se buscó en la Cochrane Library y se realizaron búsquedas libres con el motor Google, así como una revisión manual de la bibliografía citada en los artículos hallados.

#### ESTUDIOS EXCLUIDOS (N: 7)

Ugburo *et al*<sup>9</sup>, Ramos *et al*<sup>7</sup>, Donati *et al*<sup>10</sup> y Mozingo *et al*<sup>11</sup> fueron excluidos porque fueron realizados en pacientes adultos. Aunque el estudio de Ramos *et al* incluyó pacientes pediátricos, la edad media de la muestra alcanzó los 41,7 años (rango intercuartílico 11,2 a 43,7), lo que sugiere que casi todos los pacientes eran adultos. Además, la investigación no informó la cantidad de niños ingresados, se efectuó en un único centro, requirió cultivos de vigilancia para decidir el antibiótico y estaba compuesto por un grupo heterogéneo de pacientes que presentaban distinto porcentaje de superficie quemada.

Ergün *et al*<sup>12</sup> incluyeron 77 pacientes pediátricos, pero el estudio fue excluido por tratarse de una evidencia de nivel 2b (cohortes retrospectivas).

Los estudios de Alexander<sup>13</sup> y Steer<sup>14</sup> fueron excluidos porque sus objetivos diferían de los de esta revisión. El primero realizó su investigación para observar el efecto de la antibioticoterapia profiláctica en la cirugía reconstructiva post-quemadura; el segundo estaba orientado al control de la bacteriemia causada exclusivamente por gérmenes Gram positivos.

#### ESTUDIOS INCLUIDOS (n: 1)

Rodgers *et al*<sup>8</sup> realizaron un estudio randomizado controlado (nivel de evidencia 1b) en pacientes pediátricos para evaluar el uso de la profilaxis prequirúrgica (ver Cuadro 1). Después de categorizar a los pacientes por porcentaje de superficie quemada, se los asignó a cada rama de la investigación según tablas de números aleatorios. Los pacientes con menos del 35% de la superficie corporal afectada podían recibir cefazolina 25 mg/kg cada 6 horas por 24 horas o placebo salino. Los pacientes con más del 35% de la superficie afectada (n: 3) recibieron cefazolina o antibioticoterapia seleccionada acorde al resultado del cultivo de vigilancia de la piel quemada. En los pacientes con menos del 35%

CUADRO 1. Profilaxis antibacteriana sistémica: Análisis del estudio incluido.

Estudio	Rodgers <i>et al</i> , 1997.
Objetivos	Utilidad de la profilaxis antibiótica sistémica para prevenir las infecciones de las heridas por quemadura.
Diseño	Randomizado. Controlado con placebo.
Pacientes (n)	20 pacientes pediátricos con menos de 35% de superficie quemada (10 cefazolina vs 10 placebo) y 3 pacientes con 35% o más de superficie quemada.
Resultados	La infección de la herida se desarrolló en 3 pacientes con menos de 35% de superficie quemada: 2 que recibieron cefazolina y 1 placebo (RR: 2; IC 95% 0,21 a 18,7). En los de más de 35%, los 3 incluidos desarrollaron infección (2 con cefazolina y uno con antibióticos dirigidos al germen hallado en el cultivo de vigilancia).
Nivel de Evidencia	1b

Fuente: Elaboración propia.

de superficie afectada, se observó un efecto contrario al esperado para la antibioticoterapia, ya que el riesgo relativo de infección se duplicó (RR: 2; IC 95% 0,21 a 18,7) aunque no alcanzó suficiente precisión.

## DISCUSIÓN

La indicación de profilaxis antibiótica en quemaduras es sumamente controvertida, y existen pocos trabajos de alta calidad científica realizados en niños que avalen su utilidad. En la profilaxis con antibióticos sistémicos, los estudios pediátricos con nivel 1 (como el de Rodgers *et al*) no permiten sacar conclusiones definitivas, entre otras razones, debido a su escaso tamaño muestral.

Un meta-análisis de investigaciones randomizadas y controladas (que comparaban el uso de profilaxis antibiótica *versus* placebo o no tratamiento) realizado por Avni *et al*<sup>15</sup> incluyó 4 estudios pediátricos dentro de los 17 seleccionados. Excluyeron a 3 de ellos: el de Alexander *et al*<sup>1</sup>, porque evaluaba la utilidad de la profilaxis en la cirugía reconstructiva post-quemadura; el de Barret *et al*<sup>16</sup>, porque se dedicaba a antibióticos no absorbibles para decontaminación intestinal; y el de Desai<sup>17</sup> debido a que solo exploraba el tema de los aminoglucósidos administrados por iontoforesis en quemaduras de cartilago auricular. Únicamente el estudio de Rodgers *et al* coincidió con los criterios de inclusión exigidos en esta revisión.

El punto final más estudiado en la revisión de Avni *et al* es la reducción de la mortalidad con la implementación de profilaxis, y no la disminución del riesgo de infección de la herida por quemadura. Otra de sus debilidades radica en que algunos de los trabajos incluidos son de años en los que aún no se habían producido avances en el manejo de estos pacientes. Además, no se explica la modalidad de la randomización, y el tipo de antibióticos empleados es diverso, como también lo es su vía de administración y el porcentaje de superficie quemada.

Otro dilema que se plantea en la práctica clínica consiste en saber si la eficacia de los antibióticos profilácticos está relacionada con los niveles plasmáticos alcanzados en ellos y con su adecuación para prevenir bacteriemias secundarias. Dalley *et al*<sup>18</sup> estudió las concentraciones plasmáticas de cefalotina y piperacilina-tazobactam durante la escarectomía para evaluar si eran acordes a los niveles necesarios en el procedimiento. Observaron que la concentración plasmática de dichos antibióticos, tras una única dosis pre-quirúrgica, se encontraba por debajo de la concentración inhibitoria mínima (CIM) bacteriana. Idealmente, los antibióticos utilizados deben encontrarse por encima de la CIM del microorganismo a tratar en una concentración del 40-60% en el intervalo inter-dosis; y en el caso de los pacientes inmunosuprimidos, el nivel debería ser superior al 100% para lograr eficacia. Por lo tanto, en cirugías prolongadas se recomienda repetir la dosis del antibiótico para alcanzar la máxima efectividad.

El uso de antibióticos sistémicos puede ocasionar, además, diarrea por modificaciones en el crecimiento bacteriano, producción de toxinas y aumento de la resistencia de bacterias endógenas y ambientales, lo que complica aún más el manejo de estos pacientes críticos.<sup>2,19</sup>

## CONCLUSIONES

De acuerdo con la revisión realizada, la evidencia disponible es insuficiente para establecer una recomendación con respecto al uso profiláctico de antibióticos sistémicos en pacientes pediátricos quemados. En la actualidad, no existe un sustento científico sólido que avale su indicación en la práctica asistencial.

Para resolver el dilema, se requieren más estudios prospectivos, randomizados y controlados con un número adecuado de pacientes. Su realización permitirá determinar con razonable certeza la efectividad de la profilaxis antibiótica para prevenir las infecciones en los niños quemados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asociación Argentina de Quemaduras. [Disponible en: [www.aaq.org.ar](http://www.aaq.org.ar)]. [Último acceso: 2 agosto 2011].
- Rodgers G, Mortensen J, Fisher M. Predictors of infectious complications after burn injuries in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2000; 19:990-5.
- Appelgren P, Bjornhagen V, Bargderyd K, et al A prospective study of infections in burn patients. *Burns*, 2002; 28:39-46.
- Church D, Sameer E, Owen R, et al Burn Wound Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 2006; 19:403-43.
- Heideman M, Bengtsson A. The immunologic response to thermal injury. *World J Surg*, 1992; 16:53-6.
- Sheridan RL. Sepsis in pediatric burn patients. *Pediatr Crit Care Med*, 2005; 3:112-9.
- Ramos G, Resta M, Machare Delgado E, et al Systemic perioperative antibiotic prophylaxis may improve skin autograft survival in patients with acute burns. *J Burn Care Res*, 2008; 29:917-23.
- Rodgers GL, Fisher MC, Lo A, Cresswell A, Long SS. Study of antibiotic prophylaxis during burn wound debridement in children. *J Burn Care Rehabil*, 1997; 18:342-6.
- Ugburo AO, Atoyebi OA, Oyenyin JO, Sowemimo GO. An evaluation of the role of systemic antibiotic prophylaxis in the control of burn wound infection at the Lagos University Teaching Hospital. *Burns*, 2004; 30:43-8.
- Donati L, Periti P, Andreassi A. Increased burn patient survival with once-a-day

high dose teicoplanin and netilmicin. An Italian multicenter study. *J Chemoter*, 1998; 10:47-57.

11 Mozingo D. Incidence of bacteremia after burn wound manipulation in the early postburn period. *J Trauma*, 1997; 42:1006-10.

12 Ergün O, Celik A, Ergun G, Ozok G. Prophylactic antibiotic use in pediatric burn units. *Eur J Pediatr Surg*, 2004; 14:422-6.

13 Alexander JW, MacMillan BG, Law EJ, Krummel R. Prophylactic antibiotics as an adjunct for skin grafting in clean reconstructive surgery following burn injury. *J Trauma*, 1982; 22:687-90.

14 Steer JA, Papini RP, Wilson AP, et al Randomized placebo-controlled trial of teicoplanin in the antibiotic prophylaxis of infection following manipulation of burn wounds. *Br J Surg*, 1997; 84:848-53.

15 Avni T, Levcovich A, Ad-El D, et al Prophylactic antibiotics for burn patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2010; 340:c241-50.

16 Barret JP, Jeschke MG, Hemdon D. Selective decontamination of the digestive tract in severely burned pediatric patients. *Burns*, 2001; 27:439-45.

17 Desai MH, Rutan RL, Heggors JP, et al The role of gentamicin iontophoresis in the treatment of burned ears. *Burn Care Rehabil*, 1991; 12:521-4.

18 Dalley A. Inadequate antimicrobial prophylaxis during surgery: a study of B-lactam levels during burn debridement. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2007; 60:166-9.

19 Murphy K, Lee J, Herndon D. Current pharmacotherapy for the treatment of severe burns. *Expert Opin Pharm*, 2003; 4:369-84.