



COMENTARIO DE ARTÍCULO

Las respuestas que necesitas para guiar la desescalada antibiótica en el paciente crítico adulto.

Artículo Original: Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar J-R, Paiva J-A, Timsit J-F, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med.* 2020; 46(2):245–65 ([HTML](#))

Cifuentes García B, Fernández Ruipérez L, de Capadocia Rosell J, Jiménez Vizúete JM.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Resumen

A pesar de que la desescalada antibiótica es reconocida como un aspecto importante en los programas de administración de antimicrobianos hay escasa evidencia de cómo debe realizarse en las Unidades de Cuidados Críticos. La presente guía, realizada por expertos, pretende dar respuestas prácticas acerca de la misma.

Introducción



A pesar de que la desescalada antibiótica es reconocida como un aspecto importante en los programas de administración de antimicrobianos hay escasa evidencia de cómo debe realizarse en las Unidades de Cuidados Críticos. La presente guía, realizada por expertos, pretende dar respuestas prácticas acerca de la misma.

Las guías internacionales recomiendan el uso de antibioterapia empírica de amplio espectro en pacientes con infecciones graves (1), sin embargo, su

uso es una de las principales causas del desarrollo de resistencias bacterianas.

La desescalada antibiótica (DEA) es una estrategia de administración antibiótica para prevenir la aparición de resistencias bacterianas disminuyendo la exposición a los antibióticos de amplio espectro.

A pesar de que la DEA es reconocida como un aspecto importante en los programas de administración de antimicrobianos, no existe una definición clara y hay poca evidencia de cómo debe realizarse en las unidades de cuidados intensivos (UCI). Por ello, el objetivo de este trabajo es dar respuesta a cuestiones prácticas acerca de la misma en el paciente crítico adulto.

Resumen de la guía

La Infection Section of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) y la European Society of Clinical Microbiology and Infectious

Diseases (ESCMID) Study Group for Infectious in Critically Ill Patients (ESCGCIP) reunió a un grupo de expertos para la realización de la guía. Éstos se apoyaron en la revisión sistemática que había sido recientemente publicada (2), actualizando la misma con las publicaciones posteriores a ella.

Se establecieron 13 cuestiones con el fin de definir la DEA, valorar sus efectos en la población de UCI y proporcionar recomendaciones para la práctica clínica. Debido a la controversia en las respuestas de los expertos, se empleó el método Delphi para alcanzar el consenso, estableciendo un umbral mínimo del 70% de respuestas similares para lograr acuerdo.

Cuestión 1: definición de la DEA en paciente crítico adulto en tratamiento con antibioterapia empírica.

La definición propuesta por este trabajo es (calidad de evidencia baja):

1. Sustitución de antibióticos de amplio espectro por otros de menor espectro o menos impacto ecológico.
2. Interrupción de uno de los componentes de una antibioterapia combinada, en relación a dos posibles situaciones:
 1. Que se administre dentro de un régimen de doble terapia para un determinado patógeno
 2. Que se administre de forma empírica para cubrir patógenos que posteriormente no se aíslan en los cultivos.
3. La discontinuación precoz de toda la antibioterapia si la infección está descartada no es considerada desescalada antibiótica.

Este grupo aconseja interrumpir la antibioterapia tan pronto como ésta no se requiera. Si ésta precisa ser continuada y hay una opción de menor espectro disponible la desescalada antibiótica debe ser considerada.

Cuestión 2: ¿recomienda en panel de expertos una escala numérica para medir el impacto ecológico de un régimen antimicrobiano empírico y utilizarla a su vez para guiar la DEA?

Se han desarrollado diversas escalas, pero son diferentes entre ellas. Esta guía sugiere (recomendación moderada y calidad de evidencia baja) que las instituciones desarrollen escalas multidimensionales de puntuación para ser aplicadas a un entorno determinado, que incluyan, por un lado, la actividad antimicrobiana y el espectro de cada antibiótico, y por otro lado, el riesgo de selección bacteriana dentro de la microbiota y el impacto del antibiótico en la población.

Cuestión 3: en el paciente crítico, ¿cuáles son los efectos de la desescalada antibiótica frente a no realizarla en términos de mortalidad y duración de estancia?

La DEA es probablemente segura (calidad de evidencia moderada).

Cuestión 4: en el paciente crítico, ¿cuáles son los efectos de la desescalada antibiótica frente a no realizarla en la duración total de la terapia antimicrobiana?

La DEA puede prolongar la duración total de la terapia antimicrobiana (calidad de evidencia baja).

Cuestión 5: en el paciente crítico, ¿cuáles son los efectos de la DEA frente a no realizarla en el desarrollo de resistencias a antibióticos?

En esta cuestión no se pudo llegar a acuerdo.

Cuestión 6: en el paciente crítico, ¿cuándo se debe realizar la DEA del régimen empírico inicial?

Este grupo defiende realizar la DEA en las primeras 24 horas de la disponibilidad de los cultivos definitivos y su antibiograma (fuerte recomendación, calidad de la evidencia baja)

Cuestión 7: en el paciente crítico, ¿hay evidencia a favor o en contra de realizar DEA diferentes para determinados patógenos?

Las recomendaciones a favor o en contra son similares para todos los patógenos excepto para los difíciles de tratar en pacientes con alto riesgo de muerte (moderada recomendación, calidad de evidencia baja).

Cuestión 8: en los pacientes críticos que reciben antifúngicos por candidiasis invasiva, ¿aboga el panel de expertos la desescalada de los agentes antifúngicos?

La desescalada antifúngica parece una estrategia segura con resultados clínicos similares a la continuación del tratamiento inicial, pero con la ventaja de reducir la exposición a equinocandinas. La exposición a estos agentes es el principal factor de riesgo para la adquisición de *C. glabrata* resistente a equinocandinas y mutaciones en los genes FKS.

Por lo tanto, el panel de expertos apoya la DEA antifúngica (sustitución de equinocandina por un azol) en los pacientes estables clínicamente, con aislamientos sensibles a azoles y cultivos de sangre repetidamente negativos (fuerte recomendación, calidad de la evidencia baja).

Cuestión 9: en los pacientes críticos que reciben antimicrobianos por una infección con cultivo negativo, ¿recomienda el panel la DEA?

El grupo de expertos propone plantear un diagnóstico alternativo a la infección y considerar interrumpir todo o parte del régimen antibiótico (moderada recomendación, calidad de evidencia baja).

Cuestión 10: en el paciente crítico neutropénico, ¿está indicada la DEA?

A pesar de que la evidencia disponible deriva de un escaso número de pacientes y procedentes de estudios observacionales, todos ellos coinciden que la desescalada antibiótica es una estrategia segura en el paciente neutropénico (débil recomendación, calidad de evidencia baja).

Cuestión 11: ¿hay recomendaciones a favor o en contra de la DEA diferentes en función de la fuente de infección?

Esta guía sugiere que la DEA puede ser aplicada a todas las fuentes de infección (débil recomendación, baja evidencia).

Sin embargo, se debe tener en cuenta que los pacientes con infecciones intra-abdominales hay un riesgo potencial de no identificar a los patógenos anaerobios, debido a la baja rentabilidad de sus cultivos. Por lo que se aconseja continuar con cobertura anaerobicida en los pacientes en los que se realice la DEA.

Cuestión 12: en el paciente crítico, ¿defiende el panel el uso de biomarcadores cuando se considera la desescalada antimicrobiana?

No se han realizado estudios sobre el uso de biomarcadores en la DEA, por lo

que esta guía no ha realizado ninguna indicación al respecto.

Cuestión 13: en los pacientes críticos en los que se realiza la desescalada antibiótica, ¿mejora los resultados la monitorización terapéutica de los fármacos en comparación con no realizarla?

No se han encontrado estudios acerca de la monitorización terapéutica cuando se realiza DEA. Sin embargo, este grupo propone que se lleve a cabo una monitorización terapéutica de los antibióticos en el paciente crítico siempre que sea posible.

Comentario

La falta de publicaciones de alta calidad ha impedido el desarrollo de guías basadas en la evidencia para llevar a cabo la DEA en el paciente crítico adulto. Empezando por su definición, los diferentes estudios no la han establecido de forma uniforme, lo cual dificulta la comparación de sus resultados. Varios autores han considerado la interrupción precoz de antibioterapia como DEA, pero para evitar confusión, ésta no ha sido incluida en el presente trabajo.

A pesar de que la DEA es una estrategia de administración antibiótica con la finalidad de prevenir el desarrollo de resistencias a los antibióticos al disminuir la presión selectiva sobre la flora del paciente, ninguno de los estudios que han investigado la relación entre la DEA y la disminución en la adquisición de gérmenes multirresistentes en el paciente crítico han conseguido demostrar esta asociación (3)(4)(5).

Respecto a los efectos de la DEA en el paciente crítico adulto, la evidencia disponible deriva de un único ensayo clínico aleatorizado (6) y varios

estudios observacionales. En relación al ensayo clínico, es el primer estudio en asignar de forma aleatoria la DEA versus continuación de la terapia empírica inicial. Concluyó que la DEA era inferior en términos de duración de estancia en UCI, además se asocia a un mayor número de sobreinfecciones, pero sin diferencias en cuanto a la mortalidad. En los estudios observacionales (2)(7) los resultados son diversos, existiendo además el sesgo de indicación. Éste se debe a que la DEA suele realizarse en los pacientes que presentan mejoría de su enfermedad o factores de buen pronóstico.

Otro punto del que trata el artículo es la posible prolongación de la duración del tratamiento antibiótico cuando se realiza la DEA. En el estudio clínico aleatorizado previamente mencionado (6) no hubo diferencias en la duración de la terapia antibiótica para el episodio inicial, sin embargo, los pacientes en los que se realizó DEA presentaron un mayor número total de días con antibioterapia. Una posible explicación es el aumento de sobreinfecciones en el grupo de pacientes con DEA.

Un aspecto interesante de este trabajo es la aportación de respuestas para la práctica clínica diaria en un área de gran controversia de la que no disponemos de guías de alta calidad.

Son necesarias investigaciones futuras para orientar la DEA. Un grupo español está llevando a cabo un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto en fase III con el objetivo de demostrar la no inferioridad de la DEA desde un betalactámico con actividad antipseudomona a uno de menor espectro para el tratamiento de bacteriemias por enterobacterias (8).

Por último, a pesar de que la presente publicación se centre en la DEA no podemos olvidar que más que una

decisión aislada es una parte dentro de un conjunto de medidas para una correcta administración antibiótica (9).

En conclusión, nos encontramos ante una guía que ha sido realizada por expertos junto con la última evidencia disponible, que nos puede resultar de gran utilidad para responder a preguntas de la práctica clínica diaria, sin embargo, no podemos perder de vista que la evidencia sobre la que se sostiene es baja.

Bibliografía

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017 Mar;43(3):304–77. ([PubMed](#))
2. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, Schouten J, Roberts JA, Lipman J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis.* 2016 Apr 15;62(8):1009–17. ([PubMed](#))
3. On behalf of the OUTCOMEREA Study Group, Weiss E, Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, Ruckly S, Essaiéd W, et al. De-escalation of pivotal beta-lactam in ventilator-associated pneumonia does not impact outcome and marginally affects MDR acquisition. *Intensive Care Med.* 2016 Dec;42(12):2098–100. ([PubMed](#))
4. De Bus L, Denys W, Cateeuw J, Gadeyne B, Vermeulen K, Boelens J, et al. Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med.* 2016 Jun;42(6):1029–39. ([PubMed](#))
5. Gonzalez L, Cravoisy A, Barraud D, Conrad M, Nace L, Lemarié J, et al. Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 2013 Jul 12;17(4):R140. ([PubMed](#))
6. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant J-Y, Albanèse J, Jaber S, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med.* 2014 Oct 1;40(10):1399–408. ([PubMed](#))
7. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2016 Dec;22(12):960–7. ([PubMed](#))
8. López-Cortés LE, Rosso-Fernández C, Núñez-Núñez M, Lavín-Alconero L, Bravo-Ferrer J, Barriga Á, et al. Targeted simplification versus antipseudomonal broad-spectrum beta-lactams in patients with bloodstream infections due to Enterobacteriaceae (SIMPLIFY): a study protocol for a multicentre, open-label, phase III randomised, controlled, non-inferiority clinical trial. *BMJ Open.* 2017 Jun;7(6):e015439. ([PubMed](#))
9. Timsit J-F, Lipman J, Bassetti M. Antimicrobial de-escalation is part of appropriate antibiotic usage in ICU. *Intensive Care Med.* 2020 May 1;46(5):1039–42. ([Springer](#))

Correspondencia al autor

Belén Cifuentes García

belenilla9@gmail.com

Médico Interno Residente. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Laura Fernández Ruipérez

laurafruipez@gmail.com

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

Aceptado para el blog en octubre de 2020