



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Estrategias para el uso de antibióticos en pacientes críticos

Strategies for the use of antimicrobials in seriously ill patients

José Miguel Arancibia^{ab}✉

^a Infectología Adultos, Unidad de Pacientes Críticos, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile.

^b Prof. Adjunto, Departamento de Medicina Interna Occidente, Facultad de Medicina Universidad de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 18 01 2019.

Aceptado: 08 03 2019.

Palabras clave:

Programa de optimización de antimicrobianos, antimicrobianos, unidad de cuidados intensivos, resistencia antibiótica.

Key words:

Antimicrobial stewardship, anti-infective agents, critical care; antibiotic resistance.

RESUMEN

El uso de antimicrobianos es muy frecuente en las unidades de cuidados intensivos (UCI) donde, a menudo, su indicación es innecesaria, inapropiada o subóptima, contribuyendo a la selección y diseminación de cepas bacterianas resistentes. Esto ha hecho necesario el desarrollo de diversas estrategias para reducir su consumo, como son el de-escalar la terapia y reducir la duración de los esquemas antibióticos. La adscripción a estos planteamientos disminuye el uso de antimicrobianos de amplio espectro y acorta su uso con similar eficacia. El uso de guías clínicas, esquemas de administración y dosificación adecuados para garantizar la obtención de los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos y el apropiado control del foco infeccioso, debiesen implicar resultados óptimos preservando altos rangos de seguridad, con el menor costo en términos de presión selectiva de los antimicrobianos.

El objetivo de esta revisión narrativa es definir estos conceptos y resumir la evidencia disponible que apoya su uso en las UCIs.

ABSTRACT

The use of antimicrobials is very common in intensive care units (ICU), a setting where their indication is often unnecessary, inappropriate or suboptimal, contributing to the selection and dissemination of resistant bacterial strains. This has led to designed different strategies focused to avoid the overuse such as de-escalation and shortened treatment duration. Adherence to these approaches decreases the use of broad-spectrum antimicrobials and shortens their use with similar effectiveness. The use of clinical guidelines, adequate dosing and administration regimens to ensure the attainment of pharmacokinetics/ pharmacodynamics targets and the appropriate source control, should cause optimal results while preserving high safety ranges, with the lowest cost in terms of antibiotic-related selection pressure.

The objective of this narrative review is to define these strategies and summarize the available evidence that supports their use in ICUs.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: josemiguel.arancibia@redsalud.gov.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.03.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

DEFINIENDO EL PROBLEMA EN LA ACTUALIDAD

El uso de antibióticos es muy frecuente en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Como ejemplo de ello, el estudio EPIC II¹, publicado el año 2009 evaluó prevalencia puntual de infecciones en cuidados críticos en 14414 pacientes, observó que un 51% de ellos fue considerado como infectado y un 70% estaba recibiendo tratamiento antibiótico. Los pacientes que cursaron con infección demostrada presentaron el doble de mortalidad.

Diversos estudios señalan que entre un 30 a 60% de los antimicrobianos utilizados en las UCIs son innecesarios, inapropiados o subóptimos²⁻⁴. Esto ha contribuido, en forma importante, al aumento de la resistencia a antibióticos; estudios de corte epidemiológico, han objetivado que el desarrollo y diseminación de cepas bacterianas multiresistentes impacta más allá de los límites de las unidades de pacientes críticos, alcanzando a todos los servicios hospitalarios⁵⁻⁷. La resistencia antimicrobiana se ha constituido en uno de los principales determinantes pronósticos entre pacientes portadores de infecciones severas, en concomitancia con factores de virulencia de los agentes involucrados y las situaciones de comorbilidad del hospedero⁸. Un reporte reciente estima que la mortalidad relacionada a la resistencia antibiótica, para el año 2050, ascenderá a 10 millones de personas, si no se toman medidas globales que confronten este problema⁹.

Se han descrito una serie de factores que llevan al médico de UCI a tener un bajo umbral para iniciar terapia antibiótica, entre éstos la severidad de la enfermedad, la disfunción orgánica y el estado de inmunoparálisis¹. Además, están usualmente alteradas las barreras anatómicas debido a procedimientos diagnósticos y terapéuticos, sumado a la inserción de dispositivos como catéteres y drenajes que muchas veces son fuente de infecciones graves. Es frecuente también que el médico frente a la incertidumbre diagnóstica de un cuadro séptico -dada la limitada utilidad del examen clínico y de los exámenes complementarios-, inicie una terapia antibiótica empírica con miras a obtener mejores resultados¹⁰. Todos estos son elementos que impulsan abuso en la prescripción, tanto en frecuencia como en espectro, sin embargo, así como la guía de la *Surviving Sepsis Campaign* promueve el uso precoz de antibióticos, también recomienda la evaluación diaria de la terapia con miras a de-escalar y promueve el uso de biomarcadores que faciliten el acortamiento de la duración de los tratamientos¹⁰.

Por todo lo anterior, ha sido necesario el desarrollo de diversas estrategias para optimizar el uso de antibióticos y con ello mejorar los resultados clínicos, disminuir la presión selectiva sobre cepas de bacterias, reducir los efectos adversos y controlar los costos¹¹.

Estrategia 1: Adecuada elección de Tratamiento Empírico

La elección inicial de antimicrobianos en el contexto de una UCI, habitualmente, implica una decisión que muchas veces ocurre sin toda la información requerida. La aproximación a esta problemática obliga a que el intensivista considere elementos como la epidemiología local, el foco infeccioso sospechado y los agentes más frecuentemente involucrados en él.

Accesoriamente, los factores del hospedero resultan fundamentales en este proceso. Elementos como comorbilidades y condiciones que involucren riesgo de portación de organismos multiresistentes (uso previo de antimicrobianos, hospitalización o procedimientos invasivos recientes, usuario de dispositivos, residente de unidades de larga estancia, entre otros.), deben ser explorados y considerados al momento de definir la terapia. De igual manera, la elección del fármaco implica conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, que permitan asegurar su concentración óptima en el sitio de infección.

Recomendar esquemas específicos no resulta posible, dado que, la variabilidad de los factores mencionados resulta en que cada institución de salud deba elaborar políticas y guías clínicas que incluyan propuestas sobre terapias empíricas según su realidad local.

Estrategia 2: Control de foco

Existen ciertos cuadros clínicos donde identificar y controlar el foco infeccioso, de manera oportuna, es tanto o más importante que iniciar rápidamente la terapia o establecer el espectro y dosis de antimicrobianos¹². Desbridar, drenar, remover un cuerpo extraño, permitirá restablecer la fisiología normal y lograrlo en forma precoz tendrá implicancias en términos pronósticos^{13,14}. Además, muchas veces, permitirá la obtención oportuna y representativa de muestras microbiológicas. Con ello se facilitará el desarrollo de las estrategias tendientes a mejorar el uso de los antibióticos en UCI, como son el de-escalar y el utilizar esquemas acortados de terapia.

Estrategia 3: De-escalamiento

¿Qué entendemos por de-escalar?

Consensuar el concepto de de-escalamiento resulta complejo. Una revisión sistemática que incluyó 14 estudios (2 estudios aleatorizados y 12 estudios de cohorte) evidenció que no existe una definición uniforme para este término. En estas publicaciones, el de-escalamiento se asoció con: reducción del uso de antimicrobianos de amplio espectro, disminución del número de antibacterianos y menor duración de la terapia^{15,16}. Leone et al.¹⁷ utilizaron el concepto de "antibiótico principal" para referirse, generalmente, a un β -lactámico de espectro extendido que, en concomitancia con otro fármaco destinado al tratamiento del *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) y un "antimicrobiano acompañante" (aminoglucósidos, fluoroquinolona o macrólido), definiría una aproximación anti-

microbiana empírica inicial. Los autores describieron “de-escalar” como reemplazar el antimicrobiano principal por uno de menor espectro, suspendiendo los antibióticos acompañantes y la terapia anti SAMR de no ser éstas necesarias.

Un aspecto adicional y relevante en términos del proceso de de-escalamiento es comprender qué significa amplio espectro o espectro reducido. Un grupo francés exploró esta temática, intentando llegar a un consenso y elaboró una clasificación de los betalactámicos de acuerdo con su espectro e impacto ecológico (Tabla 1). A través de una encuesta a 28 médicos considerados expertos (intensivistas, microbiólogos e infectólogos), utilizando metodología Delphi, construyeron una clasificación de seis categorías que puede resultar de utilidad para comprender el concepto de reducción de espectro y estandarizar nuevos estudios¹⁸.

De esta forma, se entiende de-escalamiento como el proceso que permite, tan pronto como la información microbiológica esté disponible, ajustar el espectro y el número de antimicrobianos al mínimo indispensable para lograr el adecuado control microbiológico del cuadro infeccioso.

¿Es frecuente de-escalar?

Aunque de-escalar es imperativo en el buen manejo de antibióticos, particularmente entre pacientes graves, la frecuencia con que esto ocurre es inferior a lo esperado. Un estudio que evaluó el impacto del de-escalamiento de la terapia empírica, en este caso suspender antibacterianos acompañantes y/o reducir el espectro, estableció que, tras el análisis de 628 pacientes con

sepsis o *shock* séptico, este proceso se llevó a efecto sólo en 219 (35%) de ellos, pese a que la información microbiológica disponible permitía hacerlo en el 76% de los casos¹⁹.

Los factores asociados con una actitud clínica tendiente al de-escalamiento son: disponer de información microbiológica consistente (hemocultivos positivos, muestras invasivas del tracto respiratorio u otros), terapia antibiótica empírica inicial apropiada¹⁹⁻²¹, uso de antimicrobianos empíricos de amplio espectro, uso de antibióticos según guías clínicas en pacientes neutropénicos, terapia empírica con múltiples antimicrobianos combinados^{21,22}, bajas puntuaciones o variaciones favorables en scores de severidad de la enfermedad (al inicio de terapia, al de-escalar y al quinto día de tratamiento) y resolución clínica en el momento de la toma de la decisión^{19,21}. Por el contrario, infecciones por agentes multi-resistentes, procesos polimicrobianos, múltiples infecciones concomitantes e infecciones graves sin agente identificado (por ejemplo, infecciones intra-abdominales) se asociaron a mayor probabilidad de no de-escalar o de, incluso, ampliar el espectro^{19,23,24} (Tabla 2).

¿Cómo impacta el de-escalamiento en los resultados clínicos?

Tabah et al. en su revisión sistemática comparó la mortalidad para grupos con de-escalamiento versus aquellos con terapia antimicrobiana sin modificaciones. En 1688 pacientes, objetivó que el proceso de de-escalamiento se constituyó en un factor protector (RR 0.68; IC95% 0.52-0.88). Sin embargo, dada la variabilidad de su definición en los distintos estudios y a que los factores asociados con tendencia a de-escalar son marcadores de

Tabla 1. Clasificación de los betalactámicos de acuerdo con su espectro e impacto ecológico

Categoría	Molécula	Proporción acuerdo (%) [*]
1	Amoxicilina	100
2	Amoxicilina/clavulámico	88
3	Cefalosporinas 3ª generación	81
4	Piperacilina/tazobactam, cefalosporinas 4ª generación, cefalosporinas antipseudomónicas	71
5	Ertapenem	81
6	Imipenem Meropenem	85

^{*} Indica la proporción de los miembros del Panel de Expertos que estuvieron de acuerdo con las moléculas incluidas en cada categoría de la clasificación. Modificado de Weiss 2015¹⁸.

Tabla 2. Factores asociados a de-escalar terapia antibiótica

Que facilitan

- Terapia empírica inicial apropiada
- Terapia empírica de amplio espectro
- Respetar guías clínicas
- Tratamiento inicial con múltiples antibióticos “acompañantes”
- Disponibilidad de cultivos positivos
- Baja severidad de la enfermedad al:
 - Basal
 - Momento de de-escalar
 - Día 5 de terapia

Que dificultan

- Aislar microorganismo multi-resistente
- Infecciones polimicrobianas
- Infección intra-abdominal

mejoría clínica y/o de menor riesgo de fracaso del tratamiento, esto no debe interpretarse como una asociación causal entre el de-escalar y reducción de mortalidad. De todas maneras, permite afirmar que su aplicación no es dañina, ya que, al analizar por separado los trabajos, ninguna publicación reportó menor sobrevida entre los pacientes sometidos a de-escalamiento¹⁵.

Otro estudio multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad, abierto que incluyó 9 UCIs y 116 pacientes con sepsis severa y terapia apropiada inicial, quienes fueron distribuidos aleatoriamente a continuar con la terapia antimicrobiana propuesta o a de-escalar y cuyo *endpoint* primario fue la estadía en UCI, mostró que entre aquellos individuos sometidos a de-escalamiento, se registró mayor duración tanto de la terapia antibiótica (14.1 vs. 9.9 días) como de su permanencia en UCI (3.4 días, IC95% 1.7 - 8.5). De igual manera, habría un incremento en la tasa de sobreinfecciones para este grupo (27% vs 11%, p=0.03). No se observó diferencia en cuanto a deterioro clínico ni en mortalidad a 90 días¹⁷.

En este escenario, la apreciación racional de los efectos beneficiosos del proceso de de-escalamiento no son respaldados, por ahora, con estudios con buen nivel de evidencia. Sin perjuicio de lo anterior, no existen fundamentos categóricos que obliguen a mantener terapias prolongadas y de amplio espectro por cuanto el de-escalamiento no resultaría una estrategia deletérea en relación con el pronóstico de los pacientes en que se aplica.

¿Cómo impacta el de-escalamiento en resistencia antibiótica?

Pocas son las publicaciones que han estudiado el impacto de la reducción del espectro antimicrobiano en la resistencia antibiótica. Uno de los estudios en los que se evaluó este tema, evidenció que la aparición de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro expandido (BLEE) era menos frecuente en el grupo en el que se de-escaló (1.16% versus 8.7%)²⁵. Otros autores no lograron demostrar que el uso de esta estrategia se asocie a un número menor de aislamientos microbiológicos de agentes multi-resistentes (SAMR, Enterobacterias BLEE y *S. maltophilia*)²⁶. Al concentrar nuestra mirada en UCI, uno de los trabajos que exploró este tema, tampoco relacionó el de-escalamiento con selección de multi-resistencia para el período de observación²⁷.

De esta manera, es claro que estimar el impacto de estas medidas, particularmente a nivel individual o en espacios de tiempo abreviados, resulta especialmente difícil o al menos improbable; para lograrlo será necesario extender el seguimiento de manera de hacer evidentes los cambios de la ecología local situación que, hoy en día, no muestra iniciativas sistemáticas de estudio.

¿Cómo impacta el de-escalamiento en costos?

Otro de los elementos de alta relevancia en los cuidados intensivos son los costos que involucran las intervenciones. Al explorar

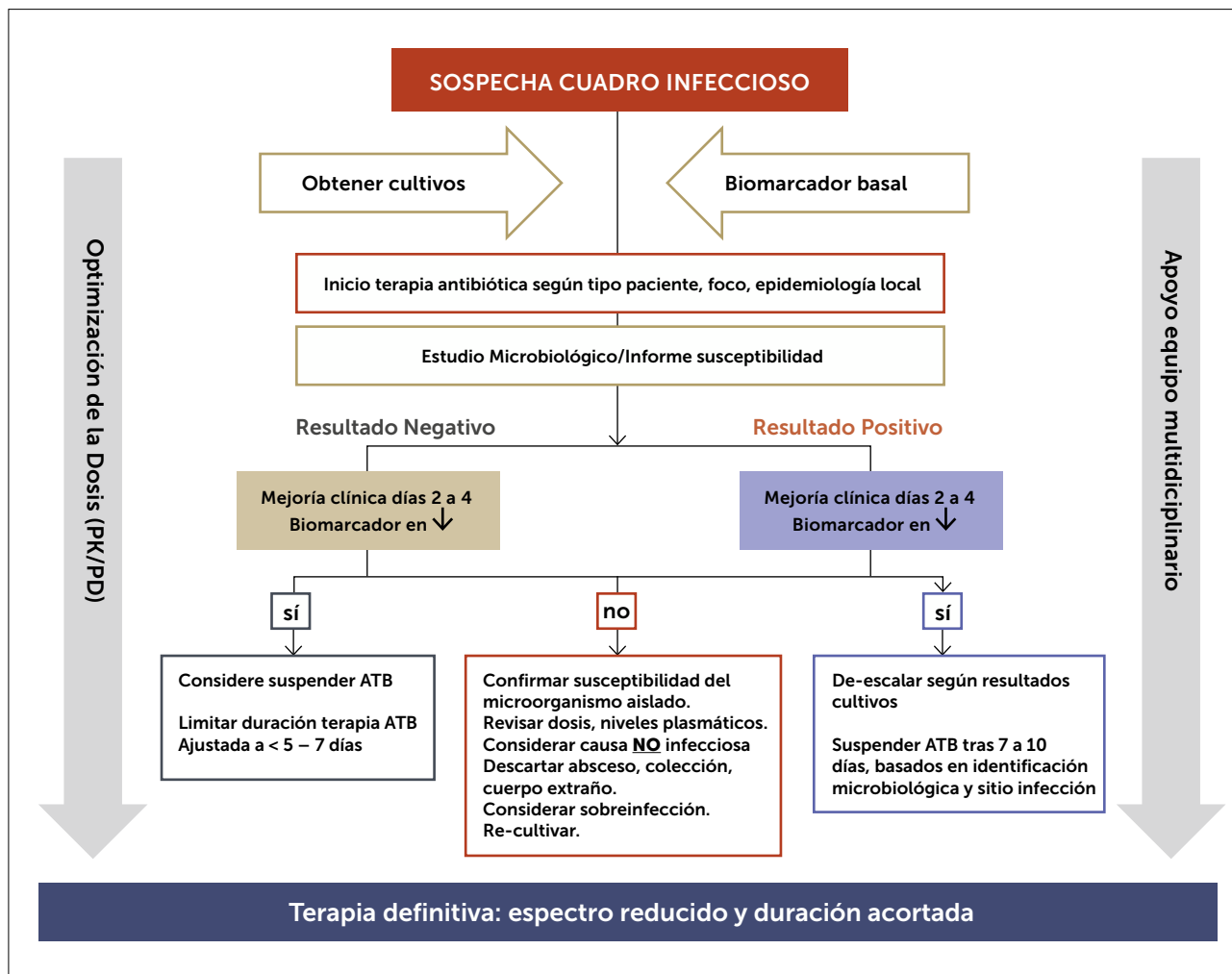
este punto, los reportes muestran un resultado favorable al seguir pacientes en los cuales se procedió a de-escalar en la terapia antibiótica. El menor gasto observado no parece estar relacionado con el menor precio de fármacos de espectro más reducido, más bien correspondería a una disminución general relacionada con los mismos factores ya propuestos en relación con disposición de los clínicos a de-escalar, esto es la menor severidad de la condición de base y la mejoría clínica. Accesorariamente, el registro de estadía entre quienes fueron de-escalados, mostró estancias más cortas tanto en UCI como a nivel hospitalario global, situación que reduce ostensiblemente costos sanitarios para la cohorte observada¹⁸.

Estrategia 4: Acortamiento e interrupción de la terapia antimicrobiana

Así, ya revisados los resultados del de-escalamiento, pareciera que más allá de la reducción en el espectro y la suspensión de antimicrobianos inadecuados y acompañantes, acortar las terapias y su interrupción oportuna impactaría, en mayor grado, en la reducción de la presión selectiva y el consiguiente daño ecológico, sin alterar los resultados clínicos esperados en el tratamiento de las infecciones, independiente de la condición de gravedad subyacente^{28,29}. Una forma de implementación de este proceso se puede observar en la figura 1.

Una aproximación actual al tratamiento de las infecciones establece la necesidad de considerar la utilización de esquemas acortados que incidan favorablemente sobre la presión selectiva y la multi-resistencia a antibióticos. La evidencia disponible permite afirmar que estos enfoques terapéuticos resultan igualmente efectivos que aquellos que implican mayor duración^{31,31}. Sin perjuicio de ello, en el enfrentamiento de pacientes críticos diseñar estudios que permitan dilucidar su utilidad, colisiona con una cultura que promueve esquemas extensos en cuanto a espectro y tiempo de uso. Para este grupo de pacientes, el seguimiento con biomarcadores, específicamente procalcitonina, ha permitido acortar significativamente la duración de la terapia antibiótica en UCI con reducción de la mortalidad³²⁻³⁶. Esto, más que demostrar la utilidad de los biomarcadores, ha puesto en evidencia que la menor duración posible de una terapia anti-infecciosa resulta segura incluso en pacientes severamente enfermos. El uso abreviado de antibióticos está refrendado para varias localizaciones (Tabla 3). En neumonía comunitaria, la recomendación es tratar por 5 a 7 días, ya que prolongar la duración de la terapia no mejora los resultados, esto incluye pacientes severamente enfermos, con excepción de inmunosuprimidos³⁷. Otra publicación, esta vez de un trabajo aleatorizado, de no inferioridad, no mostró diferencias en éxito clínico entre pacientes tratados por cinco días y buena evolución clínica y aquellos sometidos a duración de terapia definida por sus tratantes³⁸.

Figura 1. Algoritmo de decisión frente a paciente que requiere inicio de terapia antibiótica empírica



Adaptado de Kollef 2014⁵⁴.

Tabla 3. Infecciones para las cuales la terapia antibiótica acortada ha demostrado ser equivalente, en eficacia, a las terapias extendidas

Enfermedad infecciosa	Duración de la terapia (días)		Resultado clínico
	Acortada	Extendida	
Neumonía comunitaria ³⁸	3-5	7-10	Equivalente
NAVM ³⁹	7	14	Equivalente
Pielonefritis ⁴²	5-7	10-14	Equivalente
Infección intra-abdominal ⁴¹	8	15	Equivalente
Bacteremia Gram (-) ^{43,44}	7	14	Equivalente
Infección piel/partes blandas ⁶	5-7	10	Equivalente
Osteomielitis ⁵²	42	84	Equivalente
Neutropenia febril ⁵³	Afebril x 72hrs	RAN > 500	Equivalente

Abreviaciones: NAVM neumonía asociada a ventilación mecánica, RAN recuento absoluto de neutrófilos
Adaptado de Spellberg 2017³⁰.

Del mismo modo, en neumonía asociada a ventilación mecánica, la recomendación actual de la guía IDSA es 7 días de tratamiento. Esto incluye infecciones por bacilos Gram negativos no fermentadores. Al comparar el uso de esquemas de 7 días vs 10 a 15 días no se observó mayor mortalidad, recurrencia o falla terapéutica³⁹.

En infección intra-abdominal, existen 2 trabajos aleatorizados que apoyan el uso de esquemas antibióticos acortados. El primero de ellos (STOP-IT trial), incluyó un número reducido de pacientes graves y comparó terapia antibiótica de 4 vs 8 días, sin observar diferencias ni en resultado clínico ni en recurrencia, todo ello en pacientes con adecuado control del foco⁴⁰. Al revisar estudios en pacientes gravemente enfermos, para la misma localización y con control de foco, el estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, DURAPOP no mostró beneficios en seguridad y eficacia entre quienes fueron sometidos a terapias de 15 vs 8 días⁴¹.

Para otras localizaciones, como por ejemplo pielonefritis aguda⁴², infecciones de piel y partes blandas³¹ e inclusive bacteremia no complicada por bacilos Gram negativos^{43,44}, la evidencia es similar. Sin embargo, aún existen ciertas patologías donde no es posible entregar recomendaciones basadas en la evidencia que impacten en la reducción de la duración del tratamiento antimicrobiano, así como también, existen condiciones cuyo foco infeccioso es difícil de tratar (meningitis, endocarditis, presencia de dispositivos y/o prótesis, colecciones inaccesibles a drenaje, osteomielitis, fascitis necrotizante, empiema, neumonía cavitada, bacteremia por *S. aureus*, entre otros) y que requieren uso de tratamientos antibióticos más extendidos (Tabla 4). En estos casos, la participación e interacción con el equipo de infectología será crucial en la definición terapias antibióticas acortadas y cuyos resultados sean los mejores posibles.

Con todo esto, es posible sugerir que la conducta esperable en el enfrentamiento de pacientes gravemente enfermos e infectados debe asegurar el balance entre una terapia efectiva y de corta duración, con las implicancias ya descritas en términos de presión selectiva y daño ecológico. Para ello, la utilización de protocolos

activos de suspensión de antimicrobianos, con o sin biomarcadores, ha demostrado ser eficaz en su instauración (Figura 2)⁴⁵.

Stewardship: integrando estrategias

Una solución propuesta por diversos autores a este ingente problema ha sido el desarrollo de lo que actualmente conocemos como *stewardship*, concepto que sin una traducción literal implica la responsabilidad de cuidar y organizar algo que no es propio⁴⁶. A mayor ahondamiento que permita facilitar su comprensión, la definición de *stewardship* de antibióticos corresponde a un conjunto de intervenciones que contemplan múltiples dimensiones, todas ellas consideradas como “buenas prácticas en el uso de antimicrobianos”. Esta aproximación contempla dimensiones que componen un Programa de Optimización de Antibióticos (PROA), denominación que recibe, en la práctica y en su fase operativa el *stewardship*. Ahora bien, los PROA se componen de cuatro ámbitos esenciales: ¿qué hacer?, ¿cómo hacerlo?, ¿por qué se hace? y ¿quién lo hace? A manera de ejemplo del ¿cómo hacerlo?, podemos mencionar estrategias de cómo los profesionales de la salud adoptan estas intervenciones: en forma persuasiva (educación, retroalimentación, uso de guías terapéuticas) o de manera restrictiva (prescripción con aprobación previa u órdenes de suspensión automáticas)⁴⁷. Otra de las características claves de los PROA es que corresponde a una aproximación multidisciplinaria, es este el caso la dimensión del ¿quién lo hace?, que involucra, particularmente en pacientes críticos, la comparecencia de distintos profesionales como los farmacéuticos clínicos, microbiólogos, infectólogos, epidemiólogos especialistas en control de infecciones e intensivistas⁴⁸. De igual manera, es relevante a los efectos del éxito de las medidas de ajuste de la terapia antibiótica, la identificación rápida del microorganismo causal, situación que se ha visto facilitada por la incorporación de nuevas opciones diagnósticas^{49,50}. En este punto es necesario recalcar que la comunicación eficiente entre el laboratorio de microbiología y el clínico es fundamental para mejorar los resultados clínicos.

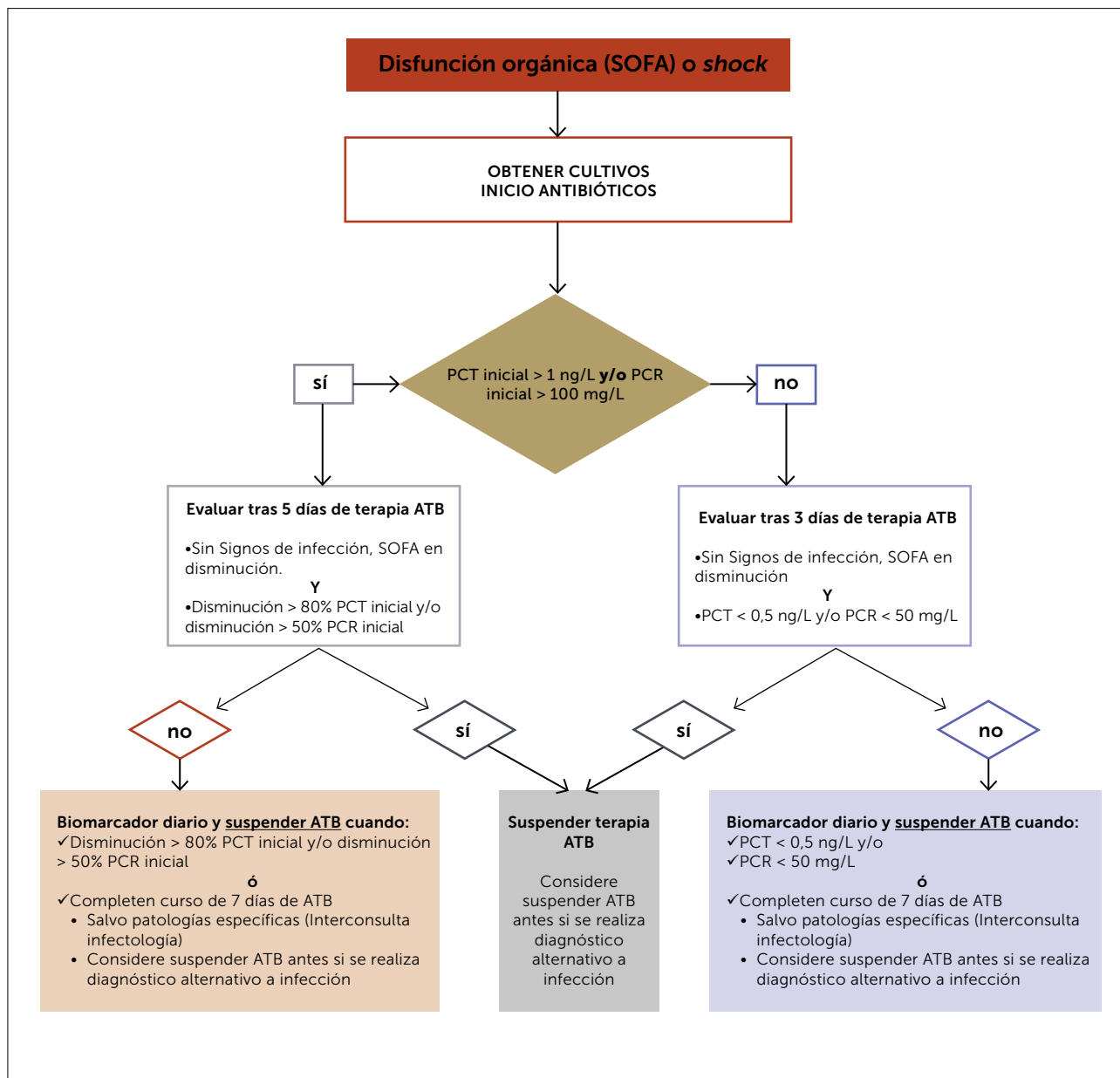
La implementación de un PROA en cuidados intensivos implica, además de lo expuesto, reconocer los cambios fisiopatológicos

Tabla 4. Factores que influyen en la duración de la terapia antibiótica en UCI

Terapia acortada (5-7d)	Considerar terapia extendida
Sin comorbilidad mayor	Inmunosupresión
Terapia inicial adecuada	Terapia inicial inadecuada
Patógeno bajo riesgo, CIM baja	Patógeno alto riesgo (<i>S. aureus</i> , cándida, BNF?, MDR?)
Relación PK/PD favorable	Mala llegada a tejido, foco endovascular
Control foco adecuado	Falla en control foco, cuerpo extraño
Ausencia material extraño	Respuesta clínica parcial o muy lenta
Mejoría clínica rápida	

Abreviaciones: CIM concentración inhibitoria mínima, BNF bacilo no fermentador, MDR multi-resistente.

FIGURA 2. PROTOCOLO ACTIVO DE SUSPENSIÓN DE ANTIMICROBIANOS BASADO EN BIOMARCADORES



Abreviaciones:
 SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; PCT: procalcitonina; PCR: proteína C reactiva; ATB: antibiótico.
 Adaptado de Oliveira 2013⁴⁵.

que ocurren en los pacientes críticos, haciendo de la participación de los intensivistas, una pieza fundamental en su diseño.

La incorporación de estos programas logra un uso adecuado de los antimicrobianos mediante la integración de las dimensiones descritas, que resulta en un uso apropiado en tiempo, espectro e indicación y adecuada en dosis, llegada al sitio de infección y menor duración posible de la terapia propuesta. En

este sentido se debe tener en cuenta también que los cambios fisiopatológicos en los pacientes graves obligan a considerar que las dosis habituales pueden resultar inapropiadas por exceso o déficit, situación que ha posicionado a conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) y al monitoreo de niveles plasmáticos de antimicrobianos como elementos claves a considerar en relación con la prescripción de estos medicamentos⁵¹.

CONCLUSIONES

Los antibióticos son de amplio uso en las unidades de cuidados intensivos y habitualmente su utilización estereotipada resulta en tratamientos innecesarios, inapropiados o subóptimos e implican emergencia de resistencia microbiana y daño ecológico. La individualización de la terapia es imprescindible, para ello aplicar el concepto de *stewardship*, mediante un programa de optimización de antibióticos (PROA), permite regular y favo-

recer la adecuada prescripción. El trabajo multidisciplinario, el acceso oportuno a información de buena calidad y una acabada evaluación clínica permiten, eficazmente, direccionar esquemas, ajustar dosis, de-escalar y evitar toxicidad; así como también, limitar la duración del tratamiento. Es la duración más breve posible de la terapia antibiótica la estrategia más eficiente en lograr resultados clínicamente óptimos, de plena seguridad para el paciente y con la menor presión selectiva.

Declaración Conflicto de Interés

Sin conflictos de interés que declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323.
- Luyt CE, Brechot N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care*. 2014;18(5):480.
- Bergmans DC, Bonten MJ, Gaillard CA, van Tiel FH, van der Geest S, de Leeuw PW, et al. Indications for antibiotic use in ICU patients: a one-year prospective surveillance. *J Antimicrob Chemother*. 1997 Apr;39(4):527-35.
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072-83.
- Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Mar;57(3):1488-95.
- Rice LB. The Maxwell Finland Lecture: For the Duration-- Rational Antibiotic Administration in an Era of Antimicrobial Resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 15;46(4):491-6.
- Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med*. 2001 Feb 20;134(4):298-314.
- Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med*. 2012 Dec 26;38(12):1930-45.
- O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2014.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018 Jun 19;44(6):925-8.
- Pollack LA, Srinivasan A. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs From the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59(suppl_3):S97-100.
- Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, Engel C, Schwarzkopf D, Marshall JC, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: A prospective observational multi-center study. *Crit Care*. 2014;18(2).
- Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic Shock Attributed to *Candida* Infection: Importance of Empiric Therapy and Source Control. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun 15;54(12):1739-46.
- Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock*. *Crit Care Med*. 2017 Jan;45(1):11-9.
- 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.
- Timsit J-F, Harbarth S, Carlet J. De-escalation as a potential way of reducing antibiotic use and antimicrobial resistance in ICU. *Intensive Care Med*. 2014 Oct 17;40(10):1580-2.
- 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 5;40(10):1399-408.
- Weiss E, Zahar JR, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):649.e1-649.e10.
- Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escosca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2014 Jan 12;40(1):32-40.
- Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Panopoulou M, Alepopoulou E, Kartali-Ktenidou S, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med*. 2007 Aug 22;33(9):1533-40.
- Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun J-P, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med*. 2014 Jan 14;40(1):41-9.
- Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14(6):R225.
- Paskovaty A, Pastores SM, Gedrimaite Z, Kostecky N, Riedel ER, Seo SK. Antimicrobial de-escalation in septic cancer patients: is it safe to back down? *Intensive Care Med*. 2015 Nov 22;41(11):2022-3.
- De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, Blot SI, Decruyenaere J, Vogelaers D. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: Fiction or reality? *J Crit Care*. 2010 Dec;25(4):641-6.
- Lee C-C, Lee N-Y, Chen P-L, Hong M-Y, Chan T-Y, Chi C-H, et al. Impact of antimicrobial strategies on clinical outcomes of adults with septic shock and community-onset Enterobacteriaceae bacteremia: de-escalation is beneficial. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2015 Jun 1;82(2):158-64.

26. Kim J, Chung J, Choi S-H, Jang H, Hong S-B, Lim C-M, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2012 Feb 15;16(1):R28.
27. De Bus L, Denys W, Catteeuw 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;42(6):1029-39.
28. Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, Aslanzadeh J, Nadeau M, Kuti JL. Early Antibiotic Discontinuation in Patients With Clinically Suspected Ventilator-Associated Pneumonia and Negative Quantitative Bronchoscopy Cultures*. *Crit Care Med*. 2013 Jul;41(7):1656-63.
29. Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic Utilization and Outcomes for Patients With Clinically Suspected Ventilator-Associated Pneumonia and Negative Quantitative BAL Culture Results. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2706-13.
30. Spellberg B. The New Antibiotic Mantra —“ Shorter Is Better .” 2017;2016-7.
31. Spellberg B. The Maturing Antibiotic Mantra: “Shorter Is Still Better.” *J Hosp Med*. 2018;13(5):361-2.
32. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jul;16(7):819-27.
33. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients. *Crit Care Med*. 2018 May;46(5):684-90.
34. Pepper D, Sun J, Rhee C, Welsh J, Powers JH, Danner RL, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Discontinuation and Mortality in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2019 Feb 14;
35. Huang H-B, Peng J-M, Weng L, Wang C-Y, Jiang W, Du B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec 22;7(1):114.
36. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan 1;18(1):95-107.
37. Wunderink RG, Waterer GW. Community-Acquired Pneumonia. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 2014 Feb 6;370(6):543-51.
38. Uranga A, Espana PP, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: A multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1257-65.
39. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-111.
40. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB, Rotstein OD, Duane TM, Evans HL, et al. Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):1996-2005.
41. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2018 Mar 26;44(3):300-10.
42. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Oct;68(10):2183-91.
43. Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(6):R267.
44. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al. Seven versus fourteen Days of Antibiotic Therapy for uncomplicated Gram-negative Bacteremia: a Non-inferiority Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2018 Dec 11.
45. Oliveira CF, Botoni Fa, Oliveira CRa, Silva CB, Pereira Ha, Serufo JC, et al. Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med*. 2013 Oct;41(10):2336-43.
46. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jan 1;30(1):22.e1-22.e23.
47. De Waele JJ, Schouten J, Dimopoulos G. Understanding antibiotic stewardship for the critically ill. *Intensive Care Med*. 2016 Dec 20;42(12):2063-5.
48. ASHP Statement on the Pharmacist’s Role in Antimicrobial Stewardship and Infection Prevention and Control. *Am J Heal Pharm*. 2010 Apr 1;67(7):575-7.
49. Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of Rapid Organism Identification via Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Combined With Antimicrobial Stewardship Team Intervention in Adult Patients With Bacteremia and Candidemia. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov 1;57(9):1237-45.
50. Buehler SS, Madison B, Snyder SR, Derzon JH, Cornish NE, Saubolle MA, et al. Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Jan 23;29(1):59-103.
51. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jun;14(6):498-509.
52. Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar 7;385(9971):875-82.
53. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Dec;4(12):e573-83.
54. Kollef MH. What can be expected from antimicrobial de-escalation in the critically ill? *Intensive Care Med*. 2014 Jan 19;40(1):92-5.