

## ¿Puede una estrategia de duración del tratamiento antibiótico guiada por procalcitonina o proteína c reactiva disminuir la duración del tratamiento antibiótico sin aumentar la mortalidad?

**Revisores:** Gutiérrez, Facundo Javier<sup>1</sup>; Sac, Santiago Augusto<sup>1</sup>.

1. Terapia Intensiva del Hospital Británico de Buenos Aires. CABA.

### **Dirección para correspondencia:**

[fgutierrez@hbritanico.com.ar](mailto:fgutierrez@hbritanico.com.ar); [ssac@hbritanico.com.ar](mailto:ssac@hbritanico.com.ar)

**Referencia:** Dark P, Hossain A, McAuley DF, et al. Biomarker-guided antibiotic duration for hospitalized patients with suspected sepsis: the ADAPT-Sepsis randomized clinical trial. *JAMA*. 2024 Dec 9;doi:10.1001/jama.2024.26458.

**Justificación:** La duración del tratamiento antimicrobiano es una variable relevante para mejorar el pronóstico de los pacientes con sepsis mientras que reducir la duración de la antibioticoterapia podría disminuir los efectos adversos y la resistencia antimicrobiana. Hoy en día, la duración óptima del tratamiento antibiótico es incierta y está guiada por ciertos esquemas fijos y a veces de “larga duración” asociado la mejoría clínica del paciente. Definir estrategias para disminuir el tiempo de tratamiento antibiótico para obtener una máxima efectividad clínica y mínimos daños es importante.

Actualmente, la discontinuación del tratamiento antibiótico guiada por procalcitonina y otros marcadores séricos está basada en artículos de limitada calidad metodológica por lo que el desarrollo de estudios de alta calidad puede arrojar luz sobre el tema.

**Objetivo:** El objetivo principal de este ensayo fue determinar si protocolos de tratamiento basados en el monitoreo de “Procalcitonina” (PCa) y “Proteína C Reactiva” (PCR) en pacientes adultos internados con sospecha de sepsis reduce la duración del tratamiento antibiótico (superioridad) mientras se mantiene la seguridad del paciente (no inferioridad) medido como mortalidad a los 28 días.

**Diseño:** Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, controlado en tres grupos.

Se incluyeron pacientes mayores a 18 años internados en UTI por sospecha de sepsis con antibioticoterapia iniciada dentro de las primeras 24 hs y que se consideraba que necesitaría antibióticos por lo menos por 72 hs.

Se incluyeron 41 terapias intensivas en Reino Unido pertenecientes al “National Health Service” (NHS). De los 16109 pacientes evaluados, 2761 fueron aleatorizados (8046 pacientes fueron excluidos por haber recibido la primera dosis de antibiótico hace más de 24hs y 1239 pacientes fueron excluidos por no firmar el consentimiento informado).

La aleatorización fue 1:1:1 utilizando una secuencia generada por computadora a: un grupo de “manejo usual”, un grupo de manejo según dosaje de PCa y otro grupo de manejo según dosaje de PCR. La asignación era desconocida por el paciente, los médicos tratantes e investigadores, pero no para el laboratorio que hacía las mediciones correspondientes y cargaba los resultados en un sistema “web”.

Para los pacientes aleatorizados a los grupos PCa o PCR se tomaba una muestra de sangre dentro de las primeras 24 hs de iniciado el tratamiento antibiótico y luego diariamente hasta la finalización del tratamiento antibiótico o

alta hospitalaria. Para el grupo de “cuidados usuales”: Se tomaba diariamente una muestra de sangre, pero no se realizaba medición de PCa o PCR.

Los médicos de los sitios a cargo del estudio recibían diariamente avisos por escrito sobre el manejo de los pacientes en los distintos grupos. El grupo de “manejo usual” recibía todos los días la sugerencia de seguir según el manejo usual. Por su lado, los grupos PCa y PCR recibían las recomendaciones de: seguir según manejo usual / “suspender antibióticos” / “enérgicamente suspender antibióticos” de acuerdo con los niveles de marcadores séricos (tabla 1).

Tabla 1. Protocolo de avisos en los distintos grupos

Protocolo PCa	Protocolo PCR	Aviso para los protocolos PCa y PCR	Aviso para el grupo control
Cuidados usuales + medición diaria de PCa hasta la discontinuación antibiótica.	Cuidados usuales + medición diaria de PCR hasta la discontinuación antibiótica.	Aviso escrito diario por el equipo de investigación a los médicos tratantes hasta la discontinuación antibiótica.	Aviso escrito diario por el equipo de investigación a los médicos tratantes hasta la discontinuación antibiótica.
PCa < 0.25µg/l	PCR < 25mg/l	El protocolo sugiere “enérgicamente suspender antibióticos”	seguir según manejo usual.
PCa disminuye >80% de su valor basal o PCa > 0.25 & < 0.50 µg/l.	PCR disminuye 50% de su valor basal.	El protocolo sugiere suspender antibióticos.	seguir según manejo usual.
PCa no cumple con los criterios previos.	PCR no cumple con los criterios previos.	seguir según manejo usual.	seguir según manejo usual.

### Principales medidas de resultados:

Duración total del antibiótico (en días) (objetivo final de efectividad usando análisis de superioridad). En este trabajo, con una muestra de 2760 pacientes se apuntaba a encontrar la reducción de un día de tratamiento antibiótico asumiendo un tiempo en el grupo de tratamiento usual de 7 días (SD 6) con poder estadístico del 90% y un nivel de significancia del 5%.

Mortalidad por todas las causas a los 28 días (punto final de seguridad usando análisis de no inferioridad). El trabajo apuntó a mostrar una “no inferioridad” con un margen del 5.4% (nivel de significancia unilateral de las curvas de 2.5%) asumiendo una mortalidad a los 28 días del 15% en ambos grupos de tratamiento.

### **Resultados:**

918 pacientes asignados a cuidados estándar, 918 pacientes asignados a tratamiento guiado por “Procalcitonina”, 924 pacientes asignados a tratamiento guiado por “Proteína C Reactiva”. La edad media de los pacientes fue de 60.2 años, 60% hombres, media de APACHE II: 17.3, 51% de pacientes con sepsis, 49% con shock séptico según la definición SEPSIS III.

**Efectividad.** Tratamiento estándar vs tratamiento guiado por PCa (duración media: 10.7 [SD: 7.6]) vs 9.8 [SD: 7.2] diferencia media: 0.88 días. (IC 95% 0.19 a 1.58;  $p = .01$ ). El análisis bayesiano demostró que la probabilidad de encontrar una diferencia media de al menos 0.5 días en la duración del tratamiento antibiótico fue del 85%.

Tratamiento estándar vs tratamiento guiado por PCR (duración media: 10.7 [SD: 7.6]) vs 10.6 [SD, 7.7] diferencia media: 0.09 días (IC 95% -0.60 a 0.79;  $P = .79$ ).

**Seguridad:** Tratamiento usual vs tratamiento guiado por PCa. Mortalidad 19.4% para tratamiento usual y 20.9% para PCa con una diferencia absoluta del riesgo de 1.57 (95% CI, -2.18 to 5.32;  $p = .02$ );

Con respecto al tratamiento usual vs tratamiento guiado por PCR. Mortalidad, 19.4% [170/878] para tratamiento usual vs 21.1% para PCR con una diferencia absoluta del riesgo de muerte 1.69 (95% CI, -2.07 to 5.45; p = .03)

Mortalidad a los 90 días de tratamiento usual vs PCa de 25.5% vs 26.6% respectivamente con diferencias absolutas del riesgo de -0.09 (-4.29 a 4.08)

**Conclusiones de los autores:** El tratamiento guiado por procalcitonina reduce de manera segura el tiempo de tratamiento antibiótico comparado con cuidados estándar.

**Institución financiadora:** Instituto nacional de investigación en salud y atención británico (NIHR)

**Declaración de conflictos de interés:** El autor principal recibió subsidios de Roche y Abbott vía el NIHR para proveer de reactivos a los centros que no estaban disponibles de manera rutinaria.

**Correo de los autores del artículo original:** [adaptsepsistrial@warwick.ac.uk](mailto:adaptsepsistrial@warwick.ac.uk)

**Palabras Clave:** sepsis, procalcitonina, antibióticos.

**Comentario Crítico:**

Según nuestro conocimiento, este trabajo es el primero en abordar con alta calidad metodológica el tema de marcadores serológicos para suspender el tratamiento antibiótico en pacientes con sepsis. Tuvo un enfoque pragmático, tratando de imitar el trabajo diario en el que los valores de PCa y PCR se agregan al contexto clínico para la decisión de suspender el antibiótico.

A simple vista podemos ver como un protocolo guiado por el dosaje diario de PCa disminuye los días de tratamiento antibiótico en aproximadamente 20 hs (cercano al 10% del tiempo de tratamiento antimicrobiano total) evitando potencialmente la exposición de los pacientes a antibióticos innecesarios, ahorrando recursos hospitalarios y potencialmente evitando resistencia antibiótica pero a costa de aumento de la mortalidad a los 28 días aunque, según los autores, dentro de un margen de no inferioridad aceptable. Esto nos podría hacer pensar que el uso del dosaje de PCa para la suspensión de antibióticos podría ser una opción viable en la práctica diaria, particularmente si la mortalidad a los 90 días resulta similar. De esta manera tendríamos el beneficio de un menor tiempo de antibióticos sin diferencias en la mortalidad a largo plazo.

Sin embargo, al hacer un análisis exhaustivo de los datos debemos hacer notar algunos puntos:

-El tiempo esperado de tratamiento antibióticos en el grupo de manejo usual era de 7 días (SD: 6), sin embargo el tiempo que recibieron efectivamente los pacientes asignados al grupo manejo usual fue aproximadamente 4 días mayor (10.7 días [SD: 7.6]) planteándose la posibilidad de que el diseño del estudio no favoreció la reducción de tiempos en el grupo guiado por PCa sino, un aumento de los tiempos en el grupo de cuidado usual tal vez porque el equipo tratante esperaba la recomendación por escrito de detener el tratamiento incluso cuando el paciente ya había cumplido los tiempos habituales de tratamiento antibiótico.

-El rango mínimo del beneficio del uso de un protocolo guiado por PCa es de 0.19 días (aproximadamente de 6 hs) y el aumento máximo obtenido en la mortalidad fue de 5.32%. Una relación riesgo/beneficio que parecería ser

perjudicial independientemente que esté dentro del margen de no inferioridad definido a priori.

-Por otro lado, es también relevante analizar/resaltar que un porcentaje no despreciable de pacientes con sepsis o shock séptico asignados a los grupos PCa o PCR, se les sugiere suspender el tratamiento antibiótico a partir del primer o segundo día debido a valores bajos de estos marcadores. Incluso algunos de estos pacientes fallecieron poco tiempo después.

Ciertamente este trabajo dará para discutir muchísimo en los próximos años y será usado tanto por los detractores como por los partidarios del uso de PCa para la suspensión temprana de antibióticos.