

MEDICAL OVERVIEW

Acceso privado

Terapia antibiótica para infecciones bacterianas graves: revisión narrativa

Intensive Care Medicine. 2025

Springer-Verlag GmbH, parte de Springer Nature.

DOI: 10.1007/s00134-025-08063-0

Equipo especializado clínico Check Medicine

Introducción

Las infecciones graves continúan siendo una causa mayor de morbilidad mundial. **Cada año, 48,9 millones de personas desarrollan sepsis y 11 millones mueren por esta causa**, lo que confirma su enorme impacto sanitario. La mortalidad hospitalaria permanece elevada: en neumonía adquirida en la comunidad (CAP) alcanza **20–30%**, mientras que en infecciones intrahospitalarias como HAP, VAP o HABSÍ fluctúa entre **20–50%**.

Dado que **más del 70% de las infecciones graves y casos de sepsis son de etiología bacteriana**, la optimización del tratamiento antibiótico es fundamental para mejorar los desenlaces. Sin embargo, el uso precoz debe equilibrarse con los efectos adversos del sobrediagnóstico y del uso innecesario de antibióticos, los cuales favorecen toxicidad, disbiosis y **emergencia de resistencia antimicrobiana (AMR)**.

La **detección rápida de patógenos** está transformando la forma de iniciar, seleccionar y ajustar los tratamientos antimicrobianos, reforzada por la colaboración entre intensivistas, microbiólogos y farmacéuticos. En este contexto, el artículo presenta una revisión narrativa que aborda:

- **Epidemiología** de las infecciones graves.
- **Contextos clínicos especiales** (inmunocomprometidos, migrantes, emergentes).
- **Diagnóstico** con énfasis en nuevas herramientas rápidas.
- **Estrategias terapéuticas** para optimización y desescalada.
- **Principios PK/PD**, TDM y seguridad antimicrobiana.
- **Controversias no resueltas** y áreas prioritarias de investigación.

Epidemiología de las infecciones graves

1. Infecciones adquiridas en la comunidad vs adquiridas en hospital / UCI

La clasificación según lugar de adquisición —**infección comunitaria (CAI)**, intrahospitalaria (HAI) o de UCI (ICU-AI)— es clave para estimar riesgo de resistencia antimicrobiana y definir el espectro empírico inicial.

Los estudios muestran un **aumento progresivo en duración de hospitalización y mortalidad desde CAI hacia ICU-AI**. Las ICU-AI afectan con mayor frecuencia a pacientes debilitados, con comorbilidades, exposición previa a antibióticos y colonización por patógenos resistentes.

Fuentes de infección más comunes según origen:

- **CAI**: respiratoria, intraabdominal, urinaria.

- **HAI/ICU-AI:** sitio quirúrgico, neumonía asociada al ventilador, infecciones asociadas a catéteres intravasculares, intraabdominales postoperatorias.

Patrones de resistencia:

- **AMR está asociada a ~4,9 millones de muertes globales.**
- Crecimiento sostenido de **E. coli BLEE**, hoy responsable del **42% de las bacteriemias** reportadas por la OMS, superando dos tercios de los casos en Medio Oriente, África y Asia.
- En HAI, aumento de **Enterobacteriales resistentes a carbapenémicos (CRE)** y **Acinetobacter baumannii resistente (CRAB)**, incluyendo cepas con NDM y OXA-48.

Factores comunitarios que aumentan riesgo de AMR:

- Uso reciente de antibióticos (**< 90 días**).
- Hospitalizaciones previas, residencias de larga estadía.
- Comorbilidades: **EPOC, falla renal crónica, diabetes.**
- Hacinamiento, condiciones sanitarias deficientes, uso de drogas EV.

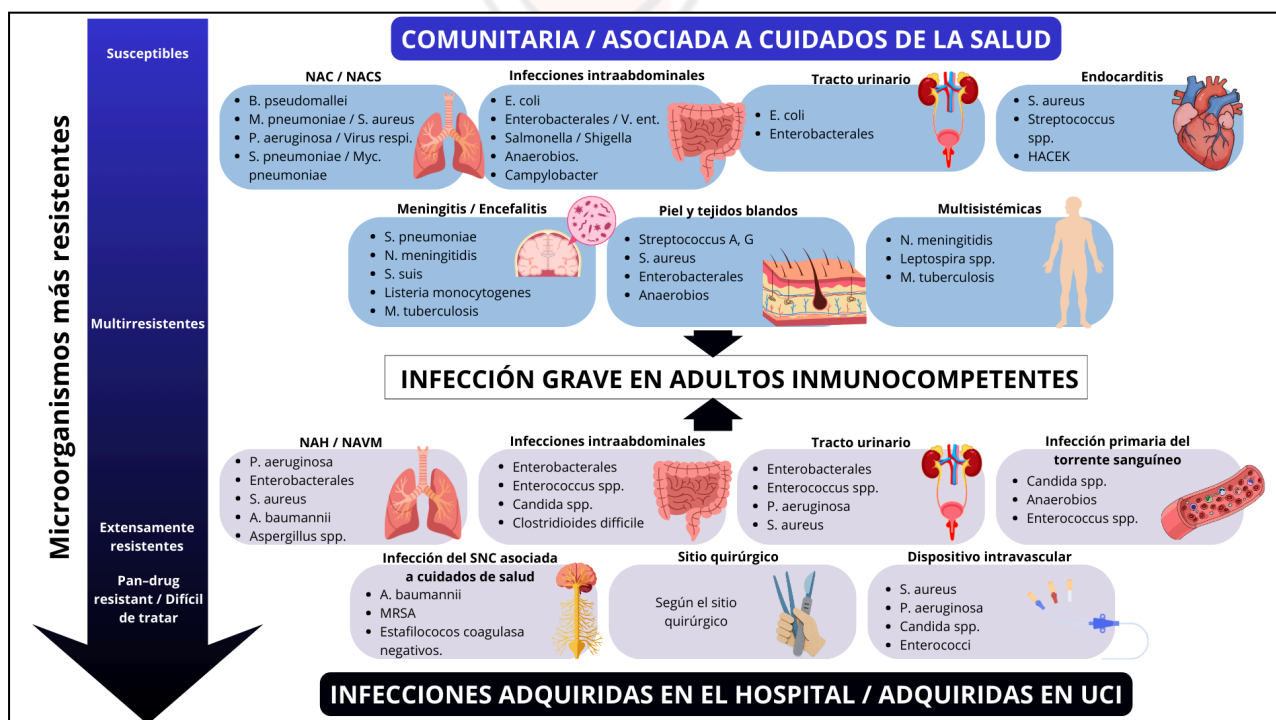
2. Infecciones graves en países de ingresos bajos y medios (LMICs)

Los entornos con recursos limitados presentan la mayor carga global de sepsis: **85% de los casos y muertes.**

Características principales:

- Predominio de **CAI**, especialmente diarrea infecciosa en menores de 5 años.
- Alta prevalencia de infecciones asociadas a enfermedades crónicas no transmisibles y maternas.
- Frecuente ausencia de diagnóstico microbiológico por falta de recursos.
- Circulación de patógenos menos comunes en países de altos ingresos: **leptospirosis, melioidosis, fiebre tifoidea, rickettsiosis, tuberculosis.**
- Coinfecciones frecuentes con **VIH y TBC.**
- Alta mortalidad asociada a **demoras en consulta**, barreras económicas, infraestructura limitada y escasa capacidad de UCI.

La falta de acceso a microbiología impide confirmar infecciones, retrasa el tratamiento adecuado y dificulta la implementación de programas de stewardship, favoreciendo resistencia.



Cuándo iniciar y cuándo no iniciar antibióticos

La terapia antibiótica y el control de foco constituyen los pilares del manejo de infecciones graves. Sin embargo, **iniciar antibióticos sin una indicación clara genera toxicidad, disbiosis y favorece la resistencia**, mientras que retrasarlos en pacientes con shock aumenta la mortalidad.

1. Principios generales de inicio de antibióticos

Los lineamientos actuales se basan en dos ejes:

1. **Probabilidad de infección**
2. **Severidad del cuadro**

Indicaciones de inicio inmediato (≤ 1 hora):

- **Shock séptico**
- **Alta sospecha de infección bacteriana grave.**

En sepsis sin shock: Se recomienda un “**diagnostic window**” de **3 horas**, donde la prioridad es confirmar o descartar infección para evitar sobretratamiento.

2. Dificultades diagnósticas y rol limitado de biomarcadores

No existe un biomarcador único que permita discriminar infección bacteriana de inflamación no infecciosa.

- **PCR y procalcitonina (PCT)** presentan **insuficiente especificidad y sensibilidad** para guiar el inicio antibiótico de manera aislada.
- Se requiere una **evaluación multifactorial**: historia clínica, examen físico, laboratorio, imágenes y microbiología.

3. Rol de la microbiología en decidir inicio/suspensión

- Las pruebas microbiológicas ayudan a confirmar infección, pero deben interpretarse para diferenciar **colonización vs infección verdadera**.
- Las técnicas moleculares rápidas están transformando este proceso, pero aún deben usarse junto al juicio clínico.

4. Situaciones donde **NO** se deben iniciar antibióticos

Los antibióticos se deben usar exclusivamente para **infecciones bacterianas verdaderas**. Ejemplos donde pueden omitirse:

- Sospecha de infección pero **control de foco completo** (p. ej., retiro de catéter sin bacteriemia).
- Pacientes **estables** donde es seguro observar y esperar resultados microbiológicos (“watchful waiting”).
- Infecciones nosocomiales sospechadas, como **VAP no grave**, donde estudios before–after muestran que retrasar el inicio hasta disponer de mayor evidencia puede ser seguro.

5. Balance riesgo–beneficio

El inicio antibiótico debe considerar:

- **Espectro necesario**
- **Severidad clínica**
- **Riesgo individual de AMR**

En síntesis, el desafío es evitar tanto el **tratamiento insuficiente** en infecciones graves como el **uso inapropiado** en cuadros no bacterianos.

Problemas específicos en el manejo antimicrobiano

1. Migrantes, viajeros y enfermedades infecciosas emergentes

La globalización aumenta la exposición a patógenos infrecuentes en el país receptor. El artículo destaca que viajeros y migrantes pueden portar **enfermedades emergentes (EID)** o patógenos resistentes aun **años después** de su retorno.

Los migrantes pueden presentar mayor tasa de ingreso a UCI por infecciones, shock y falla respiratoria, principalmente debido a **acceso tardío a atención sanitaria**. Entre los viajeros febriles, **2–4% requiere ingreso a UCI**, principalmente por **malaria por Plasmodium falciparum**.

Infecciones frecuentes en viajeros/migrantes:

- **Malaria** (falciparum → mayor riesgo de falla multiorgánica).
- **Dengue, rickettsiosis, enteric fever**, leptospirosis.
- Coinfecciones con **VIH** en algunos contextos.
- Portación prolongada de **MDROs**.

Realizar **historia de viaje/exposición detallada**, incluyendo zonas endémicas e incubación. Consultar mapas epidemiológicos (CDC). Manejo empírico sugerido:

- **Artesunato** si se sospecha malaria grave.
- **Ceftriaxona + doxiciclina/azitromicina** para cubrir salmonella, rickettsias y patógenos comunes.

Activar **precauciones de aislamiento** cuando corresponda. Coordinar evaluación precoz con **infectología**.

2. Pacientes inmunocomprometidos

Los inmunosuprimidos constituyen un grupo creciente, representando **hasta el 24%** de los pacientes en UCI, y **41%** de ellos ingresan por infección. La mortalidad varía según el tipo de inmunocompromiso: **Mayor mortalidad en cáncer, Menor en trasplante de órgano sólido**, comparado con pacientes no trasplantados.

Patógenos según tipo de inmunodeficiencia

Defecto inmune	Causas / Enfermedades / Tratamientos	Patógenos de mayor riesgo
Neutrófilos	Leucemia aguda · SMD · Neutropenia por quimioterapia	Bacterias: Gram±, <i>Nocardia</i> Hongos: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i> Virus: —
Monocitos / Macrófagos	LMA/LMC · HSCT alogénico · HLH · Esteroides · Basiliximab · Tacrolimus · Micofenolato · Belatacept	Bacterias: <i>Pseudomonas</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Listeria</i> , <i>Legionella</i> , <i>Brucella</i> , Micobacterias Hongos: <i>Histoplasma</i> , <i>Candida</i> Virus: HSV, VZV
Linfocitos B	Mieloma múltiple · Linfoma B · LLC · HSCT alogénico · Esplenectomía · Rituximab · Quimioterapia · CAR-T	Bacterias: <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Mycoplasma</i> Hongos: — Virus: —
Inmunidad humoral	Mieloma múltiple · LLC · SOT · Rituximab · Ibrutinib · Daratumumab · Ciclofosfamida · Hipogammaglobulinemia por fármacos	Bacterias: <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i> Hongos: — Virus: —
Linfocitos T	VIH · Leucemia/linfoma T · Hodgkin · SOT · Esteroides · Fludarabina · Alemtuzumab · Sirolimus · Tacrolimus · Ciclosporina · Azatioprina · Metotrexato · Daratumumab	Bacterias: Micobacterias Hongos/Parásitos: <i>Pneumocystis</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> Virus: HSV · CMV · EBV · JC

- La terapia empírica debe **siempre cubrir bacterias clásicas** (*S. pneumoniae*, *Klebsiella*, *H. influenzae*). ***Pseudomonas aeruginosa*** debe cubrirse solo si existen factores de riesgo (EPOC, colonización previa). El riesgo de **MDRO** depende más de **hospitalizaciones repetidas y antibióticos previos** que del tipo de inmunosupresión.
- **Uso de terapia combinada:** Puede ser útil en **neutropenia** o en sospecha de patógenos con sensibilidad reducida. Guías recomiendan **beta-lactámico antipseudomónico + aminoglucósido** en neutropenia con shock séptico.
- **Duración del tratamiento:** Los inmunocomprometidos suelen estar excluidos de ensayos. Datos retrospectivos sugieren que incluso para **bacteriemia por *P. aeruginosa***, **tratamientos cortos podrían ser equivalentes** a los largos.

Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes que pueden llevar a ingreso a UCI en viajeros y migrantes

Enfermedad	Zona de adquisición	Vía de transmisión	Cuadro clínico	Potencial de ingreso a UCI
Malaria (más probable <i>Plasmodium falciparum</i>)	África Subsahariana, Asia	Picadura de mosquito <i>Anopheles</i>	Fiebre, escalofríos, anemia, falla orgánica	Alto
Fiebre entérica	India y Sudeste Asiático	Consumo de alimentos o agua contaminada con <i>Salmonella typhi</i> o <i>S. paratyphi</i>	Fiebre, escalofríos, bradicardia, exantema. Shock y sepsis. Encefalopatía, perforación intestinal	Moderado a alto

Rickettsiosis	Sudáfrica, Mediterráneo, India, Sudamérica, Corea, Rusia	Diferentes vectores (piojos, ácaros, garrapatas)	Tríada clásica: fiebre, exantema y escara ("tache noire"). Mialgias, cefalea, tos	Moderado a alto
Tuberculosis (incluyendo TB multirresistente)	Global	Aerógena	Tos, fiebre, baja de peso, falla respiratoria, compromiso del sistema nervioso central	Moderado
Leptospirosis	Regiones tropicales/subtropicales: Sudeste y Sur de Asia, Centro y Sudamérica, Caribe, África	Contacto cutáneo/mucoso con agua o suelo contaminado por orina de animales infectados (especialmente roedores)	Sepsis tipo shock, hemorragia intraalveolar, nefritis tubulointersticial. Miocarditis frecuente. Ictericia común	Moderado a alto
Fiebre por dengue	Sur y Centroamérica, Caribe, Sudeste Asiático, Kenia, Tanzania	Picadura de mosquito	Desde fiebre leve hasta fiebre hemorrágica o shock por dengue	Moderado a alto

Rol del laboratorio de microbiología y pruebas diagnósticas rápidas

El laboratorio de microbiología continúa siendo **central en el manejo de infecciones bacterianas graves**, aunque los métodos tradicionales (cultivos) son lentos y requieren alta carga de trabajo.

1. Avances tecnológicos

MALDI-TOF ha revolucionado el flujo de trabajo al permitir **identificación rápida y precisa** de patógenos. Las **plataformas automatizadas de PCR múltiple** permiten detectar múltiples patógenos y genes de resistencia simultáneamente.

2. Efecto clínico de las pruebas rápidas

Su mayor beneficio se observa **cuando se integran con programas de optimización antimicrobiana (AMS)**: Banerjee et al.: mejoría en la modificación temprana del tratamiento al combinar PCR múltiple con AMS. Esta efectividad se ha replicado en otros entornos.

3. Impacto en mortalidad, Metaanálisis de **25.682 bacteriemias**: Las pruebas rápidas + AMS reducen mortalidad (**OR 0,72**). Disminuyen el tiempo a terapia óptima en **29 horas**.

Sin embargo: Ensayos como **MULTICAP** e **INHALE WP3** (CAP/HAP/VAP) **no demostraron beneficios en cura clínica**, pese a mejor selección terapéutica temprana. Esto refuerza que **la adecuación del tratamiento empírico inicial es crítica**. En países con alta prevalencia de resistencia, el impacto real es **aún desconocido**.

4. Limitaciones

- Paneles de patógenos predefinidos.
- Detección de microorganismos no viables → riesgo de sobreinterpretación.
- Alto costo.
- Necesidad de considerar **probabilidad pre-test**.

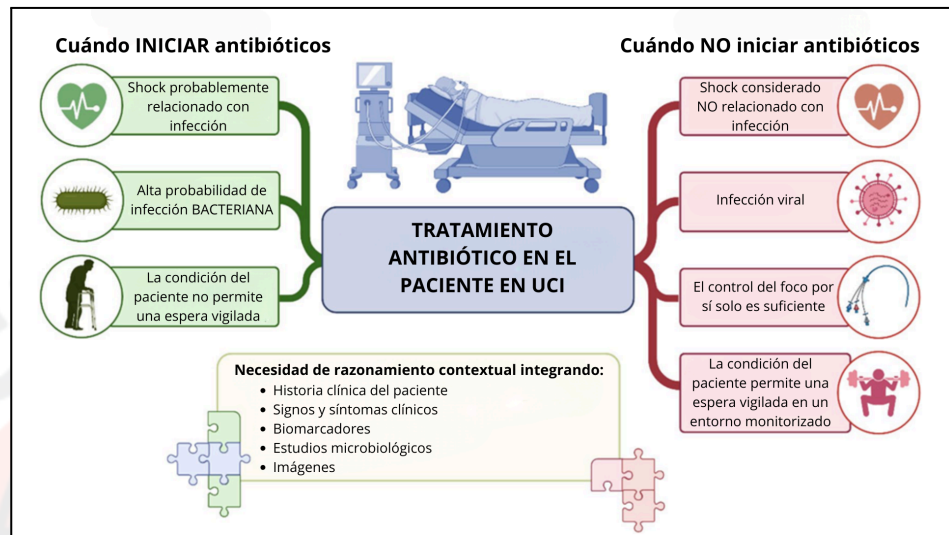
Ejemplo: El panel BioFire de meningitis/encefalitis es útil en infecciones comunitarias del SNC, pero **inadecuado en infecciones post-neuroquirúrgicas**, que tienen microorganismos completamente distintos.

SELECCIÓN ANTIMICROBIANA INICIAL

Aunque suele enfatizarse la rapidez en iniciar antibióticos, el artículo recalca que **la adecuación del tratamiento empírico inicial (IAAT)** es igualmente determinante.

1. Evidencia clave

En shock séptico, por cada **cuatro pacientes que reciben IAAT, se salva una vida** —especialmente en infecciones por bacilos Gramnegativos MDR. IAAT reduce la estadía hospitalaria en **2,5 días**, lo que implica ahorro significativo.



La asociación entre IAAT y mejores resultados es consistente, incluso pese a limitaciones de los estudios retrospectivos.

2. Riesgos del espectro excesivamente amplio

En **CAP**, un tercio de los pacientes recibe tratamiento empírico demasiado amplio → asociado a: Mayor mortalidad, Mayor estadía hospitalaria, Superinfecciones y Disbiosis y aumento de AMR.

En sepsis con bacteriemia atendida en urgencias, un tercio recibió cobertura MDRO excesiva: Peores desenlaces, Mayor mortalidad, Más *C. difficile* y Mayor daño renal agudo.

3. Balance clínico

El desafío es equilibrar: **Cobertura temprana y adecuada** y **Evitar sobreexposición antimicrobiana** que favorezca daño y resistencia.

Las pruebas rápidas ayudan a **desescalar antes**, y la “protección” de antibióticos nuevos frente a MDR es esencial. El artículo incluye un **resumen de regímenes empíricos sugeridos según riesgo de resistencia (Tabla E1)**.



MONOTERAPIA VS TERAPIA COMBINADA

La combinación antimicrobiana se utiliza frecuentemente en infecciones graves para: Ampliar el espectro y Potenciar sinergia entre agentes.

Las guías suelen recomendar comenzar con **terapia combinada empírica**, seguida de **desescalada** una vez conocidos los resultados de susceptibilidad.

1. Evidencia sobre desescalada

- **Leone et al. (RCT pequeño):** El grupo sometido a desescalada tuvo **más superinfecciones y tratamientos más prolongados. Sin diferencia en mortalidad.**
- **López-Cortés et al.:** En bacteriemias por Enterobacteriales, la desescalada desde β -lactámicos de amplio espectro hacia agentes más estrechos \rightarrow **Resultados no inferiores**, Sin aumento de complicaciones.

2. Recomendaciones recientes (IDSA)

Recomienda **terapia combinada SOLO** en tratamiento definitivo de infecciones por: **Acinetobacter baumannii, Stenotrophomonas maltophilia.**

NO recomienda combinación en: **CRE, Pseudomonas aeruginosa.**

3. Ensayos clínicos relevantes

Dos ensayos que compararon:

Colistina monoterapia vs Colistina + carbapenémico

en infecciones por CRE: \rightarrow **Ninguno mostró reducción significativa de mortalidad con terapia combinada.**

Rol del farmacéutico clínico

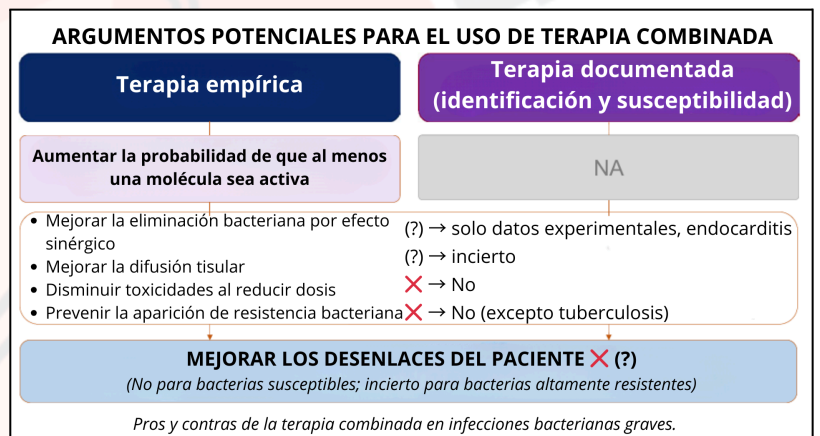
PRINCIPIOS PK/PD

La selección del antibiótico adecuado no es suficiente: **alcanzar oportunamente los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD)** es determinante para mejorar los desenlaces clínicos y microbiológicos.

1. Definiciones fundamentales

- **Farmacocinética (PK):** Describe lo que el cuerpo hace con el fármaco: **absorción, distribución, metabolismo y eliminación.** Parámetros clave: **aclaramiento, volumen de distribución, Cmax, AUC,** etc.
- **Farmacodinamia (PD):** Describe el efecto del fármaco en el organismo y en el patógeno. Para antibióticos, se relaciona con la concentración del fármaco respecto a la **MIC.**

La eficacia depende de **la fracción libre del antibiótico**, ya que la unión a proteínas puede limitar la actividad.



2. Categorías PD de los antibióticos

Los antibióticos se clasifican en tres patrones fundamentales:

1. **Dependientes del tiempo ($ft > MIC$):** Importa cuánto tiempo la concentración libre excede la MIC. Ej: β -lactámicos.
2. **Dependientes de la exposición total (AUC/MIC):** Importa la relación AUC/MIC. Ej: vancomicina, fluoroquinolonas.
3. **Dependientes de la concentración (C_{max}/MIC):** Importa la concentración pico. Ej: aminoglucósidos.

Lograr el objetivo PK/PD correcto **maximiza eficacia y reduce toxicidad**.

3. Importancia clínica de los cambios PK en el paciente crítico

Los parámetros más dinámicos son: **Aclaramiento** y **volumen de distribución**, ambos modificados por la función orgánica (renal, hepática).

4. Riesgo de infradosificación: ARC

La infradosificación ocurre cuando el aclaramiento es mayor de lo esperado. En sepsis existe el fenómeno de “**augmented renal clearance**” (ARC), especialmente en: Traumáticos / neurotrauma, Quemados, Pancreatitis, Embarazo, Pacientes jóvenes. Estos pacientes requieren **dosis mayores o ajustes farmacocinéticos especiales**.

5. Optimización de β -lactámicos

Dado su perfil dependiente del tiempo:

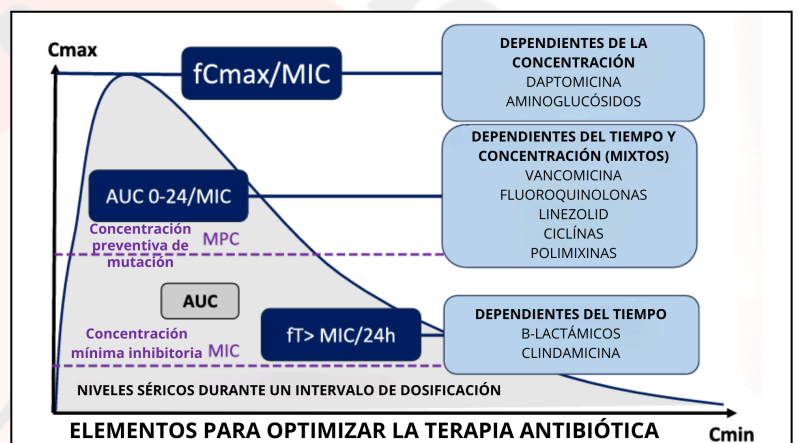
- Su administración puede optimizarse usando **bolo seguido de infusión continua**.
- Un RCT grande y un metaanálisis muestran **beneficios clínicos** para la infusión continua.
- Las infusiones extendidas, aunque sin grandes RCT comparativos, son **farmacológicamente razonables**.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El tratamiento de infecciones graves suele requerir múltiples fármacos, aumentando el riesgo de interacciones y toxicidad.

1. Interacciones relevantes

- **Nefrotoxicidad aumentada:**
 - Aminoglucósidos, vancomicina, polimixinas
 - Riesgo elevado si se combinan con diuréticos u otros nefrotóxicos.
- **Interacciones metabólicas significativas:**
 - Macrólidos,
 - Triazoles antifúngicos → pueden alterar ampliamente concentraciones plasmáticas.



2. Revisión integral de tratamientos

El farmacéutico clínico debe evaluar:

- Medicación aguda (sedantes, anticonvulsivantes).
- Medicación crónica (antipsicóticos, antirretrovirales, antidepresivos).
- Necesidad de reajustar dosis debido a enfermedad aguda, falla orgánica o interacción.

La revisión regular por farmacéuticos: **Reduce la estadía hospitalaria** y puede **mejorar los desenlaces clínicos**.

MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA DE FÁRMACOS (TDM)

El **TDM es crucial** para asegurar eficacia y minimizar toxicidad, sobre todo en escenarios de alto riesgo:

Indicaciones principales de TDM

1. Infecciones severas (sepsis, shock séptico).
2. Fármacos con **índice terapéutico estrecho**: Vancomicina, Aminoglucósidos, Antifúngicos como voriconazol.
3. **PK alterada**: ARC, Insuficiencia renal o hepática, Terapias extracorpóreas (RRT, ECMO).
4. **Alta variabilidad PK inter e intrapaciente**: Obesidad, quemaduras, fluctuación de función renal.
5. Infecciones en **sitios de difícil penetración**: SNC, endocardio, hueso, pulmón.

Evidencia actual sobre β -lactam TDM

El TDM mejora: Logro del objetivo PK/PD, Curación clínica y Curación microbiológica. Sin embargo: No ha demostrado reducir mortalidad ni AMR. Variabilidad en recomendaciones, desviaciones en implementación y confusores pueden explicar estos resultados.

RCT multicéntrico

No hubo diferencia significativa en **SOFA** entre grupos ($p = 0,39$). Pero el TDM **redujo la infradosificación** y mejoró el logro de concentraciones objetivo.

Puntos críticos finales

- Existe **gran variabilidad PK dentro del mismo paciente** durante su estadía en UCI, especialmente por cambios renales.
- Esto refuerza la necesidad de **dosis individualizadas y revaloraciones dinámicas**.
- Mejorar los tiempos de retorno y la interpretación del TDM es clave.

Herramientas útiles: **Nomogramas, Model-informed precision dosing (MIPD)**.

Cuando los antibióticos son dañinos

Los antimicrobianos pueden generar **daño directo e indirecto**, incluyendo **eventos adversos, toxicidad orgánica y microbiotoxicidad**. Este riesgo aumenta con **espectros amplios, tratamientos prolongados, terapias combinadas y cursos repetidos**.

1. Riesgo general de eventos adversos

Cada día adicional de terapia antimicrobiana incrementa el riesgo de **eventos adversos en un 4%** y de **eventos graves en un 9%**. Los eventos adversos pueden ser:

- **Reacciones inmunomediadas e idiosincráticas**, a veces favorecidas por interacciones con virus.
- **Reacciones dosis-dependientes**, derivadas de la interacción farmacodinámica con células del hospedero.

TOXICIDAD ASOCIADA A ANTIBIÓTICOS

2. Toxicidad neurológica y renal (principalmente por β -lactámicos)

Los β -lactámicos suelen administrarse en **dosis mayores a las convencionales** en pacientes críticos, lo que aumenta la toxicidad si no existe hiperfiltración (ARC) o hay disfunción renal.

Neurotoxicidad (10–15% en algunos contextos):

Manifestaciones: **Confusión, alucinaciones, Mioclonías, convulsiones y Estatus epiléptico no convulsivo.**

Fármacos más implicados: **Cefepime, cefazolina, imipenem.** Cefepime es especialmente relevante:

- **48%** de los pacientes sobredosificados presentan neurotoxicidad.
- **26%** de los pacientes correctamente dosificados también pueden presentarla.

Nefrotoxicidad: Aunque infrecuente con β -lactámicos, se potencia cuando se combinan con: **Vancomicina**, especialmente **piperacilina–tazobactam.**

MICROBIOTOXICIDAD (DISBIOSIS INDUCIDA POR ANTIBIÓTICOS)

Los antimicrobianos alteran profundamente la microbiota. Esto incluye:

3. Pérdida de diversidad bacteriana beneficiosa

Tras un curso antibiótico ocurre una rápida disminución de bacterias comensales como: **Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides.** Simultáneamente se produce un aumento de microorganismos potencialmente patógenos: **Enterobacterales, Enterococcus, Clostridium, Candida.** Además, aumenta la carga de **genes de resistencia** (resistoma).

Situaciones donde la microbiotoxicidad es más marcada:

- **Embarazo,**
- **Primera infancia,**
- **Adulto mayor,**
- **Inmunosupresión,**
- **Enfermedad grave,**
- **Antibióticos anti-anaeróbicos y/o de excreción biliar.**

4. Consecuencias clínicas de la disbiosis

- **Clostridioides difficile** por daño colónico.
- **Bacteriemias** por translocación desde el intestino.

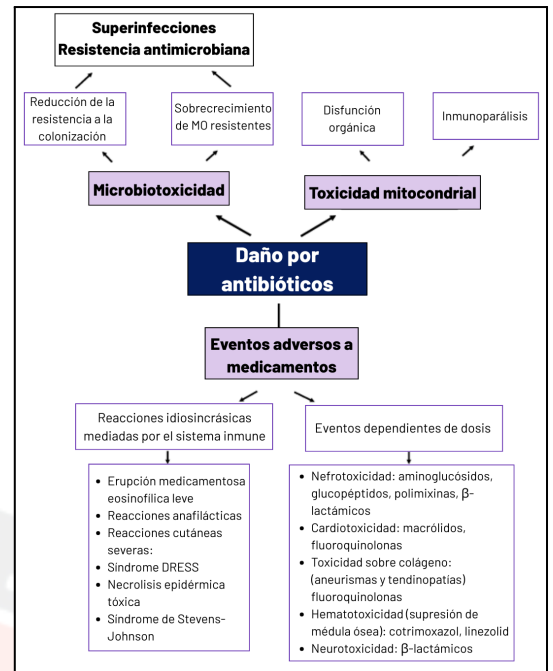
En el tracto respiratorio superior, aumenta la colonización por Enterobacteriales y *Streptococcus pyogenes*, facilitando infecciones respiratorias.

Recuperación de la microbiota: Usualmente **2–8 semanas**. Algunas especies pueden mantenerse **indetectables hasta 6 meses**.

5. Toxicidad mitocondrial e inmunológica

La exposición a antimicrobianos **bactericidas** puede producir:

- **Toxicidad mitocondrial**, que contribuye a disfunción orgánica.
- **Inmunoparálisis en sepsis**, potenciando la vulnerabilidad del huésped.



Cuándo suspender antibióticos y duración óptima de la terapia

La duración ideal del tratamiento antibiótico sigue siendo motivo de debate. A diferencia del efecto **in vitro**, donde los antimicrobianos eliminan bacterias en **horas**, en la práctica clínica la erradicación ocurre típicamente dentro de **3 días de terapia**.

1. Dinámica de eliminación bacteriana y persistencia inflamatoria

- En estudios con *Acinetobacter baumannii*, la detección por PCR disminuye rápidamente tras iniciar antibióticos eficaces.
- **Pacientes inmunocomprometidos** eliminan más lentamente el microorganismo, con **mayor mortalidad asociada**.
- Aunque los patógenos se erradiquen, **la inflamación y la disfunción orgánica pueden persistir**, de modo que continuar antibióticos en esa fase **aumenta el daño sin beneficio clínico**.

2. Estrategias para definir duración de terapia

El artículo describe **tres enfoques principales**:

a) Duraciones fijas (tradicionales)

Basadas históricamente en esquemas de **7 o 14 días**, influidos por costumbres clínicas más que por evidencia sólida. Muchos ensayos clínicos muestran que los tratamientos **más cortos son no inferiores** y a veces superiores.

Advertencia: varios estudios exigieron **estabilidad clínica y control de foco** como criterios de inclusión, por lo que sus conclusiones pueden no aplicarse a pacientes con infección muy grave.

Evidencia que apoya cursos cortos:

- **Bacteriemia intrahospitalaria (HABSI)** → cursos cortos seguros.
- **VAP** → duraciones cortas no inferiores.
- **Infecciones intraabdominales** → cursos cortos probadamente eficaces.

b) Estrategias guiadas por evaluación clínica

Aunque se utilizan marcadores inflamatorios y la estabilidad clínica para decidir, el artículo subraya que: **Los signos de inflamación pueden persistir después de la erradicación bacteriana.** A pesar de ello, **los cursos cortos fijos son no inferiores** a los basados en la evolución clínica.

c) Estrategias guiadas por biomarcadores

El biomarcador más estudiado es **procalcitonina (PCT)**, seguido por **PCR**.

Resultados clave del gran ensayo comparativo PCT vs. PCR:

- La estrategia guiada por **PCT redujo la duración en 1 día** (de 8 a 7 días).
- La estrategia guiada por **PCR NO disminuyó** la duración y mostró un **posible aumento en mortalidad**.

La evidencia acumulada indica: PCT **consistentemente reduce duración antibiótica**, especialmente usando **protocolos liberales** (PCT < 0.5 ng/mL o descenso > 80% del peak). Solo con PCT se ha observado **reducción de mortalidad** en revisiones sistemáticas cuando se aplican estos criterios amplios.

3. Persisten dudas sobre cuán corto puede ser un tratamiento

Aunque el principio “**lo más corto posible**” está bien establecido, **no existe consenso** sobre: Qué tan corto es realmente seguro. Cómo individualizar duración según **patógeno, paciente o sitio de infección**.

4. El enfoque recomendado por el artículo

La revisión concluye que la mejor estrategia es → **Revisión multidisciplinaria diaria**

Realizada por intensivistas, microbiólogos y farmacéuticos, preguntando cada día:

1. **¿Estamos usando el antibiótico correcto?**
2. **¿Podemos suspenderlo hoy?**

Este enfoque permite aplicar la evidencia disponible sin prolongar la terapia innecesariamente.

Áreas para futuras líneas de investigación

1. Diagnóstico etiológico rápido y precisión antimicrobiana

El objetivo ideal es **identificar rápidamente el patógeno** y administrar **el antibiótico más estrecho y adecuado lo antes posible**. Sin embargo, las tecnologías actuales (multiplex PCR) **no logran todavía este estándar**.

Herramientas futuras potencialmente revolucionarias:

- **Metagenómica tipo shotgun** Secuenciación completa de todos los ácidos nucleicos presentes en una muestra → permite una detección “pan-patógeno”.
- **Aproximaciones dirigidas:** *Amplicon sequencing, Hybrid-capture enrichment.*

Estas técnicas podrían mejorar fineza diagnóstica y capacidad de detección.

Desafíos pendientes: Reentrenar la forma en que los clínicos interpretan la genómica. Validación rigurosa. Evaluación de precisión, tiempos y relación costo–beneficio.

2. Optimización de la dosificación antibiótica

La evidencia muestra que las relaciones exposición–respuesta se asocian a **reducción de mortalidad cuando las dosis se optimizan**.

- **Hallazgos actuales:** Mayor evidencia disponible para **infusión continua de β -lactámicos**. Las **infusiones extendidas**, más prácticas, *aún no han demostrado ser equivalentes o superiores*. Incluso alcanzando los objetivos PK/PPD, **algunos pacientes no responden** o desarrollan resistencia.
- **Líneas de investigación necesarias:** Dosis personalizadas en **poblaciones especiales** (paciente crítico, falla orgánica, variabilidad farmacocinética). Herramientas que integren variabilidad y dinámicas del patógeno.

3. Uso de multi-ómica para guiar terapias sinérgicas y entender resistencia

La integración de **transcriptómica, proteómica y metabolómica** podría: Desentrañar mecanismos de resistencia. Identificar combinaciones antibióticas altamente sinérgicas. Facilitar terapias adaptadas al fenotipo molecular del patógeno. Este enfoque **ya ha sido usado con éxito en la práctica clínica** para optimizar combinaciones de antibióticos.

4. Investigación en interacciones huésped–patógeno

Comprender mejor la respuesta inmune frente a cepas bacterianas específicas puede sentar bases para:

Terapias de sepsis personalizadas

- Estratificar pacientes según **perfiles transcriptómicos inmunes**, identificando subgrupos con mayor probabilidad de beneficiarse de **tratamientos inmunomoduladores**.
- Predecir riesgo de mortalidad en shock séptico por firmas moleculares.
- Varios estudios ya han demostrado que el **transcriptoma de leucocitos circulantes** permite distinguir fenotipos inmunes con diferencias pronósticas.

5. Terapias no tradicionales

Existe creciente interés en opciones terapéuticas alternativas: **Bacteriófagos, Fármacos anti virulencia y Moduladores del microbioma**.

Para que estas terapias prosperen se requerirá: Plataformas de investigación colaborativa. Estudios multicéntricos globales. Regulaciones adaptadas a nuevas bioterapias.

6. Necesidad de comprender mejor los subtipos de sepsis

El artículo concluye recordando que **algunos pacientes no mejoran a pesar de recibir la mejor terapia posible**. Esto sugiere la existencia de **subtipos de sepsis aún no completamente caracterizados**, cuyo entendimiento es esencial para avanzar hacia verdaderas terapias individualizadas.

Conclusión

Los malos resultados asociados a infecciones graves y el aumento de la resistencia antimicrobiana multidrogas subrayan la necesidad urgente de **optimizar el uso de antibióticos**. La evidencia demuestra que el uso adecuado mejora los desenlaces, mientras que el uso inapropiado causa daño significativo.

A pesar de los avances en herramientas diagnósticas rápidas, **la administración temprana del antibiótico correcto, en la dosis adecuada, sigue siendo un desafío**. De acuerdo con el artículo:

- 1. Inicio de terapia antimicrobiana:** El tratamiento empírico debe iniciarse **de inmediato únicamente en pacientes con shock séptico**. En ausencia de shock, la decisión puede **posponerse de forma segura** hasta completar una evaluación clínica cuidadosa, revisar estudios iniciales y disponer de datos microbiológicos.
- 2. Cese temprano y reevaluación multidisciplinaria:** Debe considerarse la **suspensión precoz** en pacientes con cultivos negativos y evolución clínica favorable. Las rondas multidisciplinarias permiten mejorar decisiones sobre tipo, dosis y duración del tratamiento.
- 3. Selección y dosificación adecuadas:** Deben priorizarse antibióticos **de espectro estrecho, en dosis correctas**, optimizadas mediante **nomogramas** y **monitorización terapéutica de fármacos (TDM)**. La duración del tratamiento debe ser **lo más corta posible**.
- 4. Individualización de la duración en infecciones graves:** En casos de infección severa, falta de control de foco o recuperación incompleta, la duración óptima debe **personalizarse** según: Patógeno, Condiciones del huésped, Estado clínico, Revisión multidisciplinaria continua.
- 5. Inteligencia artificial en el futuro:** La IA podría apoyar la gestión antibiótica, pero requiere **validación robusta** antes de su implementación clínica segura.
- 6. Importancia del enfoque One Health y prevención:** La revisión enfatiza que el control de la resistencia bacteriana requiere medidas más allá del ámbito hospitalario: Reducir el uso de antibióticos en animales, Evitar la contaminación ambiental por antimicrobianos, Mejorar la higiene a escala global bajo un enfoque **One Health**.

Finalmente, el artículo recuerda la importancia de prevenir antes que tratar, citando a Louis Pasteur:

«En lugar de ingeniarnos para matar microbios en la herida, ¿no sería más razonable evitar introducirlos?»

TABLA CLÍNICA ÚNICA – MANEJO ANTIMICROBIANO EN INFECCIONES GRAVES

Área clínica	Recomendaciones esenciales para la práctica hospitalaria
1. Cuándo iniciar ATB	<ul style="list-style-type: none"> • Shock séptico: iniciar inmediatamente. • Sepsis sin shock: diferir hasta 3 h para evaluación, cultivos y estudios. • Evitar iniciar en inflamación no infecciosa. • Suspensión temprana si cultivos negativos + mejoría clínica.
2. Selección empírica inicial (IAAT)	<ul style="list-style-type: none"> • IAAT adecuado salva 1 vida por cada 4 en shock séptico. • Reduce estadía hospitalaria en 2,5 días. • Evitar espectro innecesariamente amplio → ↑ mortalidad, AKI, <i>C. difficile</i>. • Basar elección en fuente, riesgo de MDRO y epidemiología local.
3. Duración y suspensión de ATB	<ul style="list-style-type: none"> • Duraciones cortas (≤ 7 días) son no inferiores en VAP, intraabdominal, HABSÍ. • Patógenos suelen erradicarse en ≈ 3 días, no prolongar por inflamación persistente. • PCT permite reducir la duración (8 → 7 días). • Individualizar si foco no controlado o mala evolución.
4. Pruebas microbiológicas y diagnósticas rápidas	<ul style="list-style-type: none"> • MALDI-TOF acelera la identificación. • PCR múltiple + AMS ↓ mortalidad (OR 0,72) y ↓ tiempo a terapia óptima (- 29 h). • Limitaciones: paneles fijos, ADN no viable, costo. • Utilidad depende de tomar decisiones de desescalada.
5. PK/PD – Ajustes fundamentales	<ul style="list-style-type: none"> • β-lactámicos: $ft > MIC$ → preferir infusión continua o extendida; evidencia de mejor desenlace. • Aminoglucósidos: C_{max}/MIC → dosis única diaria. • Vancomicina/quinolonas: AUC/MIC → ajustar con TDM. • Vigilar ARC (trauma, quemados, pancreatitis, embarazo, pacientes jóvenes).
6. TDM (monitorización terapéutica)	<p>Indicado en: sepsis grave/shock, índice terapéutico estrecho (vanco, aminoglucósidos, voriconazol), ARC, ECMO, RRT, obesidad, quemaduras, SNC/endocarditis/óseo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora logro PK/PD y reduce infradosificación. No muestra reducción de mortalidad en estudios actuales.
7. Toxicidad y seguridad ATB	<ul style="list-style-type: none"> • Cada día de antibiótico ↑ riesgo de EA +4% y EA graves +9%. • Neurotoxicidad β-lactámicos (cefepime, imipenem): hasta 10–15% en riesgo renal. • Nefrotoxicidad (vanco, aminoglucósidos, polimixinas) potenciada con diuréticos. • Disbiosis prolongada: recuperación 2–8 semanas; riesgo de <i>C. difficile</i> y BSIs.
8. Monoterapia vs combinación	<ul style="list-style-type: none"> • Combinación NO reduce mortalidad en CRE ni <i>P. aeruginosa</i>. • Preferir combinación solo en <i>A. baumannii</i> y <i>S. maltophilia</i> (IDSA). • Desescalada segura en Enterobacterales BSI.
9. Rol del fármaco clínico	<ul style="list-style-type: none"> • Ajuste diario de dosis según PK, función renal/hepática. • Revisión de polifarmacia → previene interacciones graves. • Manejo de medicamentos crónicos durante enfermedad aguda. • Reduce estadía hospitalaria; puede mejorar desenlaces.
10. Principios globales del manejo antibiótico	<ul style="list-style-type: none"> • Usar antibióticos solo cuando corresponda y por la duración mínima eficaz. • Priorizar espectro estrecho y desescalar precozmente. • Reevaluación diaria por equipo multidisciplinario (¿Sigue siendo necesario? ¿Dosis correcta?). • Integrar IA/metagenómica en el futuro con validación robusta.