

TRABAJO DE REVISIÓN

Antibioticoterapia en estadios finales de la vida

Recibido: 30/12/19 Aceptado: 7/9/20

Martín Hojman¹, Adriana Basombrío², Eugenia Di Libero³, Pablo Scapellato⁴, Lilita Clara⁵, Lautaro de Vedia⁶ y Comisión de Uso Adecuado de Antibióticos y otros Recursos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) (Integrantes: Gisella Bejarano, Adriana Basombrío, Germán Bernardi, Lilita Clara, Ángel Colque, Rosita Contreras, Javier Desse, Eugenia Di Libero, Marcelo Gañete, Martín Hojman, Vanesa Kaneshiro, Gustavo Lopardo, Fernando Mozun Tamborenea, Analía Mykietiuik, Carolina Osuna, Pedro Pesacq, Daniel Pryluka, Alicia Puscama, Héctor Ralli, Claudia Rodríguez, Andrés Sandor, Pablo Scapellato y Marcela Vera Blanch).

RESUMEN

Introducción: El uso indiscriminado de antibióticos se asocia al incremento de la resistencia. En el cuidado de pacientes en estadios finales de enfermedades avanzadas, el manejo de antibióticos es objeto de controversias. Esta revisión evaluará la evidencia publicada sobre este tema, intentando responder a tres interrogantes. ¿Por qué se indican antibióticos en pacientes terminales? ¿Cuáles son las consecuencias potenciales? ¿Hay una única perspectiva?

Discusión: La indicación de antibióticos en estadios finales de la vida obedece muchas veces a la inseguridad de los médicos con respecto a las ventajas y las desventajas de su utilización en este escenario, preferencias de pacientes y familiares, posibilidad de confort o control de síntomas y temor a problemas legales. Sin embargo, no está claro el beneficio de los antibióticos en el control de síntomas ni su impacto en la supervivencia.

Conclusiones: La Comisión de Uso Adecuado de Recursos de SADI propone analizar y considerar en cada caso: 1) La decisión de prescribir antibióticos deber ser consensuada con el paciente y sus familiares; 2) Al ingreso de pacientes con enfermedades terminales se deben establecer las posibles conductas a adoptar ante un cuadro infeccioso; 3) Las instituciones deben desarrollar programas tendientes a proteger al paciente y empoderar a los profesionales en la toma de determinaciones; 4) Los programas institucionales de antibióticos deben intervenir en la toma de decisiones

¹ Infectología y Control de Infecciones, Hospital Gral. de Agudos "Bernardino Rivadavia", CABA.

² Servicio de Infectología, Hospital Regional, Ushuaia, Tierra del Fuego.

³ Sector Farmacia Clínica, H.I.G.A. "Evita", Lanús, Provincia de Buenos Aires.

⁴ Unidad de Infectología, Hospital "Donación Francisco Santojanni", CABA.

⁵ Sección Infectología y Control de Infecciones, Hospital Italiano, CABA.

⁶ Departamento de Terapia Intensiva, Hospital "Francisco J. Muñiz", CABA.

Dirección para la correspondencia: Martín Hojman.
Ángel Justiniano Carranza 974, C1085 CABA.
Email: martin_hojman@hotmail.com

El presente trabajo no cuenta con ningún tipo de financiamiento. Los autores declaran que los contenidos del material que se presenta no han sido publicados anteriormente y se hacen responsables de la totalidad de su contenido.

en este escenario; 5) El Equipo de Cuidados Paliativos debe ser involucrado en el proceso. Evitar el sobreuso de antibióticos es una consideración esencial de salud pública para minimizar la resistencia antimicrobiana.

Palabras clave: antibióticos, paciente terminal.

Introducción

La creciente resistencia antibiótica es en la actualidad uno de los problemas más importantes de salud pública y constituye sin dudas un verdadero desafío. El aumento del uso de antibióticos en los hospitales es uno de los factores asociados a ese incremento de las tasas de resistencia. Se ha reportado que entre el 30 y el 50% del uso de antibióticos a nivel hospitalario es innecesario e inapropiado, lo cual conlleva a la selección de bacterias multirresistentes, con mayores tasas de hospitalización, mortalidad y costos asociados. Por otra parte, la disponibilidad de nuevos antibióticos es todavía limitada, por lo que en ocasiones se cuenta con muy pocas o ninguna alternativa terapéutica para el tratamiento de infecciones causadas por agentes multirresistentes (1). En respuesta a esta problemática fueron desarrollados programas de optimización de antimicrobianos, a pesar de lo cual la prescripción inadecuada de antibióticos sigue siendo alta en todo el mundo (2). Se estima que para el año 2050 se producirán 10 millones de muertes atribuibles a la resistencia a antibióticos y que esa será la principal causa de muerte (3).

En el cuidado de los pacientes en estadio final de enfermedades avanzadas, a menudo se plantean controversias sobre la conducta a seguir en la dirección del manejo de complicaciones específicas. La mayoría de los pacientes en este estadio tienen síntomas que no solo causan malestar, sino también impactan en la calidad de vida. Varios factores, relacionados tanto con la enfermedad de base como con los tratamientos recibidos (por ejemplo, medicaciones, inmunosupresión, malnutrición y la presencia de catéteres y/o heridas), hacen que las complicaciones agudas más comunes sean las infecciones. En un estudio de autopsias realizado en pacientes con cáncer u otras patologías terminales, la neumonía fue evidente en el 79% de los casos y constituyó la causa final de muerte en el 44% (4). Por lo tanto, la utilización de antimicrobianos en estos pacientes es particularmente alta, llegando en algunos reportes hasta casi el 90% (5-7). En una revisión sistemática de estudios sobre uso de antimicrobianos en cuidados paliativos, entre el 92 y el 100% de los pacientes con procesos infecciosos documentados recibieron antibióticos (8). En muchos casos se administran días o semanas previas a la muerte, aún en ausencia de síntomas clínicos atribuibles a infección bacteriana (9-11). Un estudio conducido en Corea mostró que el 63,8% de los pacientes con cáncer recibieron terapia antimicrobiana hasta el día de su muerte, a pesar de que en más de la mitad de los casos ya se contaba con la orden de "no resucitar" (12). En muchos casos, se administran días o semanas previas a la muerte, aún en ausencia de síntomas clínicos atribuibles a infección bacteriana (9, 11).

El beneficio y la utilización óptima de antibióticos en pacientes con cáncer bajo tratamiento paliativo, especialmente en el periodo terminal de la vida, no está bien documentado y es materia de controversia (13). De todos modos, se desconoce cuál es el real impacto de esto en el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Por otra parte, se describen otras consecuencias potencialmente negativas del uso de antibióticos: efectos colaterales y adversos, necesidad de utilización de procedimientos invasivos, riesgo aumentado de infecciones oportunistas subsecuentes y prolongación del proceso de muerte no deseado. Es posible, también, que los antibióticos no sean efectivos debido a alteraciones fisiológicas propias del paciente terminal (disminución de la perfusión tisular, aumento del volumen de distribución y alteraciones del sistema inmune) (14).

El imperativo de optimizar el uso de antibióticos es hoy en día indiscutible. Sin embargo, en la situación de etapas terminales de la vida, la agenda de optimización se enfrenta en la práctica con complejos problemas éticos, dada su naturaleza multidimensional, incluyendo también el contexto emocional en donde el médico y el paciente (y su familia) confrontan colectivamente con la muerte (15).

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia publicada sobre este tema en base a la respuesta a tres interrogantes: ¿Por qué se indican antibióticos en los pacientes terminales? ¿Cuáles son las consecuencias potenciales? ¿Hay una única perspectiva?

¿Por qué se indican antibióticos en los pacientes terminales?

El alto uso de antibióticos en pacientes bajo cuidados paliativos es una práctica común. Esto podría ser explicado por varias razones:

1. Muchos pacientes son atendidos por oncólogos, con menor experiencia en cuidados paliativos, por lo que eligen tratamientos agresivos en vez de observación o control de síntomas. Puede ser, además, que para los médicos los antibióticos sean medicación "de rutina", menos sujetos a la disyuntiva sobre si deben ser suspendidos o no. Los médicos pueden sentirse más cómodos si deciden tratar una condición a priori reversible en un paciente terminal (16-20).
2. En muchos casos, los pacientes y/o sus familiares prefieren un tratamiento agresivo con antibióticos aún con mínimas posibilidades de mejoría. El concepto de uso de antibióticos como parte del cuidado habitual puede dar algún confort

simbólico a los pacientes, a sus cuidadores y a sus familiares.

3. El diagnóstico de infecciones en un paciente en cuidados paliativos es en general dificultoso. Muchas veces, los indicadores que hacen sospechar infección posible como fiebre o aumento de leucocitos no están presentes. Drogas de uso frecuente en cuidados paliativos, como paracetamol, antiinflamatorios o corticoides, pueden alterar las respuestas febriles y el recuento de leucocitos, confundiendo el diagnóstico de infección (21). Además, la evaluación diagnóstica (cateterización vesical, radiografías de tórax, extracciones de sangre) y el tratamiento (vías endovenosas) de infecciones sospechadas pueden causar un perjuicio considerable en pacientes terminales.

4. Cuando se analizan las motivaciones del uso de antibióticos en esta población se plantea el control de los síntomas que eventualmente causarían malestar al paciente, incluyéndolo dentro de los cuidados paliativos. Sin embargo, excepto en casos de infección urinaria, no hubo evidencias claras de mejora de síntomas relacionados con infección mediante el uso de antibióticos. Determinar si la fiebre es de causa infecciosa, tumoral o de otra causa, y decidir cuáles síntomas de infecciones sospechadas podrían responder a algún antibiótico puede ser de difícil juicio clínico, en particular en una población de pacientes que tiene varios problemas médicos activos y donde el objetivo es controlar los síntomas (22, 23).

5. Según la Organización Mundial de la Salud, los cuidados paliativos son medidas que mejoran la calidad de vida de los pacientes y sus familiares a través de la prevención y el alivio del sufrimiento, mediante la identificación temprana y el tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, sociales

y espirituales. Por lo tanto, es importante que los efectos adversos de los diferentes tratamientos no sean mayores que los posibles beneficios. En los casos en que los pacientes padecen enfermedades terminales, sin chances de respuesta a tratamientos, se ofrecen cuidados paliativos. Nuevamente, se plantea la disyuntiva de qué pacientes deben recibir estos cuidados.

La escala ECOG, diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de Estados Unidos y validada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses, semanas e incluso días (24) (Cuadro 1). Esta escala define que la quimioterapia paliativa debe ser dirigida a los pacientes con un valor inferior a 3, ya que solo en esos casos se ha visto asociación con mejoría de la calidad de vida del paciente (21, 24). Es probable que el mismo criterio pueda ser empleado con respecto a las tomas de decisiones relacionadas a la antibioticoterapia (25), teniendo en cuenta que las infecciones pueden causar al paciente síntomas molestos, como fatiga, dolor y malestar. El dilema es si los antibióticos deberían ser considerados parte del tratamiento paliativo por su potencialidad de mejorar síntomas que le causen al paciente malestar y peor calidad de vida.

6. Finalmente, debe consignarse que en ocasiones la justificación del uso de antibióticos en pacientes terminales se basa en conceptos que no tienen correlación con la literatura médica, sino más bien en la inseguridad de los médicos ante determinadas situaciones, incluyendo el temor a padecer problemas de tipo legal (26, 27).

Cuadro 1. Escala de ECOG (modificado de Oken, M., Creech, R., Tormey, D., et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982; 5:649-655) (24)

Grado	Descripción
0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente solo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
3	El paciente necesita estar en la cama más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria, como por ejemplo el vestirse.
4	El paciente permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	Fallecido.

¿Cuáles son las consecuencias potenciales del uso de antibióticos en pacientes terminales?

1. Antibióticos y control de síntomas

Como fue mencionado en el punto anterior, una de las justificaciones para el uso de antibióticos en pacientes terminales se basa en la idea de que estos agentes podrían ser parte de lo que se considera cuidados paliativos, ya que al mejorar los síntomas mejorarían la calidad de vida y aliviarían el sufrimiento. Sin embargo, no hay consenso sobre el papel de los antibióticos en el control de síntomas. Se realizaron varios estudios al respecto, en los que la mejoría en la condición del paciente y/o de los síntomas relacionados para todos los sitios de infección (reducción de fatiga, resolución de fiebre y/o recuperación de energía por parte del paciente para realizar actividades de su elección), seguido a la administración de antibióticos por cualquier vía, fue variable. Se reportaron control de síntomas en un porcentaje que va desde el 15 al 76% de los pacientes (28), lo que representa un rango muy amplio para llegar a alguna conclusión.

Los resultados son muy variables de acuerdo con el sitio de infección. En pacientes con infección urinaria, la mejoría sintomática llegó hasta el 92% de los casos (21, 29-32). Por el contrario, en pacientes con neumonía, los resultados son contradictorios: se reportaron mejoras sintomáticas en hasta un 53% de los casos (31-34). Menos claro aún es en casos de sepsis, donde el único estudio que exhibió asociación significativa entre uso de antibióticos y alivio sintomático presentaba una discutible estratificación diagnóstica (35). Con respecto a la fiebre, se reportó resolución de la misma en 48% a 54% de los casos en distintas publicaciones, incluyendo en 7% de casos no tratados con antimicrobianos (12). Un estudio mostró que no medicar con antibióticos durante episodios febriles, sin aclarar la etiología de la misma, en pacientes en estadios finales de la vida, se asoció significativamente con mayor mortalidad, comparado con los que sí habían recibido (14).

2. Antibióticos y supervivencia

Al indicar antibióticos o decidir su retiro en pacientes en sus últimos días de vida, el tiempo de supervivencia es un factor que entra en consideración, muchas veces, con la idea de retrasar la muerte respondiendo a deseos de los familiares. Sin embargo, prolongar la vida puede llevar al inevitable progreso de la enfermedad crónica de base, con el consiguiente aumento del sufrimiento del paciente y sus allegados, lo que podría ser contrario a los deseos del propio enfermo (36).

En un estudio se exploró prospectivamente el impacto de los antibióticos en la supervivencia de pacientes terminales con cáncer e infecciones en un contexto colaborativo de proceso de toma de decisiones (37). En dicho trabajo se concluyó que la administración de antibióticos prolongó la supervivencia de pacientes con estadía hospitalaria mayor de una semana. Sin embargo, también evidenció que la supervivencia disminuyó en pacientes en los que los antibióticos fueron administrados dos días previos al deceso. Por lo tanto, la sugerencia de evitar tratamiento antibiótico en este periodo hace necesario el diagnóstico de muerte inminente, ya que ayudaría a determinar la racionalidad ("apropiabilidad") del tratamiento en pacientes terminales.

Es interesante, entonces, analizar el término "paciente terminal". Las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), de Reino Unido, lo define como paciente con expectativas de vida de dos o tres días (38). A pesar de no haber aún un método predictivo que determine con exactitud cuándo ocurrirá el deceso, algunos síntomas y signos fueron sugeridos como indicativos de estadios terminales del proceso de muerte. Uno es el "estertor agónico" ("death rattle"), término que se aplica a pacientes moribundos para describir el ruido producido por los movimientos oscilatorios de las secreciones en las vías aéreas superiores en asociación con las fases inspiratorias y espiratorias de la respiración. Generalmente se visualiza en pacientes terminales que se encuentran obnubilados o están muy débiles como para expectorar. Su presencia demostró ser un predictor de muerte en los siguientes dos días (39). Postración, estado semicomatoso, capacidad solo de ingesta líquida en sorbos o incapacidad total de ingesta oral también fueron propuestos como signos marcadores de fases terminales en pacientes con cáncer (40). Sin embargo, no existe ninguna norma en la actualidad que desaconseje el uso razonable de antibióticos en pacientes terminales con cáncer antes de la aparición de dichos síntomas.

3. Antibióticos y resistencia en pacientes terminales

Si bien está claramente demostrada la asociación entre uso de antibióticos y colonización por bacterias multirresistentes (41), existen pocos estudios que se focalizan en determinar en qué grado la antibioticoterapia en pacientes en estadios finales de la vida es un factor predictor significativo de adquisición de organismos resistentes.

Un estudio que incluyó pacientes de terapia intensiva identificó el uso de antimicrobianos en pacientes terminales como un factor de riesgo independiente de colonización con organismos

multirresistentes, concluyendo en que estos pacientes pueden constituir un reservorio de bacterias resistentes en la unidad (42). Varios trabajos demostraron que la colonización por microorganismos multirresistentes fue común en pacientes con estadios avanzados de enfermedades (12, 43). Esto obliga a la adopción de medidas de aislamiento y precauciones de contacto, lo cual agrega una carga psicológica adicional a los pacientes y familiares, en abierta contradicción con los objetivos de los cuidados paliativos (42, 44).

4. Costos

El costo es otro tema a tener en cuenta. Si los antimicrobianos difícilmente van a provocar un alivio de los síntomas, se debería evaluar costo/beneficio en su utilización. Los costos de antibióticos no solo incluyen el precio del antibiótico en sí, sino que además el gasto en vías, estudios relacionados con su uso, rayos, etc. (39). Sin embargo, en una encuesta realizada en los Estados Unidos a 283 médicos acerca de su percepción sobre el uso de antibióticos en etapas finales de la vida, solo un cuarto de los encuestados dio importancia a los costos en el momento de retirar un tratamiento (45).

¿Hay una única perspectiva?

1. La visión de los pacientes y sus familiares

Uno de los pilares en la toma de decisiones sobre si tratar o no con antimicrobianos un paciente en fase terminal de la vida es la propia voluntad del individuo y de sus familiares. Es posible que la mayoría de los pacientes y sus familiares perciban a la prescripción de antibióticos como relativamente benigna y carente de riesgos (45). Al respecto, se publicaron varias encuestas realizadas entre los mismos. En ellas, los antibióticos fueron algunas de las terapias menos rechazadas, en comparación a resucitación cardiopulmonar y ventilación mecánica. Sin embargo, cuanto más severa es la situación clínica percibida, es mayor el porcentaje de pacientes que rechaza el tratamiento antibiótico. El rango de rechazo fue del 2% para un escenario hipotético con actual "estado de salud", y de un 82% en uno que comprendía coma. Consultados al respecto familiares de pacientes terminales, no hubo diferencia con las preferencias de los pacientes (22).

2. La visión de los médicos

En un trabajo donde se encuestó a profesionales de la salud de diferentes especialidades, la limitación en uso de productos sanguíneos fue preferida a la de uso de antibióticos, pero hubo una preferencia en restringir el uso de antibióticos al de uso

de ventilación mecánica o de fluidos IV. Los especialistas en enfermedades infecciosas no difirieron de otros especialistas en estas tendencias (46). En otra encuesta, llevada a cabo en los Estados Unidos para conocer su percepción sobre el uso de antimicrobianos en pacientes terminales, y en la que se recibieron 283 respuestas, más del 90% estuvo de acuerdo con que el sobreuso de antibióticos contribuía a la resistencia bacteriana y que los médicos prescriptores tenían responsabilidad en reducir el uso innecesario de los mismos. Solo el 50% estuvo de acuerdo con que el uso de antibióticos al final de la vida aumentaba la resistencia, con diferencias significativas entre los médicos de adultos (60,5%) y los pediatras (38,2%). Las infecciones con la más alta proporción de médicos optando por continuar el tratamiento fueron neumonía y aquellas del sistema nervioso central. La mayoría contestó que era importante respetar los deseos del paciente o de sus familiares con respecto al tratamiento de infecciones. El alivio del dolor, la mejora en la funcionalidad respiratoria, la percepción de probabilidad de cura o de prevención de progresión de la infección con el uso de antimicrobianos, a pesar de la enfermedad de base, fueron datos de peso al tomar la decisión de tratar o continuar con antibióticos. La idea de la imagen también quedó expuesta a la justificación de la indicación o mantenimiento de antibióticos para asegurar a las familias que el equipo hace todo lo posible por su ser querido y no ser vistos como "insensibles". Con respecto a razones para discontinuar el tratamiento antibiótico, era sustancial la opinión del paciente y sus familiares, además de la percepción de que el tratamiento indicado ya no era útil para el control de la infección (47). En un estudio sobre 63 pacientes con enfermedad terminal (86% con demencia) a los que se les suspendieron los antibióticos, las razones médicas para la suspensión fueron la percepción del médico de una muerte cercana y/o la falta de respuesta al tratamiento de base (48).

3. Perspectiva ética

Al indicarse un tratamiento a un paciente, principios éticos como responsabilidad individual (autonomía), responsabilidad social (solidaridad), vulnerabilidad, integridad, privacidad, reciprocidad y equidad deben, en su conjunto, asegurar los intereses individuales y la sustentabilidad para generaciones futuras (49). Sin embargo, no hay guías escritas referidas al uso de antibióticos en el paciente oncológico terminal, por lo que tratar o no tratar implica consideraciones éticas. La dificultad de tomar decisiones en esas situaciones fue objetivada en varias publicaciones que discuten factores éticos y filosóficos al respecto (50-52).

Una de las definiciones importantes desde el punto de vista

ético es la de la "futilidad médica". Dicho concepto se refiere a una intervención que es poco probable que produzca un beneficio significativo para el paciente (53). Se distinguen dos tipos de futilidades: cuantitativa, en la cual la probabilidad de que una intervención beneficie al paciente es excesivamente pobre (1%); y cualitativa, en la cual la calidad del beneficio es excesivamente pobre, por ejemplo, si el tratamiento meramente preserva a un paciente inconsciente o falla en terminar la total dependencia de cuidados intensivos, los médicos deberían considerar el tratamiento como fútil (55). El análisis de la utilidad o la futilidad es un factor importante en la decisión de tratar o no con antibióticos al paciente terminal. Hay dos situaciones en las que abstenerse del uso de antibióticos podría ser éticamente adecuado. La primera es cuando los antibióticos no ofrecen ni confort ni prolongación de la vida. La segunda, cuando la calidad de vida del paciente llega a un punto de deterioro tal que la prolongación de la misma no es considerada beneficiosa por el mismo paciente. En ese caso, la decisión debe involucrar al paciente y/o su entorno legal (55).

El conflicto ético se encuentra entre el derecho individual del paciente a recibir el mejor tratamiento antibiótico y la necesidad de prevenir la emergencia de resistencia antibiótica de las bacterias. Por lo tanto, debe haber un balance entre los intereses del paciente actual y los de potenciales futuros pacientes, en otras palabras, tomar decisiones en función de un interés individual o colectivo (22).

Discusión

El uso indiscriminado de antibióticos está relacionado con la emergencia y el aumento de gérmenes multirresistentes que pueden afectar al mismo paciente o a otros en la institución donde se encuentran. El tratamiento de infecciones por estos microorganismos es cada vez más difícil, a menudo requiriendo la asociación de varios antibióticos. Esto es un problema preocupante de salud pública a nivel mundial. Además, como consecuencia, es cada vez más frecuente que los pacientes sean colonizados por organismos multirresistentes, por lo que muchas veces sus últimos días se desarrollen bajo estrictas precauciones de aislamiento, lo que lleva a que el contacto con sus seres queridos sea a través de visitas limitadas y la barrera que generan los guantes y camisolines.

La utilidad de la indicación de antibióticos o el mantenimiento de los mismos en pacientes terminales o en últimos estadios de la vida es controversial. No es posible calcular si los antibióticos van a aumentar la chance de cura o si no indicarlos va a llevar a la muerte. Consecuentemente, los antibióticos no caen en la

categoría de tratamientos sostenedores de la vida, como, por ejemplo, soporte ventilatorio o alimentación mediante sonda nasogástrica. Aunque el uso de antibióticos puede ser visto como de relativamente menor posibilidad de causa de daño directo al paciente que otras intervenciones (intubación, diálisis, etc.), los riesgos de su utilización no son triviales.

Con respecto a la idea de que el uso de antibióticos podría aumentar la sobrevivencia de los pacientes en estadios terminales de la vida, debe plantearse si este objetivo es congruente con la realidad. Los antibióticos no son capaces de alterar la historia natural de la mayoría de los pacientes en fase terminal, por lo tanto, el objetivo de prolongar la vida debe medirse junto con la posibilidad de prolongar el sufrimiento (56). En ese caso, el propósito entraría en colisión con el de mejorar el confort del paciente. Además, al tratar una razón superficial de deterioro clínico se puede causar una falsa esperanza de mejoría, haciendo que los pacientes no comprendan cabalmente su situación clínica y se aferren al tratamiento antibiótico. Para salvaguardar la dignidad de los pacientes en cuidados paliativos, los tratamientos que posiblemente aumentan el malestar de los pacientes requieren una importante justificación (6).

La decisión sobre el uso o no de antibióticos debería formar parte de un plan de cuidado realizado previamente al momento de crisis, con las preferencias documentadas. En las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) se sugiere que los programas de optimización de antibióticos (PROA) deben otorgar apoyo a los encargados del cuidado de pacientes terminales en decisiones relacionadas al tratamiento antibiótico (recomendación de buena práctica) (57). El papel de los PROA es fundamental para guiar al resto de la comunidad médica en la toma de decisiones al respecto (58). La incorporación de equipos de cuidados paliativos al mismo podría llevar a una reducción en el uso de antibióticos, mediante la determinación conjunta con respecto a si un paciente es candidato a realizar cuidados mínimos o no, y el riesgo/beneficio del uso de antibióticos (59).

Pacientes y familiares deben ser escuchados e involucrados en la discusión sobre cuál es el mejor tratamiento para los procesos infecciosos de los pacientes. Si la preferencia de ellos es optimizar el confort, entonces es razonable recomendar la no evaluación ante una sospecha de infección y circunscribirse al cuidado paliativo. Si, por otro lado, priorizan vivir el mayor tiempo posible, y el eventual beneficio del uso de antibióticos es mayor que sus riesgos, entonces la recomendación debería ser realizar los métodos diagnósticos necesarios.

Conclusión

En virtud de todo lo expuesto, y ante la ausencia de normativas claras, la Comisión de Uso Adecuado de Recursos de la Sociedad Argentina de Infectología propone analizar en cada caso las siguientes consideraciones:

1. La decisión de prescribir o no antibióticos en pacientes terminales es un desafío y debe ser consensuado con el paciente y sus familiares. La aproximación debe basarse en una decisión compartida, en forma similar a otras decisiones en pacientes en estadio final de la vida (21).

2. Al momento del ingreso de un individuo con una enfermedad amenazante de la vida a una unidad de cuidados intensivos, de cuidados agudos o de cuidados crónicos, se debe plantear al paciente y sus allegados las posibles conductas a adoptar ante un eventual cuadro infeccioso. Estas son:

a. Si el objetivo primario es el confort del paciente, no iniciar tratamientos antibióticos, a menos que se pronostique que los mismos conferirán un alivio sustancial.

b. Si el objetivo es la sobrevida, y esta beneficiará al paciente, los tratamientos antibióticos se deberían administrar tras un adecuado diagnóstico clínico y, de ser posible, microbiológico.

c. En el caso de conseguir evidencia adecuada de infección bacteriana, se deben indicar antibióticos por la vía menos invasiva posible y del menor espectro posible y con cursos breves de terapia (45).

d. Si se ha evaluado convenientemente que el tratamiento antimicrobiano no conferirá ningún beneficio contundente, apoyarse en medidas de confort no antimicrobianas y no iniciar o bien retirar este tipo de intervención.

e. Discontinuar la terapia antibiótica puede ser más difícil que no iniciarla. Si un tratamiento es iniciado y posteriormente se considera que la continuidad no es útil para el paciente, puede ser retirado. Esta decisión también debe ser discutida con el paciente y sus familiares.

f. Documentar, del mismo modo que con un consentimiento informado, la voluntad de los involucrados respecto de los pasos a seguir, entendiendo este proceso como una situación dinámica en la que las preferencias pueden variar.

3. Las instituciones tienen la responsabilidad de habilitar

programas tendientes a la protección del paciente y empoderar a los profesionales al momento de tomar determinaciones en este sentido, a fin de no dejarlos desprotegidos, ni tampoco permitir que las actitudes sean un compendio de voluntades individuales, sujetas a variabilidad.

4. Los PROA deberían intervenir apoyando a médicos de cuatro maneras generales: 1) discerniendo si los eventuales efectos adversos de los antibióticos pueden ser más perjudiciales que los potenciales beneficios; 2) trabajando en forma conjunta y cercana a los equipos de cuidados paliativos, sobre todo en la determinación sobre si el uso de antibióticos puede ser más relacionado a una medida para prolongar la vida que como una paliativa; 3) desarrollando guías claras, idealmente con planes prefijados para casos de manejo de pacientes en estadios terminales; 4) educando a los médicos, focalizando en los riesgos y beneficios potenciales de uso de antibióticos en estadios terminales (60).

5. Involucrar en la decisión y el abordaje a un equipo de cuidados paliativos.

6. Los médicos tratantes deben saber que no tienen la obligación de tratar a un paciente cuando los beneficios en el pronóstico o en el control de los síntomas no están bien establecidos. Ellos son responsables de los pacientes bajo su cuidado directo, de sus futuros pacientes y de toda la sociedad. Evitar el sobreuso de antibióticos para minimizar la resistencia antimicrobiana es una consideración esencial de salud pública para prevenir la inutilidad de los antibióticos en un futuro.

Los fines de la medicina deben ser algo más que la curación de la enfermedad y el alargamiento de la vida. Deben poner un énfasis especial en aspectos como la prevención de las enfermedades, la paliación del dolor y el sufrimiento, también situar al mismo nivel el curar y el cuidar, y advertir contra la tentación de prolongar la vida indebidamente (61). La limitación del esfuerzo terapéutico consiste en no aplicar medidas extraordinarias o desproporcionadas para la finalidad terapéutica que se plantea en un paciente con mal pronóstico vital y/o mala calidad de vida. Existen dos tipos: no iniciar determinadas medidas o retirarlas cuando están instauradas (62). Desde el punto de vista ético, los antibióticos de última generación deberían estar incluidos en la limitación del esfuerzo terapéutico, junto con intubación endotraqueal, ventilación mecánica invasiva, aporte de drogas vasoactivas y no ingreso a unidades de mayor complejidad. Cuando la limitación del esfuerzo terapéutico se inicia, no se abandona al paciente; se da prioridad a que se encuentre junto a su familia en los momentos finales de la vida, que cuente con confort y alivio del sufrimiento (63).

Bibliografía

1. World Health Organization – Global Action Plan on Antimicrobial Resistance – Geneva, WHO, 2018. En: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>. Consultado en noviembre 2019.
2. Comité de Antimicrobianos PROA y Resistencia - Asociación Panamericana de Infectología - Guía para la Implementación de un Programa de Optimización de Antimicrobianos (PROA) a Nivel Hospitalario – 2016. En: http://www.apinfectologia.com/wp-content/archivos/manual-PROA_2016.pdf. Consultado en noviembre 2019.
3. Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance (IACG) – No Time to Wait. Securing the Future from Drug-Resistant Infections. Report to the Secretary General of the United Nations – Abril 2019. En: https://www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6. Consultado en noviembre 2019.
4. Abdel-Karim IA, Sammel RB, Prange MA. Causes of death at autopsy in an inpatient hospice program. *J Palliat Med.* 2007;10 (4): 894–8.
5. Ahronheim JC, Morrison RS, Baskin SA, Morris J, Meier DE. Treatment of the dying in the acute care hospital: advanced dementia and metastatic disease. *Arch Intern Med.* 1996; 156 (18): 2094-100.
6. D'Agata E, Mitchell SL. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia. *Arch Intern Med.* 2008; 168 (4):357–62.
7. Thompson A, Silveira, M, Vitale C, Malani P. Antimicrobial Use at the End of Life Among Hospitalized Patients With Advanced Cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2012; 29 (8): 599–603.
8. Rosenberg JH, Albrecht JS, Fromme EK, Noble BN, McGregor JC, Comer AC, et al. Antimicrobial use for symptom management in patients receiving hospice and palliative care: A systematic review. *J Palliat Med.* 2013; 16 (12): 1568-74.
9. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain.* 2001; 93 (3): 247-57.
10. Komurcu S, Nelson KA, Walsh D, Donnelly SM, Homsí J, Abdullah O. Common symptoms in advanced cancer. *Semin Oncol.* 2000; 27 (1): 24-33.
11. Wong ON, Lan CY, LU SS. Analysis of palliative care inpatient services in a teaching hospital of Southern Taiwan. *Taiwan J Hosp Palliat Care.* 2004; 9: 224-35.
12. Kwak YG, Moon C, Kim ES, Kim BN. Frequent prescription of antibiotics and high burden of antibiotic resistance among deceased patients in general medical wards of acute care hospitals in Korea. *PLoS One.* 2016;11:e0146852.
13. Scevola D, Faga A, Dmitrieva N. Antibiotic choices in palliative care. *Eur J Palliat Care.* 1997;4:212–8.
14. Albrecht JS, McGregor JC, Fromme EK, Beard DT, Furuno JP. A nationwide analysis of antibiotic use in hospice care in the final week of life. *J Pain Symptom Manag.* 2013; 46 (4):483-90.
15. Broom J, Broom A, Good P, Lwin Z. Why is optimization of antimicrobial use difficult at the end of life?. *Intern Med J.* 2019; 49 (2): 269-71.
16. Faber-Langendoen K. A Multi-institutional Study of Care Given to Patients Dying in Hospitals. Ethical and Practice Implications. *Arch Intern Med.* 1996; 156 (18): 2130-6.
17. Eidelman LA, Jakobson DJ, Pizov R, Geber D, Leibovitz L, Sprung CL. Foregoing life-sustaining treatment in an Israeli UCI. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (2): 162-6.
18. Brown NK, Thompson DJ, Prentice RL. Nontreatment and aggressive narcotic therapy among hospitalized pancreatic cancer patients. *J Am Geriatr Soc.* 1998; 46 (7): 839-48.
19. Goodlin SJ, Winzelberg GS, Teno JM, Whedon M, Lynn J. Death in the hospital. *Arch Intern Med.* 1998; 158 (14): 1570-2.
20. Fins JJ, Miller FG, Acres CA, Bacchetta MD, Huzzard LL, Rpinkin BD. End of life decision-making in the hospital: current practice and future prospects. *J Pain Symptom Manag.* 1999; 17 (1): 6-15.
21. Cheng B, Sham B, Chan K, Li C, Au H. Intensive palliative care for patients with hematological cancer dying in hospice: Analysis of the level of medical care in the final week of life. *Am J Hosp Palliat Care.* 2015; 32 (2): 221–25.
22. Horowitz H. Fever of unknown origin or fever of too many origins?. *N Eng J Med.* 2013; 163 (9):1033-41.
23. Zell J, Chang J. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. *Support Care Cancer.* 2005; 13 (11): 870-7.
24. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982; 5 (6): 649-55.
25. Macedo F, Nunes C, Ladeira K, Pinho F, et al. Antimicrobial therapy in palliative care: an overview. *Support Care Cancer.* 2018; 26: 1361-7.
26. Rezaei R, Hassali M, Alrasheedy A, Saleem F, Yusof F, Godman B. Physicians' knowledge, perceptions and behaviour towards antibiotic prescribing: a systematic review of the literature. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13 (5): 665-80.
27. Albaladejo A. Fear of assisted dying: could it lead to

- euthanasia on demand or worsen access to palliative care?. *BMJ*. 2019; 364: l852.
28. Vitetta L, Kenner D, Sali A. Bacterial Infections in Terminally Ill Hospice Patients. *J Pain Symptom Manage*. 2000; 20 (5): 326-34.
 29. White P, Kulenschmidt H, Vancura B, Navari R. Antimicrobial Use in Patients with Advanced Cancer Receiving Hospice Care. *J Pain Symptom Manage*. 2003; 25 (5): 438-43.
 30. Reinbolt R, Shenk A, White P, Navari R. Symptomatic Treatment of Infections in Patients with Advanced Cancer Receiving Hospice Care. *J Pain Symptom Manage*. 2015; 30 (2): 175-82.
 31. Pereira J, Watanabe S, Wolch G. A Retrospective Review of the Frequency of Infections and Patterns of Antibiotic Utilization on a Palliative Care Unit. *J Pain Symptom Manage*. 1998; 16 (6): 374-81.
 32. Mohammed A, Al-Zahrani A, Sherisher M, Alnagar A, EL-Shentenawy A, El-Kashif A. The pattern of infection and antibiotics use in terminal cancer patients. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2014; 26 (3): 147-52.
 33. Van Der Steen J, Pasman H, Ribbe M, Van derWal G, Onwuteaka-Philipsen B. Discomfort in dementia patients dying from pneumonia and its relief by antibiotics. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41 (2): 143-51.
 34. Givens J, Jones R, Shaffer M, Kiely D, Mitchell S. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1102-7.
 35. Helde-Frankling M, Bergqvist J, Bergman P, Björkhem-Bergman L. Antibiotic Treatment in End-of-Life Cancer Patients—A Retrospective Observational Study at a Palliative Care Center in Sweden. *Cancer*. 2016; 8 (9): 84.
 36. Lee, Shing Fu. Antibiotics in palliative care: less can be more. Recognizing overuse is easy. The real challenge is judicious prescribing. *BMJ Support Palliat Care*. 2018; 8 (2): 187-8.
 37. Chih A, Lee A, Cheng S et al. Is it Appropriate to withdraw antibiotics in Terminal Patients with Cancer with Infections?. *J Palliat Med*. 2013; 16 (11): 1417-22.
 38. National Institute for Health and Care Excellence - Care of dying adults in the last days of life, 2015 – En: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng31>. Consultado en noviembre 2019.
 39. Wildiers H, Menten J. Death rattle: Prevalence, prevention and treatment. *J Pain Symptom Manage*. 2002; 23: 310-7.
 40. Ellershaw J, Ward C. Care of the dying patient: The last hours or days of life. *BMJ*. 2003; 326 (7379): 30-4.
 41. Damaceno QS. Impact of Antibiotic Use in Patient Colonization with Multidrug-resistant Organisms. *J Infect Dis Ther*. 2017; 6 (2): 356.
 42. Levin PD, Simor AE, Moses AE, et al. End-of-life treatment and bacterial antibiotic resistance: a potential association. *Chest*. 2010; 138(3): 588–94.
 43. Mitchell SL, Shaffer ML, Loeb MB, et al. Infection management and multidrug-resistant organisms in nursing home residents with advanced dementia. *JAMA Intern Med*. 2014; 174: 1660-7.
 44. Datta R, Juthani-Mehta M. Burden and management of multidrug-resistant organisms in palliative care. *Palliat Care*. 2017; 10: 1178224217749233.
 45. Juthani Metha M, Malani PM, Mithcell SL. Antimicrobials at the End of Life: An Opportunity to Improve Palliative Care and Infection Management. *JAMA*. 2015; 314: 2017-8.
 46. Asch D, Christakis N. Why do physicians prefer to withdraw some forms of life support over others? Intrinsic attributes of life-sustaining treatments are associated with physicians' preferences. *Med Care*. 1996; 34: 103-11.
 47. Gaw C, Hamilton K, Gerber J, Szymczak J. Physician Perceptions Regarding Antimicrobial Use in End-of-Life Care. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018; 39 (4): 383-90.
 48. Velasco Arribas M, Vegas Serrano A, Guijarro Herraiz C, et al. Decisiones al final de la vida: suspensión de antibióticos en presencia de infección activa. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2006; 41 (5): 297-300.
 49. Ten Have HAMJ, Jean MS. The UNESCO universal declaration on bioethics and human rights. Background, principles and application. UNESCO Publishing 2009. En: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000179844>. Consultado en noviembre 2019.
 50. Chiu T, Hu W, Huang L, Yao C, Chen C. Prevailing ethical dilemmas in terminal care for patients with cancer in Taiwan. *J Clin Oncol*. 2009; 27 (24): 3964-8.
 51. Ford P, Fraser T, Davis M, Kodish E. Anti-infective therapy at the end of life: Ethical decision-making in hospice-eligible patients. *Bioethics*. 2005; 19 (4): 379-92.
 52. Marcus E, Clarfield M, Moses A. Ethical issues relating to the use of antimicrobial therapy in older adults. *Clin Infect Dis*. 2001; 33 (10): 1697-705.
 53. Marco C, Larkin G, Moskop J, Derse AR. Determination of "futility" in emergency medicine. *Ann Emerg Med*. 2000; 35 (6): 604-12.
 54. Schneiderman L, Jecker N, Jonsen A. Medical futility: its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med*. 1990; 112 (12): 949-54.
 55. Parsonage B, Hagglund P, Keogh L, Wheelhouse N, Brown R, Dancer S. Control of Antimicrobial Resistance Requires an Ethical Approach. *Front Microbiol*. 2017; 8: 2124.
 56. Baghban A, Juthani-Mehta M. Antimicrobial Use at the End of Life. *Infect Dis Clin N Am*; 2017: 31 (4): 639-47.
 57. Barlam T, Cosgrove S, Abbo L, MacDougall C, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program:

- Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62 (10): e51-e77.
58. KiTae Kwon. Implementation of Antimicrobial Stewardship Programs in End-of-Life Care. *Infect Chemother.* 2019; 51 (2): 89-97.
59. Burnham J, Chi S, Ma J, Dans M, Kollef M. Reduction in antimicrobial use among medical intensive care unit patients during a cluster randomized crossover trial of palliative care consultation. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019; 40 (4): 491-2.
60. Datta R, Topal J, McManus D, Dembry LM, Quagliarello V, Juthani-Mehta M, on behalf of the SHEA Research Network. Perspectives on antimicrobial use at the end of life among antibiotic stewardship programs: A survey of the Society for Healthcare Epidemiology of America Research Network. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019; 40 (9): 1074-76.
61. Cuadernos de la Fundación Víctor Grífols i Lucas. LOS FINES DE LA MEDICINA - N.º 11; 2004. En: <https://www.fundaciogrifols.org/en/web/fundacio/-/11-los-fines-de-la-medicina-the-goals-of-medicine->. Consultado en noviembre 2019.
62. Herrerosa B, Palacios G, Pacho E. Limitación del Esfuerzo Terapéutico. *Rev Clin Esp.* 2012; 212 (3): 134-40.
63. Paredes Escobar M. Limitación del esfuerzo terapéutico en la práctica clínica. Percepciones de profesionales médicos y de enfermería de unidades de pacientes críticos de un hospital público de adultos en la Región Metropolitana. *Acta Bioethica.* 2012; 18 (2): 163-71.

Antibioticotherapy in final stages of life

Introduction: The indiscriminate use of antibiotics is associated with increased resistance. In the care of patients in late stages of advanced diseases, antibiotic management is the subject of multiple controversies. In this review we will evaluate the published evidence on this topic, based on the answer to three questions: why are antibiotics indicated in terminal patients? What are the potential consequences? Is there a single perspective?

Discussion: The indication of antibiotics in the final stages of life is often due to doctors' insecurity regarding the advantages and disadvantages of their use in this scenario, patient and family preferences, possibility of comfort or symptom control, and fear of legal problems. However, the benefit of antibiotics in symptom control or their impact on survival is not clear.

Conclusions: The SADI Appropriate Use of Resources Commission proposes to analyze in each case: 1) The decision of prescribing antibiotics must be taken together with the patients and/or his family; 2) At the entrance of patients with terminal illnesses, the possible behaviors to be adopted before an infectious condition must be established; 3) Institutions should develop programs aimed at protecting the patient and empowering professionals in making determinations; 4) The Institutional Antibiotic Program must intervene in decision-making in this scenario; 5) The Palliative Care Team must be involved in the process. Avoiding antibiotic overuse is an essential public health consideration to minimize antimicrobial resistance.

Key words: Antibiotics. Terminal patients.