

Desescalada terapéutica en pacientes críticos: una nueva formulación de dos viejas estrategias

F. ÁLVAREZ LERMA

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Barcelona. España.

En los últimos años, es frecuente leer en la literatura médica relacionada con el tratamiento de infecciones graves la expresión “desescalada terapéutica”. Así se identifica una nueva estrategia diseñada con la finalidad de optimizar la utilización de antibióticos en pacientes críticos. Las neumonías nosocomiales y las bacteriemias con intensa repercusión sistémica (sepsis grave o shock séptico) han sido los modelos de infección en los que se preconiza la aplicación de esta estrategia¹⁻⁴.

Los objetivos de la desescalada terapéutica son, en primer lugar, el de lograr una adecuada cobertura antibiótica con los antibióticos administrados de forma empírica y, en segundo lugar, disminuir la presión selectiva sobre la flora del paciente, así como sobre el ecosistema en el que éste permanece. Ambos objetivos no son nuevos, ya que se han incluido siempre en todas las guías o decálogos del buen uso de antibióticos^{5,6}. La originalidad de la nueva propuesta reside en la recomendación de utilizar en las terapias empíricas aquellos antibióticos que aseguren la máxima cobertura de la flora habitual de la infección tratada incluidos los patógenos multirresistentes, frente a los que los tratamientos más habituales no son normalmente apropiados. Ello, combinado con la obtención de muestras adecuadas de los focos de infección y el empleo de técnicas de laboratorio que mejoren el rendimiento de las muestras, permitiría identificar el patógeno res-

ponsable de la infección y ajustar el tratamiento en los primeros días, utilizando para ello los antibióticos más efectivos, de menor espectro, menos tóxicos y más económicos. De esta manera se limitaría la presión sobre la flora del paciente y de su entorno al mismo tiempo que se conseguiría la máxima cobertura empírica inicial.

El fundamento de la desescalada terapéutica se basa en los estudios que han demostrado la influencia de un tratamiento empírico inadecuado en la evolución de pacientes con infecciones graves, en especial neumonías nosocomiales y bacteriemias⁶⁻¹⁴. La morbilidad, mortalidad cruda y/o mortalidad atribuida a la infección de aquellos pacientes que han recibido un tratamiento empírico inadecuado ha sido significativamente superior a la de aquellos que recibieron un tratamiento adecuado. Paralelamente se ha demostrado que para lograr la máxima cobertura terapéutica en las neumonías relacionadas con ventilación mecánica o en pacientes con shock séptico^{15,16} es necesario utilizar combinaciones de antibióticos. En estas combinaciones se recomienda la utilización de antibióticos que tradicionalmente se habían reservado para el tratamiento dirigido (glucopéptidos) o para el tratamiento de segunda elección o de rescate (carbapenémicos). Asimismo se han aportado nuevas evidencias que confirman el impacto de la utilización de los antibióticos en la aparición de flora emergente y en el desarrollo de cepas multirresistentes¹⁷⁻²⁶. La utilización juiciosa de los antibióticos y la limitación de su empleo han sido normas que se han recomendado en todas las guías terapéuticas para disminuir la aparición de patógenos multirresistentes, por lo que la rápida sustitución de aquellos antibióticos de mayor espectro o de acción más selectiva, preconizado por la estrategia de la desescalada terapéutica, limitaría este riesgo.

Correspondencia: Dr. F. Álvarez Lerma.
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar.
Paseo Marítimo, 25-29.
08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: Falvarez@imas.imim.es

Manuscrito aceptado el 30-VIII-2004.

Las evidencias de la efectividad y/o coste-efectividad de esta estrategia son escasas. Los estudios realizados antes de la formulación teórica de dicha estrategia y que han incluido los principales elementos de la desescalada terapéutica se han desarrollado en poblaciones de pacientes muy diferentes y con objetivos muy variados^{27,28}. Así, Namias et al²⁷ han analizado la aplicabilidad de la utilización de antibióticos de amplio espectro (imipenem/cilastatina más gentamicina) para el tratamiento empírico de la sepsis en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) quirúrgica y su impacto en la aparición de microorganismos resistentes. En su protocolo establecen la suspensión del tratamiento cuando los cultivos son negativos, o bien el ajuste de los antibióticos según los resultados de los cultivos. De los 183 tratamientos empíricos de sepsis que han evaluado suspendieron el tratamiento en un 25% de los casos, ajustaron el tratamiento según los cultivos en un 17%, siguieron el mismo tratamiento según los resultados de los cultivos en un 1% de los casos y se excedieron en el tratamiento inicial y no cumplieron su protocolo en el 43% de los casos. Estos autores no han encontrado diferencias en la selección de patógenos emergentes (*Candida* spp.), como tampoco en el incremento de las resistencias de los patógenos habituales, en especial en *Pseudomonas aeruginosa*, cuyo perfil de sensibilidad mejora en comparación con un período previo de control.

Aoun et al²⁸ evalúan el impacto de la utilización empírica de imipenem en pacientes no neutropénicos con cáncer en los que se diagnosticaban procesos infecciosos graves y en los que a las 72 horas, después de identificar los microorganismos, se les aleatorizó para seguir con el tratamiento inicial o con un tratamiento ajustado a los datos microbiológicos. Consiguen la identificación microbiológica del 77,2% de los pacientes incluidos y aleatorizan de acuerdo con su esquema terapéutico el 61,9% de ellos. Los pacientes que continuaron con el tratamiento inicial evolucionaron de forma favorable en el 88,5% de los casos frente al 72,1% de aquellos que modificaron los antibióticos de acuerdo con los hallazgos microbiológicos, siendo las diferencias estadísticamente significativas. No hubo diferencias en las superinfecciones por bacterias u hongos detectadas en ambos grupos de pacientes.

Más tarde, Ibrahim et al¹⁶ han evaluado la eficacia de la aplicación de una nueva guía terapéutica en las neumonías relacionadas con ventilación mecánica que incluía la administración empírica de tres antibióticos: imipenem/cilastatina, ciprofloxacino y vancomicina. Con esta estrategia ha aumentado el porcentaje de tratamiento empírico adecuado desde un 48% en un período previo hasta un 94,2% después de la aplicación del nuevo protocolo. Antes de las 48 horas retiraron un antibiótico en el 36,5% de los casos y dos en el 61,5%. Sin embargo en su estudio no han podido demostrar el impacto beneficioso del tratamiento empírico adecuado ya que no ha habido diferencias en la mortalidad cruda entre los dos períodos estudiados.

Leone et al²⁹ han evaluado el impacto del tratamiento empírico adecuado en pacientes con shock séptico ingresados en UCI. Aunque la diversidad de infecciones incluidas impedían la utilización de una estrategia terapéutica inicial común, el 80% de los tratamientos han incluido dos o tres antibióticos. A las 72 horas, el 80% de los casos evaluables modificaron su tratamiento inicial, con desescalada en el 64% de los casos, ya sea en monoterapia con uno de los inicialmente administrados (42%), ya sea con antibióticos de espectro más reducido o menor coste (22%).

En nuestro país, en el año 1999 se diseñó un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional, cuyo objetivo principal era analizar la efectividad y uso de recursos sanitarios asociados al esquema terapéutico de desescalada en pacientes con neumonía nosocomial tratados en UCI y describir la flora microbiológica emergente después del tratamiento³⁰. Durante un período de 16 meses se han incluido 258 pacientes con neumonía nosocomial en las 24 UCI participantes, a los que se inició el tratamiento de forma empírica con imipenem asociado de forma opcional con aminoglucósidos y/o glucopéptidos. En todos los casos, entre el tercer y quinto día de iniciado el tratamiento se evaluó la posibilidad de modificarlo en función de los resultados de los análisis microbiológicos (identificación de microorganismos y antibiograma) y la evolución clínica, con la intención de asignar un antibiótico de espectro más reducido (desescalada terapéutica) o continuar la terapia empírica inicial (imipenem-cilastatina). Entre los principales hallazgos de este estudio³⁰ destacan la identificación de diferentes posibilidades terapéuticas además de las dos inicialmente propuestas: a) tratamiento desescalado, con simplificación del tratamiento basado en etiología y antibiograma; b) tratamiento no desescalado basado en etiología y antibiograma; c) tratamiento no desescalado a pesar de resultados (violación protocolo); d) tratamiento no desescalado por ausencia de etiología, y e) tratamiento no evaluable por antibióticos empíricos inadecuados en relación con la etiología o antibiograma de los microorganismos identificados. Las 244 neumonías nosocomiales evaluables en la visita de toma de decisión se han distribuido atendiendo a la opción terapéutica seguida, en: grupo a, 56 (23,0%) casos; grupo b, 14 (5,7%) casos; grupo c, 38 (15,6%) casos; grupo d, 113 (46,3%) casos y grupo e, 23 (9,4%) casos. Como puede observarse en este estudio sólo se ha llegado a una identificación microbiológica de seguridad en el 53,7% de los casos, pero además no ha sido posible aplicar un ajuste terapéutico dentro del esquema de desescalada a los pacientes con tratamiento empírico inicial inadecuado y a aquellos en los que no era posible de acuerdo con el antibiograma de los patógenos identificados en la infección. El análisis de la efectividad del tratamiento de cada una de las distintas opciones terapéuticas no ha mostrado diferencias significativas, incluso cuando se han comparado específicamente los casos dependiendo de si se ha aplicado correctamente la

teoría de la desescalada, de si existía un diagnóstico etiológico de seguridad y de si se ha continuado el tratamiento con imipenem. Resultados semejantes se han observado en los estudios comentados anteriormente, en los que tampoco se han demostrado diferencias en la efectividad, con la excepción del estudio de Aoun et al²⁸ que ha demostrado mayor eficacia en los casos en los que no se realizó el ajuste terapéutico y se mantuvo el tratamiento empírico inicial con imipenem. Por el contrario se ha demostrado, como en otros estudios^{6-14,31}, el impacto del tratamiento empírico inadecuado en la evolución, ya que los pacientes de dicho subgrupo han presentado una mayor mortalidad cruda y atribuida que el resto de pacientes. El uso de recursos valorado por el coste medio diario no ha presentado diferencia en los 5 subgrupos analizados, ni tampoco en los diferentes componentes analizados (tratamiento antibiótico, pruebas diagnósticas), sin embargo la estancia media en UCI del grupo en el que se realiza la desescalada terapéutica ha sido menor que la del resto de los grupos, por lo que el coste total del proceso fue menor en dicho grupo³⁰.

Como conclusión al análisis de los trabajos anteriores se puede afirmar que la estrategia de la desescalada terapéutica no puede generalizarse para su uso en los protocolos terapéuticos, de las infecciones diagnosticadas en los pacientes críticos ingresados en UCI. Sus principales limitaciones son:

1) Necesidad de una infraestructura favorable. En el supuesto de las neumonías nosocomiales la aplicabilidad depende de tres elementos básicos: a) la elección de los antibióticos empíricos, que se debe basar en un adecuado conocimiento de la epidemiología de cada UCI y en la presencia de factores de riesgo para seleccionar un patógeno multirresistente; b) la obtención de muestras respiratorias en las mejores condiciones (sin antibióticos o antes del cambio de antibióticos) y su procesamiento con técnicas cuantitativas, y c) el ajuste terapéutico antes de las 72 horas de iniciado el tratamiento empírico, al margen de la evolución clínica. Estas tres condiciones no son posibles de aplicar en la mayoría de UCI ya sea por la falta de medios para obtener muestras con alta especificidad (medios invasivos), por la ausencia de técnicas cuantitativas en los procesamientos del laboratorio de microbiología o por la resistencia de los médicos a modificar los tratamientos instaurados.

2) Ausencia de datos microbiológicos de seguridad. La falta de datos microbiológicos de seguridad en las neumonías nosocomiales es frecuente, en especial cuando se exige que las muestras respiratorias se obtengan con métodos invasivos o los análisis microbiológicos incluyan técnicas cuantitativas. La ausencia de datos microbiológicos de seguridad supone un problema no resuelto en la estrategia de la desescalada terapéutica.

3) Impacto en la flora endógena de los pacientes y de las UCI. No se conoce el impacto que el mantenimiento de esta estrategia puede tener sobre la flora endógena de los pacientes y su impacto en el ecosis-

tema de las UCI. Los datos disponibles no demuestran diferencias en la selección de flora emergente multirresistente, aunque los estudios analizados no se han diseñado con ese objetivo y abarcaban períodos muy limitados de tiempo.

4) Tratamientos de rescate. Tampoco se ha resuelto cuál debe ser el tratamiento de rescate o la actitud terapéutica ante el fracaso clínico a pesar del amplio tratamiento empírico iniciado, en especial cuando no se dispone de resultados microbiológicos.

5) Resistencia a los cambios en el tratamiento inicial. Sorprende la actitud de los médicos responsables de los pacientes cuando deciden no desescalar el tratamiento antibiótico a pesar de disponer de datos microbiológicos que aconsejarían dicha opción. Los datos obtenidos en el estudio español³⁰ permiten suponer que se trata de los pacientes más graves, ya que a pesar de ser tratados con antibióticos adecuados tienen una mayor mortalidad que los de otros grupos. Si bien no se han analizado las características clínicas de los pacientes en el día de la decisión clínica, no hay duda que la respuesta clínica al tratamiento instaurado es un factor que han tenido en cuenta los médicos para decidir desescalar o no el tratamiento empírico inicial.

Finalmente se concluye con un tópico utilizado cuando no hay suficiente información para tomar una decisión: son necesarios más estudios diseñados de forma específica para responder a las preguntas formuladas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kollef M. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting. *Crit Care*. 2001;5:189-95.
2. Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med*. 2001;29:1473-5.
3. Hoffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalation strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest*. 2002;122:2183-96.
4. Kollef M. Appropriate empirical antibacterial therapy for nosocomial infections: getting it right the first time. *Drugs*. 2003; 63:2157-68.
5. Álvarez-Lerma F, Palomar M, Grau S. Management of antimicrobial use in intensive care unit. *Drugs*. 2001;61:763-75.
6. Álvarez-Lerma F, Palomar Martínez M. Decálogo de normas en la utilización de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2000;24:69-77.
7. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, Matera J, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997;111:676-5.
8. Álvarez-Lerma F. Modification of empiric treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*. 1996; 22:387-94.
9. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000;31 Supl:S131-8.
10. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest*. 1999;115:462-74.
11. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef HK. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient in the ICU setting. *Chest*. 2000;118: 146-55.

12. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998; 224:379-86.
13. Garnacho-Montero J, García-Garmendia JL, Barrero-Almodovar AE, Jiménez-Jiménez FJ, Perea-Paredes C, Ortiz-Leyba C. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med.* 2003;31:2807-8.
14. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ, Sancho S, Gonzalez R, Nogueira JM. The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:412-8.
15. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Resp Crit Care Med.* 1998;157:531-9.
16. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guidelines for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2001; 29:1109-15.
17. McGowan JE Jr. Antimicrobial resistance in hospital organisms and its relation to antibiotic use. *Rev Infect Dis.* 1983;5: 1033-48.
18. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA.* 1998;280:1233-7.
19. Fridkin SK, Edwards JR, Tenover FC, Gaynes RP, McGowan JE Jr. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Project. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Hospitals. Antimicrobial resistance prevalence rates in hospital antibiograms reflect prevalence rates among pathogens associated with hospital-acquired infections. *Clin Infect Dis.* 2001;33:324-30.
20. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, Hill H, Tenover FC, Lawton R, et al. Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Project. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Hospitals. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 U.S. adult intensive care unit. *Ann Intern Med.* 2001;7:173-83.
21. Weber DJ, Raasch R, Rutala WA. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest.* 1999;115 Supl 3:34-41.
22. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United-States National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999;27:887-92.
23. Fierobe L, Lucet JC, Decre D, Muller-Serieys C, Deleuze A, Joly-Guillou ML, et al. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill surgical patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001;22:35-40.
24. Gardiner D, Murphey S, Ossman E, Jungkind D. Prevalence and acquisition of vancomycin-resistant enterococci in a medical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:466-8.
25. Silvestri L, Milanese M, Oblach L, Fontana F, Gregpro D, Guerra R, et al. Enteral vancomycin to control methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in mechanically ventilated patients. *Am J Infect Control.* 2002;30:391-9.
26. Bert F, Maubec E, Bruneau B, Berry P, Lambert-Zechovsky N. Multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated with contaminated tap water in a neurosurgery intensive care unit. *J Hosp Infect.* 1998;39:53-62.
27. Namias N, Harvill S, Ball S, McKenny MG, Salomone JP, Sleeman D, et al. Empiric therapy of sepsis in the Surgical Intensive Care Unit with broad-spectrum antibiotics for 72 hours does not lead to the emergence of resistant bacteria. *J Trauma Injury Infect Crit Care.* 1998;45:887-91.
28. Aoun M, Crokaert F, Paesmans M, Autier P, Klastersky J. Imipenem versus targeted therapy in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 1998;10:263-70.
29. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanese J, Martin C. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med.* 2003;31:462-7.
30. Álvarez-Lerma F, Álvarez B, Rello J, Ruiz-Ferrón F, Luque P, Domínguez JM, et al, for the ADANN Study Group. Antibiotic de-escalation therapy (DT) for nosocomial pneumonia (NP) in ICU (ADANN study). 16th Annual Congress of the European Society of Intensive Care Medicine. Amsterdam. October 2003. *Intensive Care Med.* 2003;29 Supl. 1:S68 (Abstract 250).
31. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 2002;122:262-8.

Conflicto de intereses. Los autores no hemos recibido ayuda económica alguna para la realización de este trabajo. Tampoco hemos firmado ningún acuerdo por el que vamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial. Por otra parte, ninguna entidad comercial ha pagado a fundaciones, instituciones educativas u otras organizaciones sin ánimo de lucro a las que estemos afiliados.