

Juan Pasquau¹
Mayra Matesanz²

La duración del tratamiento antibiótico

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

²Unidad de Hospitalización a Domicilio. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

RESUMEN

El manejo de las enfermedades infecciosas es siempre complejo, no sólo por su elevada incidencia y mortalidad, sino por la dificultad de diseñar tratamientos eficaces, que minimicen el desarrollo de las resistencias bacterianas en el escenario clínico. Una de las opciones más importantes es la reducción de la exposición al tratamiento antibiótico optimizando mediante la desescalada y el acortamiento de la duración del mismo.

PALABRAS CLAVE: optimización, desescalada, duración del tratamiento antibiótico.

Duration of antimicrobial therapy

ABSTRACT

The management of infectious diseases is always complex, not only because of its high incidence and mortality, but the difficulty of designing effective treatments that minimize the development of bacterial resistance in the clinical setting. One of the most important options is the reduction of exposure to antibiotic treatment, optimizing by de-escalation and shortening the duration of therapy.

KEY WORDS: optimization, descalation, duration of antimicrobial therapy

LA PROGRESIVA PÉRDIDA DE EFICACIA DE LA ANTIBIOTERAPIA

Aunque el control de las infecciones nos ha parecido siempre algo asequible, lo cierto es que actualmente la incidencia y la mortalidad derivada de las infecciones siguen siendo muy elevadas. La sepsis contribuye en una de cada 2 ó 3 muertes acontecidas en el hospital, y las tasas de mortalidad de algunas infecciones graves llegan a aproximarse al 50%. El manejo de las enfermedades infecciosas es siempre complejo y el diseño de tratamientos eficaces es con frecuencia muy difícil en muchas situaciones y para muchos médicos prescriptores. De tal manera que disponemos de muchos estudios publicados que muestran cómo la consulta con el experto reduce la mortalidad asociada a las infecciones. Pero es que, además, éste problema se ha complicado mucho en los últimos años como consecuencia del desarrollo de las resistencias a los antimicrobianos, del subsiguiente estrechamiento progresivo del margen de eficacia de los antibióticos disponibles, y de la cada vez menor disponibilidad de nuevos antibióticos. Se trata de una situación alarmante, que ha de ser abordada con más convicción en el ámbito institucional y, por tanto, en el administrativo, político y social.

¿QUÉ PODEMOS HACER? HACIA UNA NUEVA POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS

Para mejorar este problema, una de las opciones más importantes y que más nos atañe en el ámbito profesional, es la optimización de la antibioterapia. El fomento de una activa política de antibióticos en los centros sanitarios, dirigida por grupos de expertos, que promueva una mejora de su eficacia y una reducción del potencial desarrollo de las resistencias a los antimicrobianos, muy probablemente es el principal reto de la infectología en la actualidad.

Hasta hace poco tiempo, el elemento nuclear de las políticas de antibióticos en nuestros hospitales era la reducción de la exposición a los mejores antibióticos (también los más caros) restringiendo el acceso a su prescripción y limitando sus indicaciones. Era una política excesivamente distante de la ca-

Correspondencia:
Juan Pasquau Liaño
Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.
E-mail: jpasquau@gmail.com

becera del paciente, planteada con mucha frecuencia en términos dicotómicos, y centrada en la indicación, en el momento inicial del tratamiento. Nunca demostró una eficacia distinta del ahorro económico, y, al menos teóricamente, podía afectar negativamente a la eficacia de la antibioterapia y al pronóstico de las infecciones.

Conseguir una reducción de la exposición a los antibióticos sigue siendo un objetivo fundamental de cualquier política de antibióticos, de cualquier programa institucional de mejora de la antibioterapia. Está bien demostrada –y tiene un sustrato argumental lógico y entendible– la relación directa, aunque compleja, que hay entre la cuantía de la exposición global a los antibióticos y el desarrollo de las resistencias bacterianas. Pero en lo que hay menos acuerdo es en cómo se puede conseguir una reducción efectiva de la exposición sin menoscabo de la eficacia¹⁻⁴.

Disponemos de abundante bibliografía que nos enseña que los mejores antibióticos, en general los más nuevos y caros, aquellos que tendemos a restringir para preservarlos del 'holocausto' de las resistencias, son los más eficaces. Y que lo son, frente a las infecciones más graves, a dosis altas y en combinaciones. Por tanto, empeñarse en restringirlos en el tratamiento empírico de las infecciones graves puede ser un intento baldío y peligroso. También puede ser baldío el intento institucional de utilizar el asesoramiento pedagógico como única herramienta para conseguir la adecuación del tratamiento antibiótico empírico con todos los profesionales y ante todos los síndromes infecciosos. Sabemos bien cuántas limitaciones tienen las actividades formativas institucionales.

LA DESESCALADA Y EL ACORTAMIENTO DE LA DURACIÓN DE LA ANTIBIOTERAPIA EN LA REDUCCIÓN DE LA EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICOS

Hay que ser más realistas, y buscar puntos de intervención y medidas que sean más fáciles de transmitir y más fáciles de asumir por los médicos prescriptores. Y, en este sentido, se va consolidando en la comunidad científica, con un *corpus doctrinal* creciente, la idea de que reducir la exposición a los antibióticos promoviendo su ajuste a partir del tercer día de tratamiento (desescalada ajustada al antibiograma y a la evolución clínica), y su suspensión más precoz cuando el tratamiento se ha mostrado rápidamente eficaz y el paciente no tiene una inmunodepresión grave, una bacteria especialmente difícil de tratar, reservorios para las bacterias o santuarios para los antibióticos.

Nos encaminamos así hacia un nuevo paradigma en el uso de los antibióticos: tratamientos inicialmente intensivos –buscando la eficacia óptima para procesos que tienen un enorme margen de mejora en su pronóstico–, 'concentrados' en los momentos iniciales –que es donde se juega la eficacia en mayor medida–, y que, cuando el paciente ya ha mejorado, y en función de los resultados del antibiograma y de las circunstancias clínicas, se sustituyen por otros con menor impacto ecológico o en los costes, y se suspenden con rapidez y seguridad,

antes de lo que hemos venido haciendo en las últimas décadas.

Este tipo de propuestas son más fácilmente asumibles por los médicos, que, ante un paciente grave y en la incertidumbre sobre el pronóstico, no aceptan bien la propuesta de sustituir un antibiótico en el que confían más por otro con el que, aunque admitan sus ventajas ecológicas y en el gasto, se sienten menos seguros. Mucho más asumible resulta esa propuesta de sustitución, y hasta de suspensión, cuando ya es patente que el antibiótico ha ejercido su eficacia, el paciente ha mejorado y la incertidumbre sobre el pronóstico se ha disuelto.

Sólo falta encontrar los argumentos que permitan confirmar que estas estrategias de reducción de la exposición (desescalada y acortamiento de la duración del tratamiento) son seguras, mantienen incólume la eficacia de la antibioterapia.

ARGUMENTOS CIENTÍFICOS QUE SUSTENTAN LAS PROPUESTAS DE LA DESESCALADA Y ACORTAMIENTO DE LA ANTIBIOTERAPIA

Afortunadamente, los estudios publicados que pretenden dar una respuesta a estas preguntas, se han multiplicado llamativamente en lo que va de siglo, nos permiten hoy poder afirmar, con niveles crecientes de lo que llamamos evidencia científica, y para pacientes que no presentan las circunstancias antes mencionadas (inmunodepresión, bacterias difíciles de tratar, infecciones especialmente graves o que no evolucionan rápidamente bien, infecciones en localizaciones de difícil acceso a los antibióticos...), aspectos como los siguientes:

a) El efecto bactericida o erradicador de un antibiótico se ejerce con gran rapidez, debe hacerse clínicamente visible en no más allá del tercer o cuarto día de tratamiento, y tiene un techo de eficacia que probablemente se alcanza en no más de 5-8 días, según los casos. Disponemos de estudios que muestran la enorme rapidez con la que desaparecen del foco séptico las bacterias sensibles a los antibióticos utilizados en el tratamiento. También, muestran la rapidez con la que se reducen los marcadores inflamatorios y los reactantes de fase aguda, ante un tratamiento antibiótico eficaz. Y, finalmente y sobre todo, numerosos estudios que muestran, muchos de ellos con diseños aleatorizados, de brazos comparados en paralelo, que se consiguen los mismos resultados clínicos con los esquemas terapéuticos acortados que los considerados estándar. Hasta el punto de que aún no se ha publicado ningún estudio en el que un intento de acortamiento terapéutico, por atrevido que haya podido ser (de 3 días, por ejemplo), haya conducido a peores resultados clínicos. También tenemos estudios que nos enseñan que la suspensión de la antibioterapia guiada por la evolución de los marcadores inflamatorios como la procalcitonina es muy segura, aunque sea muy precoz⁵. Incluso, para darle más valor a los marcadores inflamatorios como guías para la antibioterapia, tenemos datos que sugieren que en ausencia de valores elevados por encima de un determinado umbral de estos marcadores (procalcitonina sobre todo), la abstención del tratamiento antibiótico es muy segura.

b) Lo que llamamos desescalada, es decir, la sustitución

rápida de un antibiótico de amplio espectro y gran potencia por otro de menor espectro o potencia, o la suspensión rápida de alguno de los elementos de una combinación de antibióticos, se ha mostrado segura, sin menoscabo alguno de la eficacia que presentaban los tratamientos potentes y de amplio espectro mantenidos durante todo el tratamiento. Cuando el ajuste del tratamiento se hace guiándose con el antibiograma, realmente no estamos planteando otra cosa que la ortodoxia pura de los tratamientos dirigidos, y parece fácil de transmitir, asumir y hasta de exigir. Se trata de una reducción de la exposición muy dependiente de la realización de cultivos antes del inicio de la antibioterapia empírica, algo que sigue siendo una asignatura pendiente y que hay que seguir promoviendo continuamente. Pero incluso la opción de la desescalada podría aplicarse en ausencia de resultados microbiológicos, siempre que haya habido una evolución clínica rápidamente buena, con marcadores inflamatorios también normalizándose significativamente, y que se controlen bien otras variables pronósticas importantes.

c) De manera distinta a la eficacia clínica, el efecto inductor de resistencias de los antibióticos no es tan inmediato y se incrementa progresivamente conforme lo hace el tiempo de exposición: cuánto más dura un tratamiento antibiótico, mayor es la posibilidad de favorecer y seleccionar la aparición de bacterias resistentes. El otro mecanismo importante que facilita el despliegue de las resistencias es la exposición del inóculo bacteriano a concentraciones subterapéuticas de los antibióticos, que depende de la farmacodinámica, de la potencia de cada antibiótico, y de las dosis o estrategias farmacocinéticas utilizadas también con cada uno de ellos^{6,7}. Ya lo describió Fleming con la penicilina poco después de descubrirla, y contamos con estudios tanto 'in vitro' como en pacientes durante o después del tratamiento, en los que se buscan los cambios provocados en la flora colonizante por los diversos antibióticos y estrategias de uso, así como por la duración del tratamiento. Consolidan el concepto de que el mayor potencial de inducción de resistencias lo tienen los tratamientos que generan concentraciones subterapéuticas y no erradicadoras en el foco de infección y se mantienen por períodos más prolongados.

¿SE PUEDEN LLEVAR A LA PRÁCTICA ESTAS IDEAS?

Estas ideas están estableciendo los fundamentos, de un nuevo paradigma en la antibioterapia, que son los tratamientos 'potentes' y breves. Con toda probabilidad, conseguir que los antibióticos alcancen en el foco de infección concentraciones elevadas (que sobrepasen la llamada 'concentración preventiva de mutaciones', que es la CMI de las bacterias más resistentes presentes en dicho foco), con alta capacidad erradicadora, y que ejerzan su efecto de selección de las cepas más resistentes durante el menor tiempo posible, sería la principal manera de optimizar el tratamiento antibiótico, de mejorar su eficacia y de minimizar el desarrollo de las resistencias bacterianas en el escenario clínico.

A la hora de hacer operativas estas ideas, la propuesta de reducir la duración de la antibioterapia quizás sea la prime-

ra a adoptar, la más asequible de incorporar a la política de antibióticos de nuestros hospitales. En nuestra experiencia, es una propuesta que aceptan al menos 2/3 de los profesionales a los que se dirige, y que, con una metodología relativamente sencilla, provoca una rápida y significativa reducción de la exposición a los antibióticos en el hospital⁸. Se trata, en definitiva, de que los médicos con responsabilidad institucional en los programas de optimización de la antibioterapia, conozcan, apliquen y difundan el amplio soporte bibliográfico que se ha ido acumulando en los últimos años en torno a este tema^{9,10}.

RESUMEN DE PROPUESTAS

Un resumen de las propuestas que hoy podemos defender con mayor fundamento científico son las siguientes:

– En cuanto a su aplicabilidad, y dada la ausencia de datos suficientes en los siguientes supuestos, las propuestas para la reducción de la duración 'clásica' de la antibioterapia deben excluir a los pacientes con inmunodepresión grave, a los que tienen infecciones especialmente graves (por su potencial diseminación a través de bacteriemia) y a las producidas por bacterias multi-resistentes especiales (como *Staphylococcus aureus* resistente a cloxacilina, *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* sp multi-resistentes), a los que tienen alojados prótesis u otros cuerpos extraños, a los que albergan infecciones en tejidos de difícil acceso a los antibióticos y a los que no mejoran con rapidez (en 48-72 h) de su infección (clínica y marcadores inflamatorios) con el tratamiento antibiótico. También debieran excluirse los pacientes que no han recibido claramente un tratamiento inicial adecuado

– En la patología infecciosa que más se ha investigado la seguridad del acortamiento de la antibioterapia es en las infecciones respiratorias bacterianas (excluyendo el empiema y el absceso pulmonar)¹¹⁻¹⁵, de tal manera que podríamos concluir que:

- Las neumonías adquiridas en la comunidad podrían tratarse sólo hasta 2-3 días después de la mejoría clínica, y 5 días podría ser suficiente (como está bien admitido incluso en las guías clínicas).

- La agudización de la EPOC puede tratarse en 5 días.

- La neumonía asociada a ventilación mecánica (y las traqueitis bacterianas) debe tratarse en no más de 8 días (como recogen ya las recomendaciones de la Cochrane Library).

- Las infecciones de la esfera ORL podrían tratarse en no más de 7 días (incluida la faringoamigdalitis estreptocócica si se utilizan cefalosporinas orales en lugar de penicilina).

– En otros modelos de infección disponemos de menos evidencias científicas, pero podría afirmarse que las siguientes propuestas de duración de la antibioterapia son seguras:

- Las infecciones cutáneas: 5-10 días.

- Las Infecciones intraabdominales: entre 3 y 7 días.

- Infecciones urinarias no complicadas: 1-3 días

- Infecciones urinarias complicadas no graves: no más de 7 días.

• Infecciones urinarias complicadas/graves: quizás deba mantenerse el objetivo clásico de 2 semanas, porque faltan datos que apoyen claramente su reducción. Pero con fluoroquinolonas y carbapenemes podríamos reducirlo a 7-10 días. Y entre 10 y 15 días parece una opción razonablemente segura para el resto.

• La meningitis aguda bacteriana (por meningococo o *Haemophilus influenzae*) podría tratarse correctamente con 7 días. Si es neumocócica tenemos menos argumentos y quizás habría que ir a 10-14 días. Por la misma razón, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus agalactiae* y bacilos gramnegativos requerirían aún 3 semanas.

– Incluso disponemos de estudios (también metaanálisis y revisiones sistemáticas) en los que pacientes graves, bacteriémicos, ingresados en UCI, presentan las mismas tasas de curación con antibióterapias acortadas que con las duraciones clásicas. Pero el número de casos analizados es siempre muy reducido.

CONCLUSIÓN

Disponemos de suficientes evidencias científicas como para afirmar que podemos acortar con seguridad muchos tratamientos antibióticos (en relación a cómo lo hemos venido haciendo hasta ahora), y que, si lo conseguimos, estaremos promoviendo una minimización del desarrollo de las resistencias bacterianas en el escenario clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- Dryden M, Johnson AP, Ashiru-Oredope D, Sharland M. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2441-43.
- Drusano GL, Louie A, Deziel M, Gumbo T. The crisis of resistance: Identifying drug exposures to suppress amplification of resistant mutant subpopulations. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 525-32.
- Tam VH, Louie A, Fritsche TR, Deziel M, Liu W, Brown DL, et al. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis* 2007; 195: 1.818-27.
- Smirnova MV, Vostrov SN, Strukova EV, Dovzhenko SA, Kobrin MB, Portnoy YA, et al. The impact of duration of antibiotic exposure on bacterial resistance predictions using in vitro dynamic models. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 815-20.
- Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalised patients. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1232-40
- Forrest A, Nix DE, Ballou CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous Ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1.073-81.
- Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballou CH, et al. Pharmacodynamics evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 521-27.
- Pasquau J, Aznarte P, Hidalgo C et al. Del control de la prescripción al control de la duración de la antibióterapia: Un viaje hacia la efectividad en la reducción de la exposición a antibióticos. XVII Congreso de la SEIMC. Zaragoza 2013: CO-82
- 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; 46: 491-6.
- Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efid LE, Bartlett JG, et al. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on shortening the duration of therapy for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1581-7.
- Awnor-Renner C. Length of antibiotic therapy in in-patients with primary pneumonias. *Ann Trop Med Parasitol* 1979; 73: 235-40.
- El Moussaoui R, De Borgie CAJM, Van der Broek P, Hustinx WN, Bresser P, van den Berk GE, et al. Effectiveness of discontinuation antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *British Med J* 2006; 332: 1355.
- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA* 2003; 209: 2588-98.
- Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD007577.
- Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community acquired pneumonia. *Drugs* 2008; 68: 1841.