

TESIS DOCTORAL
UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA



**SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE LA
REALIZACIÓN DE LA DESESCALADA EN EL
TRATAMIENTO CON CARBAPENEMES**

Programa de Doctorado en Farmacia

SVETLANA SADYRBAEVA DOLGOVA

GRANADA, FEBRERO 2020

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

SERVICIO DE FARMACIA Y ENFERMEDADES INFECCIOSAS

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

TESIS DOCTORAL

**SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE LA REALIZACIÓN
DE LA DESESCALADA EN EL TRATAMIENTO CON
CARBAPENEMES**

Tesis presentada por Svetlana Sadyrbaeva Dolgova
para optar al grado de Doctora

Directores:

Carmen Hidalgo Tenorio

Miguel Ángel Calleja Hernández

Granada, febrero 2020

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Svetlana Sadyrbaeva Dolgova
ISBN: 978-84-1306-622-6
URI: <http://hdl.handle.net/10481/63785>

A mi abuelo, a mi madre y a mis amigos

“No hay barrera, cerradura ni cerrojo que puedas imponer a la libertad de mi mente”

Virginia Wolf

“Si el mundo alguna vez consigue ser mejor, solo habrá sido por nosotros y con nosotros”

José Saramago

“Al fin y al cabo, somos lo que hacemos para cambiar lo que somos”

Eduardo Galeano

Agradecimientos

Después de todo, algo que parecía imposible ha llegado a su fin. Afortunadamente, este camino no lo hice sola, sino acompañada por muchas personas importantes para mí y a las que quiero dar las gracias.

En primer lugar, a mis directores de tesis. A Miguel Ángel, por darme la oportunidad de llevar a cabo esta tesis y por apoyarme en todo momento. A Carmen, por confiar en mí, aunque a veces se lo puse difícil. Por enseñarme tantísimas cosas a nivel profesional y sobre todo personal. Te admiro profundamente, tu capacidad de trabajo, tu sabiduría, tu empatía y tu entrega.

A mi queridísimo “señor mayor”, Juan Pasquau. Gracias por descubrirme, por enseñarme, por aconsejarme tanto a nivel profesional como personal. Por las discusiones sobre la política, sobre la vida y sobre el uso prudente de los antibióticos.

A todo el Servicio de Enfermedades Infecciosas, a Antonio Tapia, a Charo Javier, a Conchas, Judit, MA López Ruz. A Coral y a Sergio, por el día a día, por las risas y por ser tan buenos compañeros.

A Alberto, por confiar en mí, por poder contar contigo siempre. Por las risas y continua enseñanza de las frases chorras.

A todas y todos mis compañeros de los Servicios de Farmacia del SAS. A María, a Mar, a Nuria, a Adela a Meritxell, a Jorge. A Pilar por descubrirme el mundo de los antibióticos, de no ser por ella, no habría empezado esta tesis.

A los compañeros de Macarena por enseñarme tanto y descubrir el indomable mundo de la estadística. A María Núñez por tan buena acogida y por tus consejos, a Almudena e Isa porque sin ellas el tiempo en Sevilla no sería igual, gracias por el día a día, por ser buenas amigas y compañeras, y a Virginia y a Jesús también siempre estaré agradecida.

A mis amigos de Madrid, especialmente de Farmacia. Sin ellos no habría acabado la carrera, y, por tanto, no estaría hoy aquí escribiendo esto. Soy farmacéutica gracias a vosotros.

A Ani por tantas cosas. Por conocernos, por pasar tantos años juntas. Por compartir. Por convertirte en mi familia, por el sentimiento de incondicionalidad y el gran apoyo siempre.

A Estefa, por ser como eres, por enriquecer tanto mi vida, por tu sabiduría, por estar siempre, aunque físicamente tan lejos.

A Cris, por tu apoyo, por nunca decir un no, por tu sabiduría. Tengo tantas cosas que aprender de ti.

A Alex, sin él no hubiera acabado en Granada.

A mi familia de Granada, a la que elegí. No hay palabras con las que pueda expresar la pelotera tan grande de sentimientos que tengo dentro para con vosotros.

A Xènia, a Aitana, a Patri, a Marina y a Antonio por descubrirme tantas cosas nuevas que me sirvieron para enriquecerme durante este camino.

A Pedro por tus ánimos durante este camino, por ser mi referente. Es difícil alcanzarte, pero ya mismo somos dos doctores en el grupo.

A Ele, por todos estos años de amistad, la residencia y la vida fuera del hospital. Por estar en todos o casi todos los recuerdos que tengo en Granada. A Gabi por todo este tiempo, por ser buen amigo y por todas las fiestas que nos hemos pegado juntos.

A Arantxa, solo puedo agradecerle a la vida y al universo por habernos conocido. Por enseñarme tantas cosas. Por convertirte en mi mejor amiga, mi compañera de festivales y mi familia. Por tu incondicionalidad, sensibilidad y empatía. Te admiro.

A Pauli por sus sabios consejos, su alegría, su buen corazón.

A mis profesores de yoga, Leti y Nacho, por acompañarme en este camino y enseñarme a buscar respuestas dentro de uno mismo.

Y finalmente, a mi madre, por ser la mujer más fuerte que conozco y por enseñarme a no rendirme nunca y que las cosas al final acaban saliendo.

A mi abuelo Boris, por creer en mí y aceptarme tal y como soy y a mi abuela, Rita, por cuidar de mí siempre.

A mi Che, por ser el único que me acompañó literalmente a lo largo de este camino. Sin duda, mi vida no sería ni la mitad de bonita sin . A mi Vilma, a mi Gofre, a mi Multik.

Os quiero.

Contenido

Contenido	13
Índice de abreviaturas.....	17
Índice de figuras	19
Índice de tablas	21
Resumen	23
Summary	27
INTRODUCCIÓN.....	31
1. Bacterias gramnegativas productoras de β -lactamasas	36
1.1 Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido.....	37
1.2 Enterobacterias productoras de β -lactamasas tipo AmpC.....	38
1.3 Enterobacterias productoras de carbapenemasas	39
1.4 Otros mecanismos de resistencias a carbapenemes.....	43
2. Epidemiología de las enterobacterias productoras de BLEE y AmpC.....	44
3. Infección del tracto urinario	47
4. Carbapenemes	51
4.1 Estructura química y relación estructura actividad	52
4.2. Mecanismo de acción	53
4.3 Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD):.....	56
4.4 Indicaciones terapéuticas.....	57
5. Utilización de tratamientos alternativos a carbapenemes en infecciones por enterobacterias productoras de BLEE y AmpC.....	60
6. Programas de optimización de antibioterapia (PROA)	62
6.1 Desescalada: definición y utilidad.....	65
HIPÓTESIS.....	70
OBJETIVOS	73
Objetivo principal:.....	75

Objetivos específicos:	75
MATERIAL Y MÉTODOS	76
1. Diseño del estudio	78
2. Ámbito del estudio y periodo de realización	78
3. Muestra del estudio	78
4. Fuente de datos	79
5. Variables independientes y dependientes	80
5.1. Variables relacionadas con las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes:	80
5.2. Variables relacionadas con la prescripción de carbapenem:	81
5.3. Variables relacionadas con la solicitud de cultivos microbiológicos:.....	83
5.4. Variables relacionadas con la duración del tratamiento antibiótico:.....	84
5.5. Variables relacionadas con la desescalada terapéutica:	84
5.6. Variable relacionada con la recomendación farmacéutica:	85
5.7. Variables de resultado:	85
6. Análisis estadístico	86
RESULTADOS	89
1. Descripción de la población incluida en el estudio, tipo de proceso infeccioso y tratamiento con carbapenemes	91
1.1 Características epidemiológicas y clínicas	91
1.2 Características del tratamiento antibiótico	94
2. Desescalada en tratamiento con carbapenemes en pacientes incluidos en el estudio	97
2.1 Descripción de la población sometida a la desescalada	97
2.2 Análisis bivariante entre las dos poblaciones con y sin desescalada	97
3. Resultados clínicos principales: mortalidad intrahospitalaria, mortalidad a los 30 días y readmisión	101
3.1 Análisis bivariante.....	101
3.2 Análisis multivariante sobre factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días	102
4. Resultados secundarios: duración del tratamiento con carbapenem, duración del ingreso y duración del tratamiento antimicrobiano	107
5. Subanálisis de intervención farmacéutica en infección del tracto urinario	107

5.1	Descripción de la población incluida en el análisis.....	107
5.2	Realización de la desescalada en pacientes en tratamiento con carbapenem 108	
5.3	Recomendaciones farmacéuticas.....	110
5.4	Factores asociados con la realización de la desescalada	111
5.5	Factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria.....	112
DISCUSIÓN.....		114
CONCLUSIONES.....		121
BIBLIOGRAFÍA.....		124
ANEXOS.....		142
1.	Aprobación por el CEI.....	144
2.	Difusión científica	145

Índice de abreviaturas

BGN: Bacilos gramnegativos

BGN-MDR: Bacilos gramnegativos multirresistentes

BGNMF: Bacilos gramnegativos no fermentadores

BL-BLI: β -lactámicos asociados a inhibidores de β -lactamasas

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido

CDC: Centre for Disease Control

Cmax: Concentración máxima

CMI: Concentración mínima inhibitoria

DDD: Dosis diaria definida

DHP-I: Dihidropeptidasa I renal

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EE. UU: Estados Unidos

EMA: European Medicines Agency

EPINE: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales de España

GEIH: Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IIA: Infección intraabdominal

IPPB: Infección de piel y partes blandas

IR: Infección respiratoria

ITU: Infección del tracto urinario

PAE: Efecto post-antibiótico (*Post antibiotic effect*)

PBP: Proteínas de unión a penicilina (*Penicillin binding proteins*)

PE: Prescripción electrónica

PIRASOA: Programa integral de prevención, control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria, y uso apropiado de los antimicrobianos

PK/PD: Farmacocinética y Farmacodinamia

PROA: Programa de Optimización de Antibioterapia

PS: Propensity Score

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

SEMPSPH: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene

T_{1/2}: Tiempo de semivida

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UE: Unión Europea

UFC: Unidades de formadores de colonias

UPP: Unión a proteínas plasmáticas

Vd: Volumen de distribución

WBC: White blood cells = leucocitos

Índice de figuras

Figura 1: Prevalencia de <i>E. coli</i> resistente a cefalosporinas de 3ª generación en UE 2014.	44
Figura 2: Prevalencia de <i>K. pneumoniae</i> resistente a cefalosporinas de 3ª generación en UE 2014.....	45
Figura 3: Evolución trimestral de densidad de incidencia de <i>K. pneumoniae</i> BLEE en hospitales regionales en Andalucía.	45
Figura 4: Sensibilidad antibiótica (%) de BGN y BGNNF en el Hospital médico-quirúrgico.	46
Figura 5: Estructura química de los carbapenemes.....	53
Figura 6: Evolución trimestral del consumo de meropenem en hospitales regionales de Andalucía en el año 2014.....	59
Figura 7: Algoritmo de realización de recomendación farmacéutica.....	86
Figura 8: Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio	91

Índice de tablas

Tabla 1: Clasificación molecular y funcional de las β -lactamasas	41
Tabla 2: Criterios utilizados para definir la ITU sintomática.	47
Tabla 3: Distribución de los agentes etiológicos productores de las ITU según adquisición comunitaria o nosocomial.....	49
Tabla 4: Propiedades farmacocinéticas de los carbapenemes	57
Tabla 5: Indicaciones terapéuticas de los carbapenemes	57
Tabla 6: Clasificación consensuada de antibióticos β -lactámicos según el espectro de acción y su impacto ecológico	67
Tabla 7: Clasificación de antibióticos según el espectro de acción frente a BGN.....	67
Tabla 8: Características de los pacientes incluidos en el estudio	93
Tabla 9: Prescripción de carbapenemes en función de foco de infección.	94
Tabla 10: Duración del tratamiento con carbapenemes y de la antibioterapia total en función de aislamiento microbiológico.	95
Tabla 11: Duración del tratamiento con carbapenemes y de la antibioterapia total según el foco de infección.....	95
Tabla 12: Cultivos microbiológicos.....	96
Tabla 13: Sensibilidad antibiótica (%) de las enterobacterias aisladas en el estudio	96
Tabla 14: Sensibilidad antibiótica (%) de los aislados de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	97
Tabla 15: Características de los pacientes incluidos en la cohorte del estudio y en la cohorte emparejada por PS (<i>propensity score matching</i>).....	99
Tabla 16: Impacto de la desescalada en los resultados clínicos en la subpoblación con aislamiento de Enterobacterias productoras de BLEE y AmpC.	102
Tabla 17: Regresión logística sobre factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria	103
Tabla 18: Análisis multivariante de factores de riesgo de mortalidad a los 30 días.....	104
Tabla 19: Análisis estratificado por cuartiles de PS de factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y reingreso	106
Tabla 20: Duración de antibioterapia en pacientes con terapia combinada.....	107
Tabla 21: Tasa de la realización de la desescalada.....	108
Tabla 22: Características principales de pacientes ITU y desescalada	109

Tabla 23: Análisis bivariante sobre resultados clínicos desescalada vs. no desescalada en ITU	110
Tabla 24: Características diferenciales de los pacientes en los que se hizo recomendación farmacéutica.	111
Tabla 25: Factores asociados con la aceptación de la desescalada de carbapenemes	112
Tabla 26: Factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria.	113

Resumen

TÍTULO

SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE LA REALIZACIÓN DE LA DESESCALADA EN EL TRATAMIENTO CON CARBAPENEMES

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de los antibióticos se ha comprobado cómo los microorganismos pierden, con el tiempo, su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia. Los antibióticos son uno de los grupos de fármacos más empleados en el hospital y, aunque son habitualmente seguros, no están exentos de efectos adversos potencialmente graves. Se ha comprobado que la utilización de antimicrobianos en el medio hospitalario es mejorable en un 30-50 % de los casos.

Se estima que en 2008 fallecieron en Europa cerca de 25 000 personas por causas relacionadas con las infecciones producidas por microorganismos resistentes, siendo esperable que este escenario empeore en los próximos años. Este hecho ha sido uno de los motivos que impulsó la aparición de los Programas de Optimización de Antibioterapia (PROA) cuyo objetivo era evitar el uso innecesario de antibióticos y poder alargar la vida útil de dichos fármacos.

Los carbapenemes son antibióticos altamente potentes que se administran a pacientes gravemente enfermos con riesgo de infección por bacterias multirresistentes.

En España la prevalencia de infecciones del tracto urinario (ITU) por enterobacterias multirresistentes (MDR) es cada vez mayor. Por todo esto, la desescalada es necesaria para evitar el sobreuso y optimizar su utilización.

OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la prescripción de carbapenemes y realización de la desescalada en pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel del Servicio Andaluz de Salud (SAS).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analizar la posible relación entre la desescalada y tasa de mortalidad durante el ingreso y a los 30 días desde el alta.
- Analizar la repercusión de la desescalada del tratamiento con carbapenemes sobre la estancia hospitalaria y tasa de reingresos a los 30 días.
- Realizar las recomendaciones no impositivas para la desescalada de carbapenemes en infecciones urinarias por parte del farmacéutico del PROA.
- Evaluar la aceptación por parte de los médicos prescriptores de las recomendaciones sobre desescalada por el farmacéutico. Identificar factores asociados a la realización de la desescalada en esta infección.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio analítico observacional de cohorte prospectiva, que incluyó un subanálisis de carácter cuasi-experimental. La duración fue de un año (desde 1 de agosto de 2013 al 31 de julio del 2014). La población del estudio estaba constituida por pacientes hospitalizados en el Bloque Médico-Quirúrgico, a los que se les administró tratamiento con carbapenemes al ingreso o durante el mismo.

Para el subestudio en ITU complicada se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con ITU, ingresados en los servicios médicos o quirúrgicos y que habían recibido tratamiento con carbapenemes al menos durante 24 horas junto con la presencia de aislamiento microbiológico.

Para el tratamiento estadístico de los datos recogidos se utilizaron el software IBM SPSS Statistics 19 y R3.3.1.

RESULTADOS

En el estudio participaron 1161 pacientes, y la desescalada se realizó en 667 (57,5%) de ellos. En el grupo de desescalada, el 54,9% de los cultivos fueron positivos. Después de realizar el emparejamiento ajustado por propensity score, se vio que, en los pacientes con desescalada, la mortalidad a los 30 días fue menor (17,4% *vs.* 25,7%, $p = 0,036$), el tratamiento

con carbapenem fue 4 días más corto (4 *vs.* 8 días, $p < 0,001$), la duración total de la terapia antibiótica fue 2 días más larga (12 *vs.* 10 días, $p = 0,003$) y la duración de la estancia hospitalaria fue 5 días más corta (8 *vs.* 13 días, $p = 0,008$) que en aquellos pacientes en los que no se realizó la desescalada. La mortalidad intrahospitalaria y las tasas de readmisión a los 30 días no difirieron significativamente entre estos grupos.

En el subestudio en pacientes con ITU complicada, la desescalada se realizó en un 49,7% de los 163 pacientes. Más de la mitad (69,1%) de las intervenciones farmacéuticas fueron aceptadas. La desescalada redujo la mediana de la estancia hospitalaria en 5 días ($p=0,03$). La mortalidad intrahospitalaria cruda fue menor en el grupo de desescalada (7,4% *vs.* 29,3%, $p<0,001$) y la exposición a carbapenemes también fue menor (4 *vs.* 6 días, $p<0,001$). Uno de los factores asociados con la realización de la desescalada fue la recomendación del farmacéutico. Los factores asociados con la mortalidad intrahospitalaria fueron la edad, el ingreso previo y la duración de la estancia hospitalaria.

CONCLUSIONES

1. La prescripción de los carbapenemes es apropiada en más de la mitad de los casos. La desescalada en tratamientos con carbapenemes se realiza en casi más de la mitad de las prescripciones en total y en la mitad de las prescripciones apropiadas.
2. La realización de la desescalada no afecta la mortalidad intrahospitalaria ni la mortalidad a los 30 días.
3. La realización de la desescalada en los tratamientos con carbapenemes no alarga la estancia hospitalaria y ni aumenta la tasa de reingreso a los 30 días.
4. Las recomendaciones no impositivas por parte de la farmacéutica para la realización de la desescalada en ITU complicada son seguras y no empeoran los resultados clínicos de los pacientes. La realización de la desescalada en la ITU acorta la duración de la estancia hospitalaria.
5. Las recomendaciones consensuadas con el equipo PROA tienen buena aceptación por parte de los médicos prescriptores y son uno de los factores asociados a la realización de la desescalada, además de la prescripción apropiada de los carbapenemes.

Summary

TITLE

MONITORING AND ANALYSIS OF DE-ESCALATION IN CARBAPENEM THERAPY

BACKGROUND

Since the introduction of antibiotics, it has been shown how microorganisms lose, over time, their natural sensitivity to these agents through the selection and transmission of various resistance mechanisms. Antibiotics are one of the most widely used groups of drugs in the hospital and, although they are usually safe, they are not free from causing potentially serious adverse effects. The use of antimicrobials in the hospital setting has been found to be improvable in 30-50% of cases.

It is estimated that about 25 000 people died in Europe in 2008 from infections caused by resistant microorganisms, and this scenario is expected to worsen in the coming years. This has been one of the reasons for the establishment of Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA), whose objective was to avoid the unnecessary use of antibiotics and to extend the useful life of these drugs.

Carbapenems are highly potent antibiotics that are administered to seriously ill patients at risk of infection by multi-resistant bacteria.

In Spain, the prevalence of urinary tract infections (UTIs) from multidrug-resistant (MDR) *Enterobacteriaceae* is increasing. For all this, de-escalation is necessary to avoid overuse and optimize antibiotic therapy.

MAIN OBJECTIVE

To analyze carbapenem prescription and the safety and efficacy of carbapenem therapy de-escalation in patients admitted to a third level hospital of the Andalusian Healthcare Service (SAS).

SPECIFIC OBJECTIVES

- To analyze the possible relationship between de-escalation and mortality rate during admission and 30 days after discharge.
- To analyze the impact of de-escalation in carbapenem therapy on hospital stay and readmission rate at 30 days.
- To carry out the optimization recommendations for carbapenem de-escalation in urinary infections by the pharmacist member of the Program for optimizing the use of antibiotics (PROA).
- To assess the acceptance by prescribing physicians of the recommendations on de-escalation made by the pharmacist. Factors associated with the performance of de-escalation regarding this infection were also evaluated.

MATERIAL AND METHODS

An analytical, observational, prospective cohort study was conducted, including a quasi-experimental sub-analysis, for one year (August 2013 to July 2014). The study population included patients hospitalized in the Medical and Surgical Departments, who were treated with carbapenems at the time of admission or during the study.

For the complicated UTI sub-study, all patients diagnosed with UTI and admitted to medical or surgical services who had received carbapenem treatment for at least 24 hours along with the presence of positive microbiological cultures were included.

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics 19 and R3.3.1.

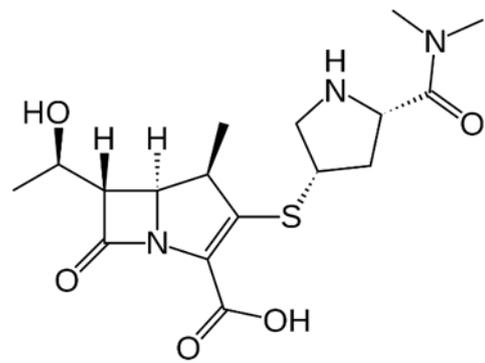
RESULTS

De-escalation was performed in 667 (57.5%) of the 1161 patients included in the study. 54.9% of the patients in the de-escalation group had positive cultures. After performing propensity score matching, it was found that, in the de-escalated group 30-day mortality was lower (17.4% *vs.* 25.7%, $p = 0.036$), carbapenem treatment was 4 days shorter (4 *vs.* 8 days, $p < 0.001$), the total duration of antibiotic therapy was 2 days longer (12 *vs.* 10 days, $p = 0.003$) and the duration of hospital stay was 5 days shorter (8 *vs.* 13 days, $p = 0.008$) compared to the non-de-escalated group. The mean mortality and readmission rates did not differ significantly between groups.

In the sub-study of patients with complicated UTI, de-escalation was performed in 81 (49.7%) of the 163 patients. More than half (69.1%) of the pharmaceutical interventions were accepted. De-escalation reduced the median hospital stay by 5 days ($p=0.03$). In-hospital mortality was lower in the de-escalation group (7.4% *vs.* 29.3%, $p<0.001$) and exposure to carbapenems was also lower (4 *vs.* 6 days, $p<0.001$). One of the factors associated with performing de-escalation was pharmacist recommendation. Factors associated with in-hospital mortality were age, previous admission and duration of hospital stay.

CONCLUSIONS

1. The prescription of carbapenems is appropriate in more than half of the cases. De-escalation in carbapenem therapy is performed in almost half of the total prescriptions and half of the appropriate prescriptions.
2. De-escalation does not affect in-hospital mortality or 30-day mortality rates.
3. De-escalation in carbapenem therapy does not extend hospital stay nor increases the rate of readmission after 30 days.
4. Pharmacist recommendations for carbapenem de-escalation in complicated UTIs are safe and do not worsen the patient's clinical outcomes. Performing de-escalation in patients with UTI reduces the duration of hospital stay.
5. Recommendations agreed with the PROA team are well accepted by prescribing physicians and are one of the factors associated with the performance of de-escalation, together with the appropriate carbapenem prescription.



INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de los antibióticos se ha comprobado cómo los microorganismos pierden, con el tiempo, su sensibilidad natural a estos agentes a través de la selección y transmisión de diversos mecanismos de resistencia. Los factores relacionados con este fenómeno son múltiples y con frecuencia difícilmente individualizables, pero cabría destacar la transmisión horizontal de mecanismos de resistencia, así como la influencia de la exposición a los antimicrobianos. La pérdida de sensibilidad a los antibióticos se ha ido solventando, hasta hace poco, mediante el desarrollo y la comercialización de nuevos fármacos. Sin embargo, las escasas perspectivas de desarrollo de estos durante la próxima década indican que dicho modelo posiblemente no pueda mantenerse (1,2). En la práctica clínica habitual, la mortalidad asociada a infecciones graves sigue siendo alta (3), la expansión y transmisión de mecanismos de resistencia entre bacterias evolucionan en términos cuantitativos y cualitativos de manera exponencial, y la disponibilidad de antibióticos eficaces sigue decreciendo en términos globales. Todo esto dificulta la elección del antimicrobiano adecuado en pacientes con tales infecciones, lo que conduce a peores resultados clínicos.

Se estima que en Europa en 2008 fallecieron aproximadamente 25.000 personas en relación con infecciones producidas por microorganismos resistentes, siendo esperable que este escenario empeore en los próximos años. Esta situación se ha denominado «crisis antibiótica» y se considera el preludio de una «era post-antibiótica» en la que se anticipa un número creciente de muertes por infecciones debido a la falta de antimicrobianos eficaces.

Los antibióticos son uno de los grupos de fármacos más empleados en el hospital y, aunque son habitualmente seguros, no están exentos de efectos adversos potencialmente graves. Recientemente se ha observado que los efectos no deseados asociados a su administración suponen el 20 % de las visitas a los servicios de urgencias hospitalarias, duplicando la frecuencia de consultas asociadas a otros medicamentos tradicionalmente considerados de “alto riesgo” como los anticoagulantes orales, insulina o digoxina (4). Se ha comprobado que la utilización de antimicrobianos en el medio hospitalario es mejorable en un 30-50 % de los casos (5).

El tracto gastrointestinal se encuentra colonizado por microorganismos que en su conjunto constituyen la denominada “microbiota normal”. La composición de la microbiota varía considerablemente entre individuos y se ve sometida a cambios importantes a lo largo de la vida. Los factores que condicionan o pueden alterar la distribución de especies

bacterianas en ella son innumerables. Estos pueden ser dependientes del propio hospedador, como la edad, la dieta o el estado inmunológico; o factores externos como la administración de tratamientos antibióticos, citotóxicos o la existencia de procesos patológicos como algunas enfermedades intestinales o diarrea (6,7). La microbiota intestinal desempeña numerosas e importantes funciones metabólicas, tróficas y defensivas. Entre las primeras destaca la producción de ácidos grasos de cadena corta y de vitamina K y, entre las tróficas, el control de la proliferación-diferenciación epitelial intestinal. Sin embargo, quizá sea su papel en la resistencia frente a la colonización por microorganismos ajenos a ella una de las más importantes (8).

El tracto gastrointestinal es el principal reservorio de bacterias gramnegativas multirresistentes y, de entre los mecanismos de resistencia antibiótica que poseen, destacan por su relevancia clínica los que confieren resistencia a los antibióticos betalactámicos. La microbiota humana es el conjunto de microorganismos que habitan en el tracto gastrointestinal y constituye una barrera de defensa, previniendo la colonización y sobrecrecimiento de microorganismos patógenos como *Clostridium difficile*, fenómeno conocido como resistencia a la colonización. La administración de antimicrobianos produce una alteración de este equilibrio entre microorganismo y hospedador. La magnitud de afectación de la microbiota y su impacto sobre la selección de microorganismos resistentes depende del tipo de antibiótico administrado, de su espectro de acción, y de las características farmacocinéticas-farmacodinámicas del mismo. Por este motivo es importante conocer el impacto ecológico de cada antimicrobiano antes de iniciar el tratamiento (9).

El uso inadecuado de antimicrobianos, además de facilitar la selección de microorganismos resistentes, puede tener impacto sobre la efectividad de otros antimicrobianos o facilitar el desarrollo de infecciones secundarias. El crecimiento bacteriano se regula mediante un mecanismo denominado “*quorum sensing*” que permite la comunicación bacteriana intra e interespecie. Al aumentar la densidad celular bacteriana se produce la liberación de activadores transcripcionales que inducen cambios metabólicos dentro de la microbiota, que responde produciendo proteasas, bacteriocinas y biofilms. Este mecanismo, a su vez, contribuye en el desarrollo de resistencias frente al propio fármaco mediante alteraciones de las porinas, producción de enzimas que inactivan el fármaco, alteración de las dianas o formación de bombas de expulsión. La distribución de los genes responsables de la

activación de estos mecanismos entre distintas bacterias se produce mediante transferencia horizontal, elementos genéticos móviles llamados transposones (10).

La presión selectiva que ejercen los antibióticos es crucial para la aparición y diseminación de microorganismos multirresistentes. Sin embargo, en pacientes hospitalizados, la microbiota puede alterarse sin necesidad de tratamiento antibiótico, ya que otros fármacos como los inhibidores de la bomba de protones que aumentan el pH del jugo gástrico, pueden favorecer el crecimiento de bacterias exógenas (11).

1. Bacterias gramnegativas productoras de β -lactamasas

A diferencia de los microorganismos grampositivos, los gramnegativos poseen una membrana externa compuesta principalmente por lipopolisacárido y porinas que representan la primera línea de defensa frente a la acción de los antibióticos. Esta membrana impide el paso de moléculas hidrófobas grandes. Hacia el interior de la bacteria, en el espacio periplásmico se encuentran las β -lactamasas, enzimas que hidrolizan los antibióticos betalactámicos, y las bombas de eflujo en la membrana citoplasmática. Algunos antibióticos tienen su diana en el interior celular, por lo que es necesario que: o bien tengan unas características físico-químicas que les permitan atravesar la membrana citoplasmática, o bien utilicen transportadores dependientes de energía. Esta complejidad estructural explica por qué las bacterias gramnegativas son más resistentes a los antibióticos que las grampositivas. Las bombas de eflujo son especialmente importantes en caso de *Pseudomonas aeruginosa*, ya que posee múltiples bombas que le confieren alto nivel de resistencia a distintos antibióticos.

Tanto las enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp.) como las bacterias gramnegativas no-fermentadoras (*Pseudomonas* spp. o *Acinetobacter* spp.) pueden comportarse como importantes patógenos oportunistas. De entre ellas destaca *E.coli* que es el microorganismo más frecuente en infecciones del tracto urinario además de encontrarse frecuentemente como principal agente en infecciones intraabdominales. Otros microorganismos como *P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp. y *Enterobacter* spp. se asocian con otros procesos infecciosos como la neumonía nosocomial, especialmente en los pacientes con ingresos prolongados. *A. baumannii* es un microorganismo poco patógeno, sin embargo, puede producir infecciones graves, generalmente en forma de brotes en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Los microorganismos gramnegativos ocasionan cerca de la mitad del total de bacteriemias registradas en el hospital, la mayoría de las cuales se deben a la diseminación hematológica desde el foco de infección primario (12).

Existen numerosos mecanismos que median la resistencia a los agentes antimicrobianos: producción de β -lactamasas, pérdida de porinas, bombas de flujo o modificaciones de la diana, entre otros. Las β -lactamasas son enzimas que hidrolizan los

antibióticos β -lactámicos y son la causa principal de resistencia a los antibióticos β -lactámicos en bacterias gramnegativas. Los genes que codifican para estas enzimas pueden estar localizados tanto en el cromosoma como en plásmidos. Este último caso supone una amenaza significativa en el contexto del control de la resistencia bacteriana, ya que los plásmidos pueden transferirse eficazmente entre las bacterias, contribuyendo a que se produzca una difusión rápida de este mecanismo de resistencia. Las β -lactamasas que tienen un mayor impacto a nivel nosocomial (tanto sobre la morbi-mortalidad de los pacientes como a nivel económico) son sobre todo las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), las β -lactamasas de clase C (tipo AmpC) y las carbapenemasas (13,14). La clasificación completa en la Tabla 1.

1.1 Enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido

Desde su descripción inicial en 1985, la expansión de las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) ha seguido una evolución imparable constituyendo actualmente una verdadera pandemia con unas implicaciones a nivel sociosanitarias impredecibles. Este problema adquiere dimensiones mucho más preocupantes al constatarse que una elevada proporción de microorganismos productores de BLEE poseen mecanismos asociados, que confieren además corresponsencia a β -lactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas, quinolonas, aminoglucósidos, y trimetoprim-sulfametoxazol.

Las β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas de origen plasmídico. La mayoría de ellas han evolucionado como resultado de mutaciones en el centro activo de las betalactamasas plasmídicas clásicas como la TEM-1, TEM-2 o SHV-1. Las familias mayoritarias son las de tipo TEM, SHV y CTX-M. La mayoría de ellas pertenecen a la clase molecular A de Ambler, aunque algunas se incluyen dentro de la clase D (OXA). Se definen como enzimas capaces de hidrolizar las penicilinas, todas las cefalosporinas (excepto cefamicinas) y los monobactamas, pero no los carbapenemes. Se caracterizan por ser inhibidas por el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam.

Un tipo de estas betalactamasas, que adquirió especial importancia por su distribución intra- y extrahospitalaria, son las cefotaximasas (CTX-M). Se denominan así por su actividad hidrolítica preferente por cefotaxima (15), y proceden de betalactamasas

cromosómicas del género *Kluyvera*. Actualmente, hay descritas más de 200 variantes que se dividen en cinco tipos CTX-M1, CTX-M2, CTX-M8, CTX-M9 y CTX-M25(16).

Otra familia importante de las BLEEs son las OXA, que pertenecen a la clase D de Ambler y se encuentran sobre todo en *P. aeruginosa* y muy raramente en enterobacterias. Las OXA confieren resistencia a ampicilina, cloxacilina y son resistentes al ácido clavulánico, al contrario que el resto de BLEEs. Las enzimas tipo OXA presentan gran heterogeneidad en cuanto al espectro de acción. Así, algunas de ellas presentan espectros similares a las BLEEs y otras presentan actividad carbapenemasa.

Con el fin de reducir las tasas de prescripción de tratamiento empírico inadecuado en infecciones producidas por estas bacterias, se estableció una escala de predicción para infecciones por bacterias gramnegativas productoras de BLEEs (12,17,18); en esta se incluyeron: la edad (mayores de 70 años) e índice de Charlson (>4), hospitalización previa, antecedentes de administración de antibióticos (especialmente con fluoroquinolonas o cefalosporinas de 3 generación en los 3 meses previos), infecciones urinarias recurrentes y sondaje vesical.

1.2 Enterobacterias productoras de β -lactamasas tipo AmpC

Las AmpC son las betalactamasas de la clase molecular C de Ambler. Se han descrito en *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens* y *Morganella morganii*. Este tipo de enzimas confieren a estas bacterias resistencia a penicilinas y cefalosporinas, incluyendo las cefamicinas e inhibidores de betalactamasas (el rasgo característico para diferenciarlas de las BLEEs). Tienen una actividad hidrolítica pobre sobre cefepime y carbapenemes. La cloxacilina y aztreonam, así como el ácido borónico inhiben a las betalactamasas de tipo AmpC, mientras que el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam no son buenos inhibidores (19).

Estas cefalosporinas pueden tener localización cromosómica o plasmídica y su producción puede ser constitutiva o inducible, dependiendo del grado de expresión del gen que las codifica. Las cefalosporinas AmpC de codificación plasmídica pertenecen a las familias CMY, FOX y DHA (20). Han sido descritas en *Salmonella* spp., *Klebsiella* spp., *E.coli*

y *P.mirabilis*. Los dos mecanismos que inducen la producción de betalactamasas AmpC son la inducción de la producción de betalactamasas en presencia de algunos antibióticos betalactámicos y la selección de mutantes reprimidos (21). Desde el punto de vista epidemiológico, las AmpC plasmídicas tienen mayor relevancia o trascendencia que las AmpC cromosómicas, debido a su capacidad de movilizarse y transferirse tanto en el ambiente nosocomial como en la comunidad.

1.3 Enterobacterias productoras de carbapenemasas

Las carbapenemasas se describen por primera vez en la década de los 80. Sin embargo, como consecuencia del amplio e indiscriminado uso de los carbapenemes, durante los últimos años se ha producido la aparición y dispersión de enterobacterias productoras de enzimas que confieren resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos, incluyendo los carbapenemes.

Las carbapenemasas son enzimas de localización cromosómica y plasmídica y se clasifican dentro de los grupos A, B y D de la clasificación de Ambler (22–24). Se dividen en serin- β -lactamasas (clase A y D) y metalo- β -lactamasas, ya que contienen un ion de Zn^{2+} en su centro catalítico (clase B). Las más importantes, correspondientes a cada una de estas tres clases son KPC, VIM y OXA-48, respectivamente (25).

La clase A (penicilinasas) se divide en 5 grupos principales: GES, KPC, SME, IMI y NMC-A(26). Tienen la capacidad de hidrolizar una amplia variedad de β -lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes y aztreonam). Las KPC son las que mayor trascendencia clínica e importancia epidemiológica tienen.

La KPC fue inicialmente encontrada en *K. pneumoniae*, de ahí proviene su nombre (*K. pneumoniae* carbapenemase), y se describió por primera vez en el año 1996 en EE.UU (27). Las variantes más relevantes son la KPC-1 y KPC-2. Se trata de enzimas de naturaleza plasmídica y son inhibidas parcialmente por el ácido clavulánico y tazobactam (28,29). También se han descrito en *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *Enterobacter* spp. y *E.coli*(30–33).

La clase B, metalo- β -lactamasas (MBL), a diferencia del resto de carbapenemasas, contienen un ion de zinc en el centro activo que es esencial para la hidrólisis del anillo β -lactámico. Fue descrita por primera vez en *P. aeruginosa* (IMP: *imipenem-resistant Pseudomonas*)

y, posteriormente, se fue diseminando entre las enterobacterias. Las MBL más relevantes por su prevalencia e importancia clínica son: IMP-1, VIM-2, NDM-1(34).

La NDM (*New Delhi metallo- β -lactamase*) confiere un perfil de multirresistente o panresistente a los microorganismos que la producen. Al contrario que la KPC, es sensible a aztreonam y se inhibe por el agente quelante, EDTA. Se aisló por primera vez en un paciente procedente de India (New Delhi), ingresado en un hospital en Suecia en el año 2008 (35). La diseminación de esta carbapenemasa puede ser tanto intra-como extrahospitalaria. Se ha descrito sobre todo en *K. pneumoniae* pero también en otras enterobacterias (36).

La clase D son OXA (Oxacillin-hydrolysing carbapenemase) carbapenemasas, cuya producción se ha relacionado mayoritariamente con la especie *Acinetobacter baumannii* y *P. aeruginosa*. Se denominan oxacilinas por su capacidad de hidrolizar la oxacilina y la penicilina. Apenas hidrolizan las cefalosporinas de espectro extendido y, en general, tienen actividad carbapenemasa muy débil. La enzima que posee actividad carbapenemasa es OXA-48(37). La OXA-48 fue descrita en países del entorno mediterráneo y se aisló por primera vez en el año 2001 en Turquía (38). Confiere resistencia a penicilinas y en mucha menor medida a carbapenemes (especialmente a imipenem), pero es sensible a cefalosporinas (25). Es de origen plasmídico y se disemina entre varias especies de enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores como *A.baumannii*(37). La *K. pneumoniae* productora de OXA-48 es a menudo coproductora de BLEEs, por lo que suele tener un perfil de resistencia más amplio, incluyendo a cefalosporinas (Tabla 1).

Tabla 1: Clasificación molecular y funcional de las β -lactamasas (modificado de Bush y col. (39))

Bush-Jacoby (2009)	Ambler (1980)	Sustrato	Inhibición <i>in vitro</i> *	Características	β -lactamasas representativas	Microorganismos
1	C	Cefalosporinas	No	Mayor hidrólisis de cefalosporinas que de bencilpenicilinas, hidrólisis de cefamicinas	AmpC, CMY-2	Enterobacterias <i>P. aeruginosas</i>
1e	C	Cefalosporinas	No	Hidrólisis elevada de ceftazidima y de otros oxiiimino- β -lactámicos	GC1, CMY-37	Enterobacterias
2a	A	Penicilinas	Clav/Taz	Mayor hidrólisis de bencilpenicilinas	PC1	<i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i>
2b	A	Penicilinas Cefalosporinas 1G	Clav/Taz	Hidrólisis similar de bencilpenicilinas y cefalosporinas	TEM-1, TEM-2, SHV-1	Enterobacterias <i>P. aeruginosas</i> <i>H. influenzae</i>
2be	A	Cefalosporinas de amplio espectro, Monobactam	No	Hidrólisis elevada de oxiiimino- β -lactámicos (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepima) y aztreonam)	CTX-M-15, TEM-3, SHV-2	Enterobacterias <i>P. aeruginosas</i>
2br	A	Penicilinas	No	Resistentes a ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam	TEM-30, SHV-10	<i>E.coli</i>
2ber	A	Cefalosporinas de amplio espectro, Monobactam	No	Hidrólisis elevada de oxiiimino- β -lactámicos combinada con resistencia a ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam	TEM-50	Enterobacterias
2c	A	Carbenicilina	Clav/Taz	Hidrólisis elevada de carbenicilina	PSE-1, CARB-3	<i>P.mirabilis</i> <i>P. aeruginosas</i> <i>M. catarrhalis</i>
2ce	A	Carbenicilina, cefepima	Clav/Taz	Hidrólisis elevada de carbenicilina, cefepima y cefpiroma	RTG-4	<i>A. baumannii</i>
2d	D	Cloxacilina	Clav/Taz (variable)	Hidrólisis elevada de cloxacilina y oxacilina	OXA-1, OXA-10	Enterobacterias <i>P. aeruginosas</i>
2de	D	Cefalosporinas de amplio espectro	Clav/Taz (variable)	Hidrólisis de oxiiimino- β -lactámicos y de cloxacilina y oxacilina	OXA-11, OXA-15	Enterobacterias <i>P. aeruginosas</i>
2df	D	Carbapenemes	Clav/Taz (variable)	Hidrólisis de cloxacilina, oxacilina y carbapenemes	OXA-23, OXA-48	Enterobacterias <i>A. baumannii</i>

Bush-Jacoby (2009)	Ambler (1980)	Sustrato	Inhibición <i>in vitro</i> *	Características	β -lactamasas representativas	Microorganismos
2e	A	Cefalosporinas de amplio espectro	Clav/Taz	Hidrolisis de cefalosporinas. Inhibido por Clav pero no aztreonam	CepA	<i>Bacteroides</i> spp., <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> .
2f	A	Carbapenemes	Clav/Taz (variable)	Hidrólisis elevada de carbapenemes, oxiiimino- β -lactámicos y cefamicinas	KPC-2, IMI-1, SME-1	<i>E. cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>K. pneumoniae</i>
3a	B(B1/B3)	Carbapenemes	EDTA	Hidrolisis de amplio espectro incluidos carbapenemes, excepto aztreonam	IMP-1, VIM-1 NDM, IND-1, GOB-1, FEZ-1	Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
3b	B(B2)	Carbapenemes	EDTA	Hidrolisis preferente de carbapenemes	CphA, Sfh-1	<i>Aeromonas</i> spp.
Clav= ácido clavulánico; Taz= tazobactam; EDTA= ácido etilendiaminotetracético						

1.4 Otros mecanismos de resistencias a carbapenemes

Además de la aparición de las carbapenemasas, otros mecanismos de resistencia frente a carbapenemes son la pérdida de porinas y/o aparición de bombas de expulsión (40,41). La pérdida de porinas OprD confiere resistencia a imipenem, pudiendo llegar a afectar a meropenem. Las bombas de eflujo MexA-MexB-OprM confieren resistencia a todos los carbapenemes excepto a imipenem en *P. aeruginosa*. La ausencia de porinas OmpK35 y OmpK36 confiere resistencia a cefalosporinas y a carbapenemes en cepas de *K. pneumoniae* (42).

La resistencia a imipenem viene en parte determinada por la alta prevalencia de cepas deficientes en porinas (OprD) que afectan principalmente a este carbapenem. La asociación de hiperexpresión de AmpC con bombas de expulsión tiene menor impacto en la actividad de doripenem que en la de meropenem, pero se desconoce el impacto clínico de estas diferencias (43).

En cuanto a la capacidad para seleccionar bacterias resistentes en el intestino de los pacientes tratados, un estudio aleatorizado en 60 sujetos con neumonía asociada a cuidados sanitarios encontró que, doripenem vs imipenem y meropenem (0% vs 30% y 30%) tenía menor riesgo de colonización intestinal por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemes a los 14 días de tratamiento, con diferencias estadísticamente significativas. No hubo diferencias de *A. baumannii* resistente a carbapenemes o *S. maltophilia* (44). En otros trabajos se encontró que el riesgo de adquisición de resistencias tras administración de imipenem durante 1 a 3 días pudo ser 5,9 veces mayor en comparación con el tratamiento con ertapenem, y en caso de > 3 días el riesgo era hasta 7,8 veces mayor (45).

En conclusión, la utilización prudente de los carbapenemes es prioritaria para preservar su eficacia y evitar los daños colaterales que pueden aparecer en el contexto de las resistencias.

2. Epidemiología de las enterobacterias productoras de BLEE y AmpC

Según un informe del ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (46), en España en el año 2014, la prevalencia de enterobacterias (*E.coli* y *K. pneumoniae*) productoras de BLEEs oscilaba entre el 10-25%. Dentro de los países de la Unión Europea (UE), la situación en España en cuanto a la aparición de enterobacterias productoras de BLEEs no fue tan alarmante como en otros países del mediterráneo, Italia o Grecia (Fig.1 y Fig.2).

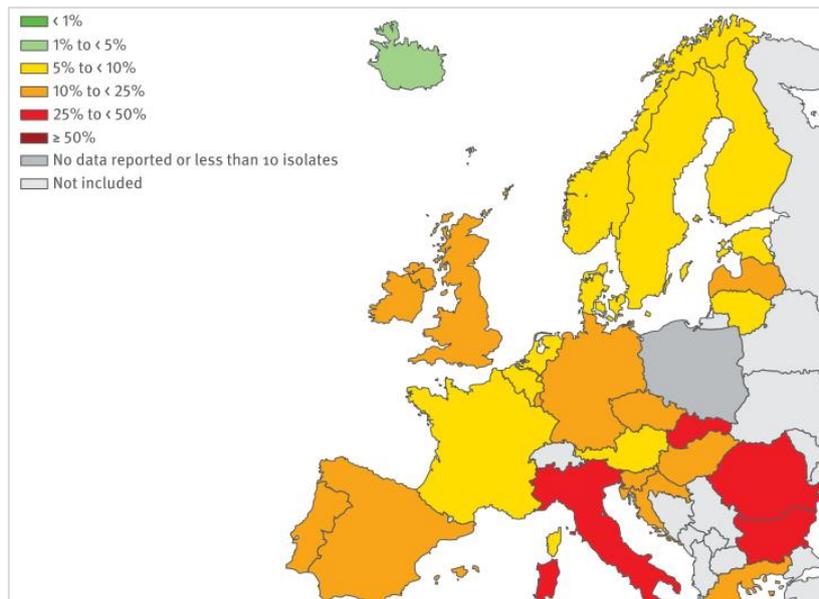


Figura 1: Prevalencia de *E. coli* resistente a cefalosporinas de 3ª generación en UE 2014.
Imagen tomada de la página ECDC <https://bit.ly/3b6Cr2c>.

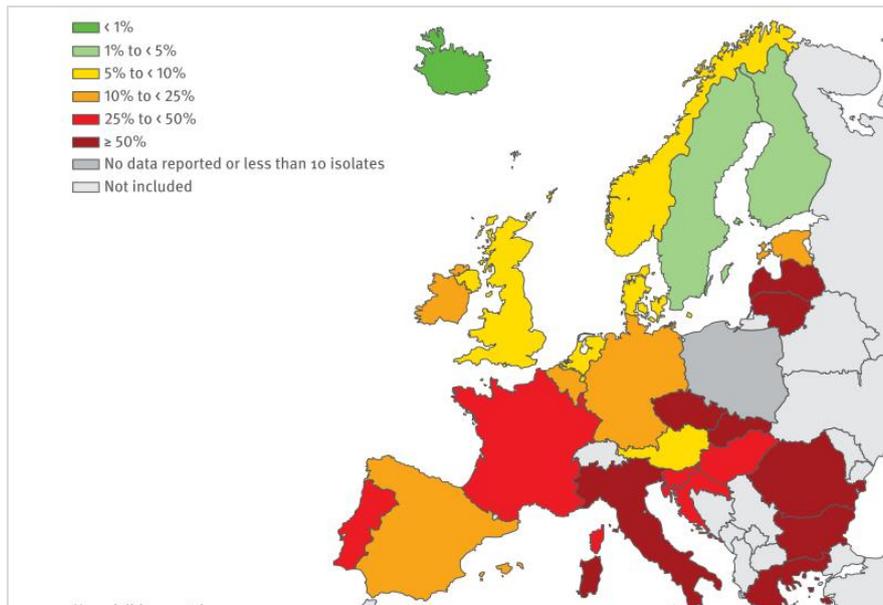


Figura 2: Prevalencia de *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ª generación en UE 2014. Imagen tomada de la página ECDC (<https://bit.ly/3b6Cr2c>)

A su vez, según el informe de PIRASOA del año 2014, en Granada la densidad de incidencia de *K.pneumoniae* productora de BLEE fue de entre 0,2-0,4 y en global en Andalucía de entre 0,1-2,3 tal y como se muestra en la Fig.3 En comparación con el resto de hospitales de semejante complejidad, el HUVN no destacó por alta prevalencia de estas enterobacterias.



Figura 3: Evolución trimestral de densidad de incidencia de *K. pneumoniae* BLEE en hospitales regionales en Andalucía. Figura tomada del Informe PIRASOA 2014 (<https://bit.ly/36TUISy>)

3. Infección del tracto urinario

La infección urinaria (ITU) se define como la presencia de microorganismos en las vías urinarias. Según la localización anatómica se clasifican en altas- pielonefritis, y bajas- cistitis, uretritis y prostatitis. En cuanto a la gravedad pueden ser: no complicadas (en pacientes con tracto urinario normal, sin alteraciones funcionales o anatómicas y cuyos síntomas se limitan a nivel de vejiga), y complicadas (ITUc) siempre y cuando haya o bien catéter urinario, vejiga neurógena, reflujo vésico-uretral, anomalía anatómica del tracto urinario, infección postoperatoria o bien tras manipulación urológica, insuficiencia renal crónica, inmunosupresión, litiasis o microorganismos multirresistentes. Los criterios del diagnóstico de la ITU sintomática están explicados en la Tabla 2.

Tabla 2: Criterios utilizados para definir la ITU sintomática. Tabla adaptada de Grein y col. (47)

Criterios de la IDSA para ITU sintomática (Infectious Disease Society of America)	1. Cultivo positivo con ≥ 1.000 UFC/ml de ≥ 1 especie bacteriana y 2. al menos uno de estos criterios: fiebre, malestar, alteración del estado mental; dolor intercostal; hematuria; dolor pélvico; en caso de retirada del catéter: disuria, urgencia miccional, poliuria y dolor suprapúbico.
Criterios de la NHSH (National Healthcare Safety Network)	Deben cumplirse las dos condiciones 1) y 2): 1. Cultivo positivo con ≥ 100.000 UFC/ml con ≤ 2 microorganismos o bien ≥ 1.000 o < 100.000 UFC/ml con ≤ 2 microorganismos y esterasa leucocitaria+ y/o nitritos+, o ≥ 10 WBC/mm ³ ; Tinción Gram+ y 2. al menos un criterio: Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, dolor suprapúbico, dolor intercostal, disuria, urgencia y frecuencia.

Por otra parte, se considera bacteriuria asintomática en el caso de que el paciente no tenga clínica y en orina se aislen más de 100.000 UFC/ml de un microorganismo (48). Se

considera infección recurrente cuando hay 3 o más infecciones en un año, o dos en seis meses (49). La reinfección se trata de infecciones nuevas causadas por cepas diferentes y suelen producirse más tarde que las recidivas. Las recidivas se presentan normalmente en las primeras dos semanas tras la aparente curación de la infección urinaria y son debidas a la persistencia de la cepa original en el foco de la infección (48).

La mayoría de las ITU ocurren en mujeres sin enfermedad de base ni anomalías funcionales. Se calcula que alrededor del 50% de mujeres tendrán al menos un episodio de ITU durante su vida (50).

La etiología de las infecciones urinarias depende del tipo, de la existencia o no de complicaciones, de los tratamientos previos con antimicrobianos y del ámbito de adquisición, nosocomial o comunitario. La gran mayoría de los casos están producidos por microorganismos que provienen de la flora fecal del paciente. El resto de los episodios tienen una etiología exógena, por microorganismos introducidos en las vías urinarias durante su manipulación.

Entre los factores de riesgo de ITU se encuentran la edad, diabetes *mellitus*, actividad sexual, lesión medular, incontinencia, enfermedades reumáticas, demencia y haber tenido una ITU en los 6 meses previos (49).

Escherichia coli es el agente más común tanto en infecciones urinarias complicadas como no complicadas. En el paciente sondado, sobre todo de larga duración, el espectro es similar al de las infecciones urinarias complicadas, aunque *Proteus* spp., *Pseudomonas* sp. y *Enterococcus* spp. tienden a ser persistentes. En este tipo de pacientes, los microorganismos suelen formar alrededor de la sonda un biofilm en el que quedan secuestrados.

La prevalencia de *Proteus* spp. es más común en población mayor de 50 años, en los que *Staphylococcus saprophyticus* es poco frecuente. En pacientes con patologías de base tales como diabetes, lesión medular u otras, suelen estar producidas por patógenos menos virulentos como *Candida* spp. o *Enterococcus* spp. (51). En la Tabla 3 se recogen los microorganismos implicados en la ITU en función del lugar de adquisición.

Tabla 3: Distribución de los agentes etiológicos productores de las ITU según adquisición comunitaria o nosocomial. Tabla adaptada de Wilson y col.(52)

Microorganismo	Pacientes ambulatorios	Pacientes ingresados
	%	%
<i>E. coli</i>	53,0-72,0	17,5-56,7
<i>Staphylococcus CN</i>	2,0-7,5	2,1-12,5
<i>Klebsiella spp.</i>	6,0-12,0	6,2-15,0
<i>Enterobacter spp.</i>	4,0-6,0	3,8-8,2
<i>M. morgani</i>	3,1-4,4	4,7-6,0
<i>Citrobacter spp.</i>	0,1	0,2-3
<i>Enterococcus spp.</i>	1,7-12,0	6,5-15,8
<i>S. aureus</i>	2,0	1,6-3,5
<i>S. saprophyticus</i>	0,2-2,0	0,4
<i>Pseudomonas spp</i>	0,1-4	1,3-11,0
<i>Candida spp</i>	-	9,4-15,8
Otros	3,0-8,0	1,8-26,3

El 1-2% de las infecciones urinarias no complicadas son polimicrobianas, en el caso de las infecciones complicadas el porcentaje asciende al 16-25%, y hasta el 85,0% en pacientes que llevan sondados más de 2 meses.

La ITU de origen nosocomial está relacionada en el 80% de los casos con la presencia de una sonda vesical (SV) (53). Según el Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE) de 2015, las ITUs fueron la tercera infección más prevalente con un 17,6% de los casos, tras las infecciones quirúrgicas y respiratorias, 25,72% y 19,95% respectivamente (54).

Hoy en día, cada vez más, aparecen infecciones por enterobacterias productoras de BLEE de origen comunitario, como CTX-M (15,16,55).

Entre las estrategias para mejorar el uso de antimicrobianos en infección urinaria se recomienda un abordaje adecuado de la bacteriuria asintomática y de la elección de terapia empírica. Para la elección apropiada del tratamiento empírico se aconseja consultar datos

locales de resistencias (17,56) y no se recomienda utilizar antibióticos cuya prevalencia de resistencias es superior al 20% (57). También es posible guiarse por los resultados de los cultivos previos desde entre 8 semanas (58) y hasta 6 meses antes (59) de la ITU actual.

La duración del tratamiento debe ser de 7 a 14 días en pacientes con ITU complicada, aunque el tratamiento con levofloxacino durante 5 días ha demostrado la misma eficacia que ciprofloxacino durante 10 días (60). En caso de bacteriemia o signos de sepsis debe durar al menos 10-14 días (61), y en ITU no complicada 3 días (62).

Por otra parte, en cuanto al manejo de la ITU, se hace indispensable como en otras infecciones toma de cultivos previa a la administración de antibióticos, instauración de tratamiento empírico según la guía local, secuenciación de vía intravenosa a oral en las primeras 72 horas, siempre que el estado del paciente lo permita, y desescalada en función de los resultados microbiológicos y respuesta clínica (63).

Existen diferentes herramientas complementarias que pueden ayudar a reducir la duración de la antibioterapia en la ITU, como los marcadores de respuesta inflamatoria, entre los que se encuentran la procalcitonina (PCT) que, además de ser específica de infección bacteriana (64), también ayuda a diferenciar entre ITU alta o baja (65).

La ITU complicada está implicada en gran parte de las prescripciones de antibióticos de amplio espectro en el hospital. En España la prevalencia de ITU por enterobacterias MDR es cada vez mayor (66,67); la tasa de *E. coli* resistente a amino-penicilinas (ampicilina y amoxicilina) es del 65%, a fluoroquinolonas del 34%, a aminoglucósidos del 15%, a cefalosporinas de 3 generación es del 12% y a carbapenemes de <1% (68). Por todo esto, la desescalada es necesaria para evitar el sobreuso y optimizar su utilización (69).

4. Carbapenemes

Los carbapenemes ocupan una posición única en la familia de los betalactámicos. Suelen ser estables para la mayoría de betalactamasas de clases A, C y D. Su amplio espectro de acción y su estabilidad frente a una amplia gama de betalactamasas los convierte en una opción importante en el tratamiento de infecciones graves incluyendo los productores de BLEE y productores de AmpC, anaerobios, *P. aeruginosa*, y *Acinetobacter* spp.

Los carbapenemes se recomiendan para el tratamiento empírico de gran variedad de infecciones severas como neumonía nosocomial, infección intraabdominal complicada, septicemia, infecciones de piel y partes-blandas, del tracto urinario, meningitis, exacerbación aguda de la fibrosis quística, y en el tratamiento dirigido de infecciones producidas por bacterias gramnegativas multirresistentes.

Poseen actividad frente a enterobacterias productoras de BLEE y de AmpC, y anaerobios, aunque no tienen actividad frente a *Enterococcus faecium*, *Stenotrofomonas maltophilia* y *S. aureus* resistente a meticilina. Ertapenem tampoco posee actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. y *Enterococcus* spp. Aunque existen más estudios relacionados con la evaluación de la eficacia de imipenem y meropenem, recientemente se ha publicado un estudio que muestra la efectividad de ertapenem (70) para tratar las bacteriemias producidas por enterobacterias productoras de BLEE, cuyos efectos terapéuticos desde el punto de vista ecológico evitan la presión sobre la selección de *P. aeruginosa* resistente.

El primer carbapenem descubierto fue el ácido olivánico, producido por *Streptomyces olivaceus*, seguido del descubrimiento de tienamicina en el año 1976 (71) en los laboratorios Merck, Sharp & Dohme (NJ, EE.UU) a partir de los cultivos de *Streptomyces catleya* aislados por la Compañía Española de Penicillina y Antibióticos (72). Sus propiedades antibacterianas le convertían en un antibiótico ideal, pero era químicamente inestable, por lo que se desarrolló un derivado estable que conservaba las buenas características antibacterianas, la N-formimidoil tienamicina o imipenem. Presentaba el inconveniente de ser inactivado por la dihidropeptidasa I renal (DHP-I), además de producirse metabolitos potencialmente nefrotóxicos, por lo que se asoció (1:1) a un inhibidor de esta enzima, la cilastatina (73).

La asociación imipenem/cilastatina fue el primer carbapenémico autorizado en terapéutica humana (EMA, European Medicines Agency 1985, España 1987). Posteriormente, se introdujeron meropenem (EMA 1994, España 1995), ertapenem (EMA 2001, España 2002); y en julio de 2008 la EMA aprobó doripenem, que se introdujo en España en mayo de 2009, pero el 31 de julio del 2014, la EMA retiró la autorización de comercialización por razones comerciales que presentó voluntariamente la empresa farmacéutica (74).

4.1 Estructura química y relación estructura actividad

El término “carbapenem” viene definido como la fusión de los anillos en posición 4:5 con doble enlace entre C-2 y C-3. Los distintos carbapenémicos son fruto de sustituciones en la posición 1 y 2 del anillo carbapenémico.

En imipenem los hidrógenos del C1 no están sustituidos, por lo que es sensible a la dihidropeptidasa (DHP-I) renal y potencialmente nefrotóxico. En meropenem, ertapenem y doripenem, el H⁺ en posición beta está sustituido por un grupo metilo que les confiere estabilidad frente a la enzima (1-beta-metil-carbapenem). En 2, hay una cadena lateral tioacídica de carácter básico que diferencia a los distintos carbapenémicos determinando la actividad antimicrobiana, su potencial neurotoxicidad, el atrapamiento por algunas bombas de expulsión, su farmacocinética, y su colaboración en la estabilización frente a la DHP-I. En imipenem esta cadena es un imino-metil-amino-etil-tio. En meropenem está sustituida por un grupo hidrofóbico dimetil-carbomilo-pirrolidin-tio que incrementa la actividad frente a gramnegativos y es responsable de la ligera disminución de actividad frente a grampositivos, y puede, además, explicar la reducción del efecto pro-convulsivante observado en imipenem-cilastatina. En ertapenem se trata de un grupo carboxifenil amino-carbomilo-pirrolidin-tio, similar al de meropenem, al que se une un grupo benzoato (carboxi-fenil). Este último aumenta el peso molecular (497,50) y la lipofilia de la molécula.

El radical carboxílico, ionizado a pH fisiológico, proporciona una carga negativa y determina una mayor fijación proteica que es responsable de un aumento de la semivida de eliminación y permite una sola administración diaria. Su falta de actividad efectiva sobre *Pseudomonas aeruginosa* puede deberse al carácter aniónico, la lipofilia y el elevado peso molecular que dificultarían su penetración a través de las porinas OprD, no alcanzando unas

concentraciones adecuadas en el espacio periplásmico. Además, el peso molecular facilitaría su eliminación por las bombas de eflujo. En doripenem la adición de una cadena lateral sulfamoil-aminometil-pirrolidin-tio lo dota de la buena actividad de meropenem frente a gramnegativos y de la que presenta imipenem frente a grampositivos (73), además de menor capacidad pro-convulsivante y mayor estabilidad en soluciones, permitiendo mayor flexibilidad en su dosificación (75). Su menor alcalinidad, en comparación con otros carbapenémicos, determina un aumento de la actividad de la molécula frente a *P.aeruginosa*. En la figura 5 se puede observar la estructura química de los carbapenemes.

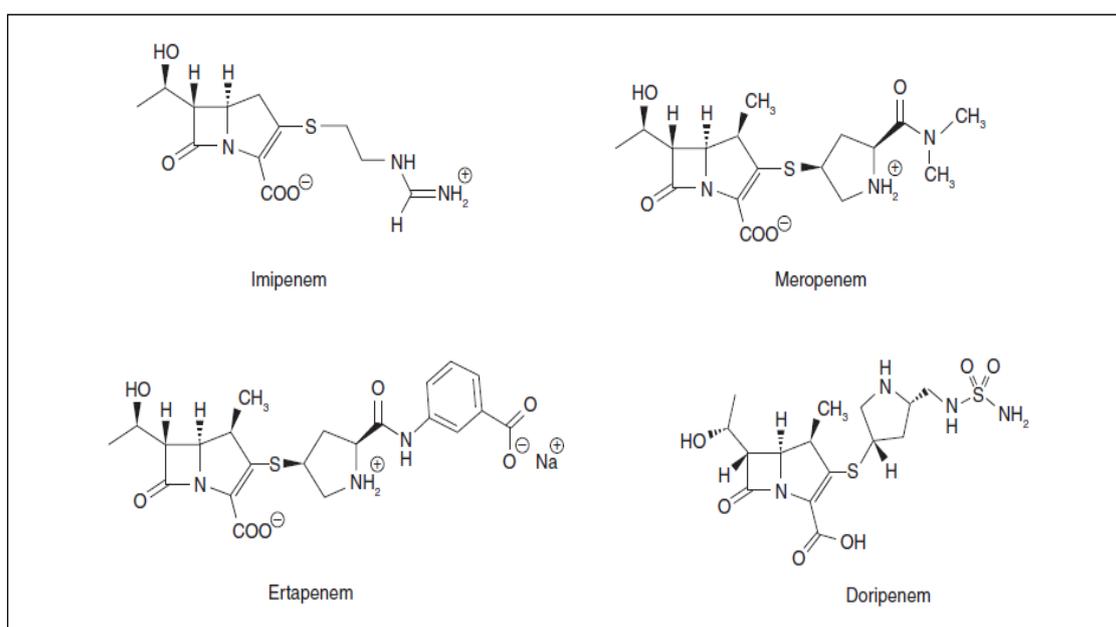


Figura 5: Estructura química de los carbapenemes (imagen tomada de Fresnadillo-Martínez y col.(73))

4.2. Mecanismo de acción

Los carbapenemes inhiben la síntesis de la pared celular durante la transpeptidización uniéndose a residuos de serina de peptidasas situadas en la cara externa de la membrana citoplasmática denominadas PBP (penicillin binding protein=proteínas que fijan penicilinas). La pared celular se debilita y la bacteria normalmente se lisa. Por ello, son habitualmente bactericidas. Imipenem es menos bactericida que meropenem o doripenem en *P.aeruginosa*. El poder bactericida es rápido y dependiente del tiempo.

Para ejercer su acción deben atravesar la pared celular para acceder a las PBP, lo que es fácil en grampositivos, pero más complicado en gramnegativos. Sus características estructurales les permiten acceder a las PBP de las bacterias gramnegativas a través de las porinas de la membrana externa. En *P. aeruginosa* imipenem emplean exclusivamente la vía de la OprD, mientras que meropenem y doripenem emplean esta y, además, otras porinas. La penetración de ertapenem en esta bacteria no se ha estudiado. Los carbapenémicos muestran una elevada afinidad por múltiples PBP fundamentales en gramnegativos (especialmente por las PBP de alto peso molecular 1a, 1b, 2 y 3) (76).

La mayor afinidad por las PBP-1a y 1b de *E. coli* y *P. aeruginosa*, en comparación con otros betalactámicos, determina un mayor y más rápido efecto bactericida. En general, el espectro de afinidad por las PBP es similar, aunque la preferencia por algunas de ellas (especialmente las PBP-2 y 3) determina los diferentes matices de actividad intrínseca y potencia antimicrobiana de cada carbapenémico.

La inhibición de las PBP-2 y 3 es responsable de la aparición de cambios morfológicos que conducen a la formación de células esféricas (PBP-2) o de formas filamentosas (PBP-3). La afinidad por la PBP-3 es determinante en la actividad frente a *P.aeruginosa*. Como características diferenciales hay que señalar que en *E. coli* y *P. aeruginosa*, la afinidad de imipenem por la PBP-3 es limitada, pero tiene la mayor afinidad de todos los carbapenemes por las PBP-1a, 1b, 5 y 6. Meropenem muestra una afinidad preferente por las PBP-3, 4 y 6 de *E. coli*, aunque menor que por la PBP-2. La unión a la PBP-3 de *P. aeruginosa* es de 3 a 10 veces mayor que la de imipenem y ligeramente superior a la de doripenem. Ertapenem, en *E. coli*, se fija también a las PBP-3, 4 y 5. Además de la unión preferente a la PBP-2, doripenem exhibe una elevada afinidad por las PBP-3 (intermedia entre la de imipenem y la de meropenem) y PBP-4 de *P.aeruginosa*, y por la PBP-4 de *E. coli*, hecho que avala su excelente actividad frente a gramnegativos. En *P.aeruginosa* se han detectado diferencias en la afinidad por la PBP-3 entre cepas posiblemente responsables de diferencias en la capacidad bactericida y eficacia clínica observadas. Por su afinidad por las PBP, que determina su forma de actuar, los carbapenémicos liberan pocas cantidades de endotoxinas.

En *Staphylococcus aureus* cabe destacar su elevada afinidad por las PBP-1, 2 y 4 y su baja afinidad por las PBP-3. No tienen afinidad por la PBP-2a. Imipenem es el carbapenem que muestra mayor afinidad por la PBP-3. Meropenem muestra una afinidad de 2 a 6 veces menor por las PBP-1, 2 y 4 y casi inexistente por la PBP-3. Estas diferencias avalan la menor actividad frente a *S. aureus*. El patrón de afinidad de doripenem es similar al de meropenem, aunque la actividad es semejante a la de imipenem. En *Streptococcus pneumoniae*, doripenem muestra una elevada afinidad por las PBP-1a, 2b y 2x (73,76).

Ertapenem carece de actividad frente a bacilos gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*). Ninguno posee actividad frente a *E. faecium* y *E. faecalis* (excepto imipenem) ni *S. aureus* resistente a meticilina.

En términos de concentración mínima inhibitoria (CMI) para la actividad anti-pseudomónica, doripenem es aproximadamente 2-4 veces más activo que meropenem y este, a su vez, 2 veces más activo que imipenem. La resistencia a carbapenemes en *P. aeruginosa* es multifactorial y afecta de diferente manera a los diferentes carbapenemes. Aproximadamente el 30% de cepas resistentes a otros carbapenemes tienen CMI de doripenem ≤ 4 mg/L (73,77). Meropenem y doripenem son más activos frente a otras especies de *Pseudomonas*, excepto *P. putida*.

De manera global, imipenem es ligeramente más activo que meropenem frente a microorganismos gran-positivos y menos activo frente a gran-negativos, excepto frente a *Acinetobacter* spp.

Doripenem es ligeramente superior a meropenem frente a gramnegativos y equivalente a imipenem frente a grampositivos; los 3 son activos frente a anaerobios, aunque doripenem parece ser ligeramente más activo que el resto frente a *Clostridium* spp.

Todos los carbapenemes poseen una elevada actividad intrínseca frente a enterobacterias, tanto en cepas sensibles como resistentes a otros antimicrobianos, incluidos β -lactámicos. En términos de CMI₉₀, meropenem y doripenem son similares y 2-4 veces más activos que imipenem. La excepción la constituyen *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp. y *Salmonella* spp. frente a las que meropenem es más activo que doripenem y ambos considerablemente más activos que imipenem, que muestra valores de CMI₉₀ frente a estos microorganismos cercanos al punto de corte de resistencia. Esta diferencia podría tener trascendencia clínica en cepas con CMI elevada.

4.3 Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas (PK/PD):

Los carbapenemes tienen baja biodisponibilidad oral y no atraviesan la pared gastrointestinal, por lo que se administran por vía intravenosa; imipenem y ertapenem además pueden administrarse por vía intramuscular (Tabla 4). Presentan gran capacidad de penetración en todos los fluidos corporales y compartimientos tisulares. Todos los carbapenemes se eliminan por excreción renal, lo que requiere su ajuste en caso de alteración de la función renal.

Como todos los betalactámicos, los carbapenemes poseen cinética tiempo dependiente, donde prevalece el porcentaje del tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas del fármaco superan la CMI en un intervalo de dosificación, $fT > CMI: \geq 20\%$ para alcanzar efecto bacteriostático, y $fT > CMI: \geq 40\%$ para alcanzar efecto bactericida.

A diferencia del resto de los β -lactámicos, los carbapenemes presentan efecto post-antibiótico (PAE). Con imipenem 2 horas para *E. coli* y 4 horas para *P. Aeruginosa*, y con meropenem, 4 horas para *E. coli* y 5 horas para *P. aeruginosa* (78). Son antibióticos bactericidas y se recomienda administrarlos en forma de perfusión extendida (excepto ertapenem) (79).

Son varios los estudios que, utilizando la simulación de Monte Carlo aplicada a los parámetros PK/PD de imipenem, meropenem y doripenem, han encontrado una mayor probabilidad de alcanzar el parámetro predictor de eficacia con meropenem (1g cada 8 horas en infusión de 3 o 4 horas o dosis superiores) o con doripenem (500mg cada 8 horas administrado en 4 horas o dosis superiores) que con imipenem (500mg cada 6 horas o 1g cada 8 horas en 1 hora), frente a distintas colecciones de *P. aeruginosa*. Los resultados con enterobacterias, productoras o no de BLEE, y con *A. baumannii* han mostrado diferencias relevantes entre los fármacos. Dado que *P. aeruginosa* es una causa frecuente de neumonía nosocomial, y esta es una infección en la que las concentraciones de los antibióticos en el lugar de infección son más limitadas que en la infección urinaria, por ejemplo, estos datos deben tenerse en cuenta en la evaluación de los fármacos para esta indicación.

Los tres fármacos (meropenem, imipenem y doripenem) muestran una capacidad similar de alcanzar el parámetro predictor de eficacia para enterobacterias y *A. baumannii*. Sin

embargo, a las dosis aprobadas, meropenem y doripenem muestran mayor probabilidad para alcanzar dicho parámetro en *P. aeruginosa*. En caso de ertapenem, para ajustar la dosis, especialmente en pacientes críticos, es necesario disponer del valor de concentración de la albumina en sangre.

Tabla 4: Propiedades farmacocinéticas de los carbapenemes

	Dosis habitual	Tiempo de perfusión	Vd	t _{1/2}	UPP	Cmax
Ertapenem	1g/24h	30min	0.15L/kg	4h	95%	154.9(22.0)*
Meropenem	1g/8h	3h	0.20L/kg	1h	<20%	50-60
Imipenem	500mg/6h	1h	0.20L/kg	1h	10%	30-35
Doripenem	1g/8h	4h	0.24L/kg	1h	8.1%	20.2

Vd: Volumen de distribución; t_{1/2}: tiempo de semivida; UPP: unión a proteínas plasmáticas; Cmax: concentración máxima

4.4 Indicaciones terapéuticas

Se ha propuesto un sistema de clasificación para los carbapenemes que los divide en dos grupos. Al grupo 1 pertenece ertapenem y se definen como antibióticos de amplio espectro que carecen de actividad frente a los bacilos gramnegativos no fermentadores y son más adecuados para el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad. Al grupo 2 pertenecen imipenem, meropenem y doripenem, que son antibióticos de amplio espectro activos frente a bacilos gramnegativos no fermentadores y son particularmente útiles en el tratamiento de las infecciones nosocomiales. Los espectros de los carbapenemes del grupo 2 son similares con algunas ligeras diferencias (73,75,77) (Tabla 5).

Tabla 5: Indicaciones terapéuticas de los carbapenemes (73,78)

Grupo 1: Ertapenem	Grupo 2: Imipenem, Meropenem
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones comunitarias: intraabdominales y pélvicas; de piel y partes blandas, urinarias complicadas, neumonía comunitaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones intraabdominales complicadas • Neumonías nosocomiales graves y por ventilación mecánica, Neumonías comunitarias graves. • Infecciones urinarias complicadas,

<ul style="list-style-type: none"> • De elección para enterobacterias productoras de BLEEs • No indicado en infecciones nosocomiales tardías 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos. • Meningitis bacteriana aguda e infecciones broncopulmonares en pacientes con fibrosis quística (Meropenem). • Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores.
--	---

En la práctica clínica se podrían utilizar como tratamiento de primera línea (80) en los siguientes casos:

- Neumonía nosocomial tardía
- En sospecha de infecciones por BGN-MDR, productoras de BLEE y AmpC
- Pacientes que recientemente han sido hospitalizados o han recibido antibioterapia, o son institucionalizados.
- Pacientes inmunocomprometidos, o recientemente trasplantados
- Infección nosocomial grave en pacientes ingresados en la UCI
- Tratamiento dirigido según el antibiograma
- Infección crónica por *P. aeruginosa*
- Sepsis neutropénica
- Sepsis grave nosocomial intraabdominal

Como segunda línea de tratamiento en pacientes que no mejoren con tratamiento previo con cefalosporinas de amplio espectro, aminoglucósidos o fluorquinolonas.

Los carbapenemes han sido ampliamente utilizados en el HUVN, según el informe de PIRASOA (<https://bit.ly/36TUI5y>) Fig. 6. En el grupo de los hospitales de la misma complejidad, el meropenem se utilizó en el rango de 60-100 DDD por 1000 estancias, por

lo que se sitúa dentro del rango de hospitales que más meropenem consumió. Teniendo en cuenta el impacto ecológico, la emergente aparición de bacterias resistentes a los carbapenemes propició la implantación de intervenciones específicas para optimizar su uso promoviendo la realización de la desescalada.

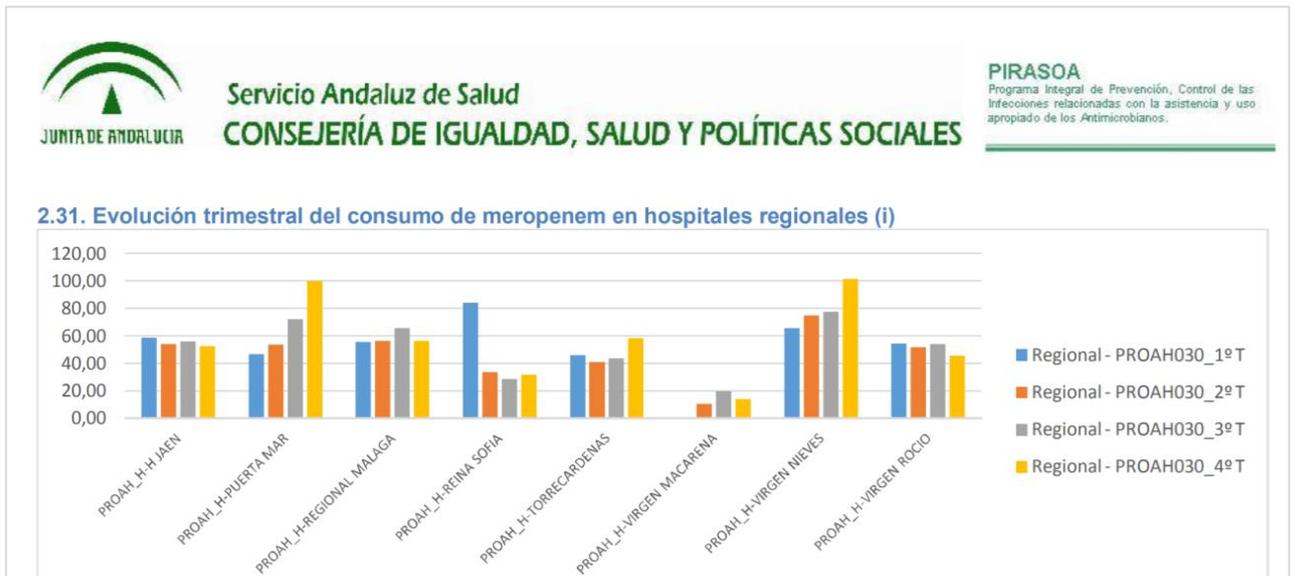


Figura 6: Evolución trimestral del consumo de meropenem en hospitales regionales de Andalucía en el año 2014.

5. Utilización de tratamientos alternativos a carbapenemes en infecciones por enterobacterias productoras de BLEE y AmpC.

A pesar de que los carbapenemes se consideraron siempre como tratamiento de elección en infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE y AmpC, su uso expandido dio lugar a la aparición de bacterias resistentes a estos fármacos. Existen varios estudios y metaanálisis que demuestran que la utilización de β -lactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas (BL-BLI) no es inferior al tratamiento con carbapenemes de infecciones producidas por estas bacterias. En esta misma línea, Rodríguez-Baño y cols. (81) en 2011 publicaron un estudio post-hoc que incluía a 6 cohortes de pacientes previamente publicadas con bacteriemia producida por *E. coli* productora de BLEE. Compararon la eficacia tanto en tratamiento empírico como en tratamiento dirigido entre carbapenemes y BL-BLI, y concluyeron que ambos tipos de antibióticos eran similares en efectividad. Recientemente, se publicaron varios estudios retrospectivos (82,83) en pacientes con bacteriemia por BGN-BLEE, que no encuentran diferencias entre carbapenemes y BL-BLI, ni en el tratamiento empírico ni en el dirigido.

Datos que se contraponen a los publicados por Tamma y cols. (84), en cuyo estudio con pacientes con bacteriemia producida por enterobacterias productoras de BLEE compararon tanto en tratamiento empírico como dirigido carbapenemes y piperacilina-tazobactam, hallando mayor mortalidad a los 14 días en el tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam (OR=1,92; IC 95% 1,07-3,45).

Finalmente, en el año 2018 se publicó un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado (85), cuyo objetivo era comparar la tasa de mortalidad a los 30 días en pacientes con bacteriemias producidas por *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a ceftriaxona (BLEE) tratadas con piperacilina tazobactam o con meropenem en tratamiento dirigido. Los resultados obtenidos mostraron inferioridad de PTZ frente a meropenem. No obstante, estos resultados fueron muy criticados por algunos expertos (86) por varias razones entre las cuales se incluyen las siguientes: se midió la mortalidad cruda, no atribuible específicamente a la infección; y la aleatorización de los pacientes se llevó a cabo para el tratamiento dirigido, sin tener en cuenta la gran importancia del tratamiento empírico adecuado en las primeras 48 horas. Otro

aspecto cuestionado fue la administración de PTZ en infusión intermitente, y no en extendida, como se recomienda en pacientes graves (87).

En cuanto a las revisiones sistemáticas y metaanálisis, Vardakas y col. (88) en una revisión sistemática comparan la efectividad clínica de los carbapenemes con la de antibióticos alternativos en bacteriemias producidas por enterobacterias productoras de BLEEs. Incluyen 21 estudios publicados con un total de 1.584 pacientes y concluyen que los carbapenemes son el tratamiento empírico de elección y que BL-BLI podrían ser considerados en tratamiento dirigido. Otra revisión sistemática más reciente (2018) (89), en la que se incluyeron 35 estudios, los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre carbapenemes y otros antibióticos como BL-BLI para la tasa de mortalidad global. Por tanto, también concluyen que los BL-BLI se podrían considerar en tratamiento dirigido a falta de ensayos clínicos aleatorizados. En la misma dirección, Harris y cols. (90) realizaron otra revisión sistemática comparando carbapenemes con diferentes antibióticos en el tratamiento de bacteriemias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas tipo AmpC en la que incluyeron 11 estudios observacionales. No encontraron pruebas sólidas que sugirieran que los BL-BLI, las quinolonas o cefepime fueran inferiores a carbapenemes. Datos parecidos a los encontrados por Shiber y col. (91) en su revisión sistemática en la que compararon carbapenemes con BL-BLI en pacientes con sepsis. Se incluyeron 31 ensayos clínicos aleatorizados sin tener en cuenta las infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE. No se encontraron diferencias en términos de mortalidad global entre ambos grupos de fármacos.

Hay mucha controversia en cuanto al tratamiento de infecciones producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. Aun así, en áreas donde la prevalencia de enterobacterias BLEE y AmpC es elevada (>20%) se recomienda cubrir empíricamente con carbapenemes, especialmente en pacientes graves. Sin embargo, la terapia definitiva/dirigida puede definirse en función del perfil de sensibilidad del microorganismo aislado, atendiendo a las características PK/PD del antimicrobiano y al lugar de infección.

6. Programas de optimización de antibioterapia (PROA)

Las resistencias a los antimicrobianos se reconocen en su conjunto como uno de los problemas de salud pública más importantes en la actualidad por organismos oficiales como la Organización Mundial de la Salud, el European Centre for Disease Control and Prevention o las Naciones Unidas, debido a su impacto en términos de salud (morbilidad y mortalidad) y en términos económicos.

Este hecho ha sido uno de los motivos que impulsó la aparición de los Programas de Optimización de Antibioterapia (PROA) cuyo objetivo era evitar el uso innecesario de antibióticos y poder alargar la vida útil de dichos fármacos (2). Los PROA constituyen programas multidisciplinares dirigidos a mejorar los resultados clínicos por medio de la optimización del uso de los antibióticos (92). Son programas de mejora de la calidad, y es imprescindible que obtengan el apoyo institucional y sean liderados por profesionales con el mayor reconocimiento científico técnico en el uso de antimicrobianos, y en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas.

Entre las diferentes estrategias que se plantean en la lucha contra la aparición de bacterias gramnegativas multirresistentes se encuentran: la optimización de parámetros PK/PD de los antibióticos, utilización de terapia combinada, acortamiento de la duración y vigilancia epidemiológica de aparición de infecciones producidas por estas bacterias (93).

Según estimación de los CDC (Centre for Disease Control), cada año mueren por infecciones debidas a bacterias resistentes 23.000 personas en Estados Unidos, 25.000 personas en la Unión Europea, y 700.000 muertes anuales a nivel mundial. Estimándose para el año 2.050 que el número de muertes atribuibles a la resistencia microbiana puede alcanzar los 10 millones de personas (94). En cuanto a los costes sanitarios directos derivados de ellas en EE. UU., por ejemplo, se encuentran en torno a los 20.000 millones de dólares.

Las resistencias no son la única razón de ser de los PROA, también lo es el uso injustificado e inapropiado de los antimicrobianos, que constituye una práctica frecuente. Una de cada dos prescripciones de antibióticos es innecesaria o se realiza de manera inadecuada y sus consecuencias son muy graves, dando lugar a un incremento de la mortalidad y morbilidad, de las reacciones adversas, de las resistencias bacterianas y del gasto sanitario (95).

Las primeras publicaciones sobre los programas de optimización de antibioterapia aparecen en el año 1997 por la Sociedad Americana de Epidemiología y Enfermedades Infecciosas y aluden al hecho de que las resistencias antimicrobianas son un factor de riesgo para la morbilidad, mortalidad y producen un incremento en el gasto sanitario. Evidencian que la aparición de las resistencias puede surgir durante el tratamiento antibiótico en el ingreso, o bien tras profilaxis quirúrgica; que el cambio en el uso de antibióticos era paralelo al cambio en la aparición de resistencias; y que las resistencias eran más prevalentes en patógenos nosocomiales en áreas donde se utilizaban más estos fármacos que favorecían la colonización por bacterias multirresistentes. Como métodos de control proponían optimizar el uso de antimicrobianos mediante suspensión selectiva, control o restricción, uso cíclico, rotacional o terapia combinada. Esta guía proponía una política restrictiva en el uso de los antibióticos (96). En el año 2005, MacDougall y cols. (97) publican una revisión donde describen el papel de cada miembro del equipo de PROA. Destaca el papel del farmacéutico como esencial para llevar a cabo el programa, ya que todas las prescripciones antes de ser dispensadas pasaban por el Servicio de Farmacia. Las principales estrategias descritas para llevar a cabo la optimización del uso de antimicrobianos fueron intervenciones educativas e implementación de guías y formularios, así como la restricción para determinados antimicrobianos, revisión post-prescripción, prescripción electrónica y rotación de los antibióticos. En 2007 la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas publica una guía para la implementación del programa institucional dirigido a la mejora del uso de antimicrobianos (98). El principal objetivo de esta guía fue optimizar los resultados clínicos, tanto a través de la disminución de la aparición de resistencias como mediante la reducción de efectos adversos relacionados con el uso inapropiado de los antibióticos. Los principales pilares de este programa fueron el apoyo institucional-administrativo y el equipo multidisciplinar compuesto por un infectólogo, farmacéutico clínico experto en antibióticos, microbiólogo clínico y médico de preventiva. Las principales estrategias para llevar a cabo este programa fueron auditorías prospectivas con intervenciones, formularios restrictivos para algunos antibióticos y pre-autorización de los mismos, sesiones educativas, guías de tratamiento empírico y dirigido basadas en el mapa de resistencias local, rotación de antibióticos, prescripción de terapia combinada, desescalada, optimización de la dosis y terapia secuencial. Además, en el año 2010, se publica un documento conjunto entre varias sociedades que se ponen de acuerdo para implementar estos programas. Por último, en EE.UU. en el año 2016, se publica una versión del programa de optimización con 27

intervenciones basadas en la experiencia previa (99). La IDSA define estos programas como “intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de antibióticos, promoviendo la elección del antibiótico óptimo incluyendo dosis, duración y vía de administración”.

En España se acuña el término PROA tras la publicación del documento de consenso en el año 2011 elaborado por el Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria (GEIH)-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (SEMPSPH) (92). Al igual que en las publicaciones previas, el objetivo de este consenso era mejorar la calidad de las prescripciones y de los resultados en salud y disminuir la aparición y diseminación de las resistencias, así como sus consecuencias. Los indicadores de funcionamiento de PROA propuestos fueron: monitorización del consumo de antimicrobianos e impacto de los PROA sobre el consumo de antimicrobianos; y monitorización de las resistencias, indicadores relacionados con efectos adversos de los antimicrobianos.

En Inglaterra en el año 2011 (actualizado 2015) se publica la guía “Start Smart-Then Focus” patrocinada por Public Health England. Esta guía consta de unas recomendaciones para prescripciones de todos los antibióticos con el fin de mejorar la seguridad y la calidad asistencial y cuyo objetivo era reducir la emergencia y diseminación de las bacterias multirresistentes (100). Dicha guía tenía dos principios fundamentales:

1. Inicio inteligente (“Start Smart”): No empezar el tratamiento con antibióticos si no hay evidencia de infección bacteriana. En caso de que haya evidencia, utilizar guías locales e iniciar el tratamiento cuanto antes. Evitar uso inapropiado de antibióticos de amplio espectro. Detallar bien la indicación, duración, dosis y vía de administración. Antes de iniciar tratamiento extraer cultivos. Prescribir solo una dosis para la profilaxis quirúrgica.
2. Focalización (“Then focus”): Revisar el diagnóstico clínico a las 48 h y diseñar el plan de actuación teniendo en cuenta lo siguiente: suspender el tratamiento si no hay evidencia de infección, pasar a terapia oral, reducir el espectro del antimicrobiano en función de perfil de sensibilidad del microorganismo ante una mejoría clínica notable, o bien ampliar la cobertura si no se produce recuperación del paciente. Volver a revisar a las 72 h. Considerar el tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso.

Para desempeñar las tareas del PROA es necesario que exista un equipo multidisciplinar operativo, que se ocupe del diseño, desarrollo, implantación, seguimiento y evaluación del programa. Se aconseja que el equipo esté compuesto por un infectólogo, un farmacéutico experto en antimicrobianos, un microbiólogo experto en resistencias a antimicrobianos. También, debe considerarse un intensivista experto en enfermedades infecciosas y un preventivista responsable del control y vigilancia de infecciones, junto con cualquier otro profesional que tenga especial interés o se considere necesario.

Desde la creación de los programas de optimización de antibioterapia, el papel del farmacéutico ha sido clave en la detección de áreas de mejora, selección de antibióticos en los que intervenir, detección precoz de interacciones y la monitorización terapéutica (101). En algunos países como EE.UU. o Inglaterra existe formación específica para farmacéuticos clínicos en el área de las enfermedades infecciosas, cuyas funciones son asesorar sobre la elección de antimicrobianos, educar sobre el uso adecuado y elaborar las guías de antibioterapia local (102–104). En EE. UU. la formación de estos farmacéuticos especialistas implica al menos dos años, dedicado uno de ellos de forma exclusiva al estudio y formación en antibioterapia y enfermedades infecciosas. Con este tipo de programas el farmacéutico adquiere conocimientos en microbiología, farmacocinética y farmacodinámica, farmacoterapia y gestión de antibióticos (105,106). Un farmacéutico involucrado en el programa de uso racional tiene una serie de responsabilidades que van desde el desarrollo de directrices para el uso de antimicrobianos, hasta el trabajo en colaboración con médicos y otros profesionales de la salud, la revisión de las órdenes hospitalarias de antimicrobianos con retroalimentación a los proveedores, la valoración de las estrategias restrictivas, consultas farmacocinéticas y la investigación sobre los resultados del programa (97).

6.1 Desescalada: definición y utilidad

Uno de los aspectos claramente mejorables en relación con la prescripción adecuada de antibióticos lo representa la desescalada, que supone un beneficio no sólo en el paciente tratado sino en el resto de la comunidad.

La instauración precoz de un tratamiento antibiótico adecuado es una medida de vital importancia para reducir la mortalidad en los pacientes con sepsis o shock séptico (107). Por este motivo, los pacientes críticos que desarrollan un cuadro febril o un síndrome séptico

suelen recibir tratamientos empíricos con antibióticos de amplio espectro. Esta medida, plenamente justificada en la mayoría de los casos, puede conducir a un uso excesivo de tales fármacos que ejercen presión sobre la selección de bacterias resistentes. En la actualidad se considera que la clave para reducir en lo posible el desarrollo de estas resistencias puede residir en limitar al máximo la duración del tratamiento y que, una vez conocido el microorganismo y su antibiograma, emplear el más eficaz y de espectro más reducido (108).

La desescalada es un elemento clave dentro de los programas de optimización de antibioterapia. Con la desescalada, primero se intenta pasar a un antibiótico de espectro más reducido dependiendo de la respuesta clínica, resultados de cultivos microbiológicos o la susceptibilidad del patógeno identificado; y segundo, se pretende suspender en caso de que la presencia de la infección no haya sido confirmada, o se propone pasar de terapia combinada a monoterapia (108).

Hoy día, aún no existe una definición unánime de la desescalada y difiere entre autores. La mayoría se refieren a la desescalada como la reducción de espectro de los antibióticos(109,110). En otros estudios se especifica estado clínico del paciente, aislamiento del microorganismo y conocimiento de la sensibilidad. Hay autores que incluso proponen que el tiempo más adecuado para realizarla sería entre 48-72 horas tras el aislamiento microbiológico (111), o desde el inicio de tratamiento empírico (112).

En el año 2015 se publicó un estudio cuyo objetivo fue consensuar la definición de desescalada para los betalactámicos (40). Se hicieron varias encuestas en línea según la metodología Dephi. La definición incluía la reducción del espectro según la clasificación por puntos establecida y la disminución de la presión selectiva sobre la microbiota, junto con el paso de terapia combinada (con aminoglucósidos, fluoroquinolonas o vancomicina) a monoterapia. Considerando el espectro y el impacto ecológico, los betalactámicos se clasificaron según aparece en la Tabla 6.

Tabla 6: Clasificación consensuada de antibióticos β -lactámicos según el espectro de acción y su impacto ecológico (tabla adaptada del estudio publicado por Weiss y col.(40))

Puntuación	Antibióticos
1	Amoxicilina
2	Amoxicilina-clavulánico
3	Cefalosporinas de 3ª generación
4	Piperacilina-tazobactam, cefalosporinas de 4ª generación, y cefalosporinas anti-pseudomónicas de 3ª generación
5	Ertapenem
6	Meropenem e imipenem

La primera clasificación, teniendo en cuenta el espectro para el tratamiento de las bacterias gramnegativas, fue publicada por Kollef en el año 2006 (113) (Tabla 7).

Tabla 7: Clasificación de antibióticos según el espectro de acción frente a BGN (tabla adaptada del estudio publicado por Kollef y col.(113))

Puntuación	Antibióticos
1	Otros
2	Quinolonas
3	Piperacilina-tazobactam
4	Cefepime
5	Carbapenemes

Esta última clasificación se ha utilizado como referencia durante mucho tiempo, a pesar de que no se haga una diferenciación entre los distintos carbapenemes.

Un problema fundamental es que, conceptualmente, el espectro de antibióticos sigue estando mal definido. En un trabajo publicado en EE. UU. (2008-20012), se hizo una encuesta de metodología Delphi a 24 expertos del PROA que asignaron una puntuación en función del espectro de cada antibiótico -incluyendo el hecho de que formara parte del tratamiento combinado con otros antibióticos- para poder medir, ente otros factores, la desescalada de la manera más objetiva. En este estudio, la puntuación asignada a la

piperacilina-tazobactam fue máxima, siendo equiparable a la de un antibiótico de mayor espectro, y superando a meropenem e imipenem (114).

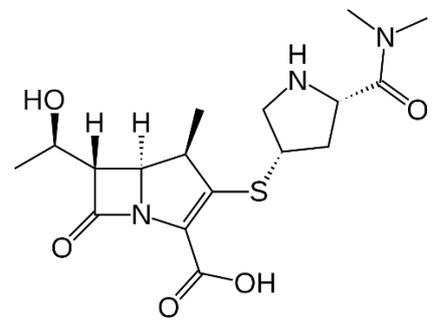
Recopilando los trabajos publicados en la actualidad, fundamentalmente en pacientes críticos, los factores asociados a la realización de la desescalada fueron la presencia de aislamientos microbiológicos (115–117) tales como hemocultivos positivos (118) o la obtención de muestras invasivas como lavado bronquio-alveolar (119). Otros factores como antibioterapia empírica adecuada (110,112,115–117,120) y de amplio espectro (117,120), adherencia a las guías para la prescripción de betalactámicos anti-pseudomónicos en pacientes neutropénicos (117), prescripción de tratamiento combinado (110) o el estado clínico del paciente (121,122), también fueron asociados a esta práctica. En pacientes críticos, otro factor relacionado con la desescalada ha sido el bajo índice de SOFA (118). Sin embargo, las infecciones por bacterias multirresistentes (115,120,121), infecciones polimicrobianas (118), con distintos focos concomitantes (122) o infecciones con agente etiológico no determinado (115,118) se asociaron con bajas tasas de desescalada.

En cuanto a los resultados clínicos después de realizar la desescalada en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos, hay estudios que muestran una menor tasa de mortalidad (116,119,123) y duración de ingreso en el grupo de la desescalada (119,122) sin que disminuya la duración de la antibioterapia; algunos estudios incluso muestran que la duración de la antibioterapia en el grupo de la desescalada fue mayor (117). En los estudios que se refieren a pacientes no críticos, como en el caso de pacientes con bacteriemia, la tasa de mortalidad no variaba entre los grupos de desescalada y no desescalada (109,124), aunque la duración de antibioterapia se prolongó hasta 3 días más en este tipo de pacientes (125).

En cuanto a la desescalada en el tratamiento con carbapenemes, hay tres trabajos en pacientes no críticos (126–128). En uno de ellos se realizaba la desescalada de carbapenemes en un hospital con una alta prevalencia de enterobacterias productoras de BLEE (29,0% *E. coli* BLEE y 40,0% de *K.pneumoniae* BLEE) (127). Para llevarla a cabo tuvieron en cuenta el aislamiento microbiológico y la mejoría clínica de los pacientes. En este estudio la desescalada se realizó en el 68,0% de los sujetos, sin comprometer los resultados clínicos y mejorando la incidencia de infecciones secundarias por *A.baumannii* y *C. difficile*. Incluso se halló en el análisis multivariante que la desescalada actuó como factor protector frente a la mortalidad (OR 0,54;

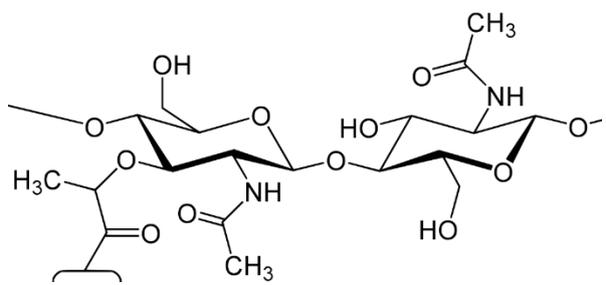
95% CI 0,33–0,89) (127). En otro estudio prospectivo observacional, se estudiaron los factores asociados a la prescripción de los carbapenemes en infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE. Se observó que los pacientes graves, con infecciones de origen nosocomial, y colonizados previamente por BLEE eran más susceptibles de iniciar el tratamiento empírico con carbapenemes. La desescalada se realizó solo en el 34,0%, aunque las cepas aisladas eran susceptibles a PTZ, sin que hubiese diferencia en la tasa de mortalidad entre ambos grupos (128). Otro trabajo que analizó los diferentes factores asociados con la desescalada en el tratamiento con carbapenemes (126) encontró que la desescalada realizada en el 26,8% de las prescripciones se asociaba a la positividad del Gram, menor mortalidad (0,0% vs. 23,0%, $p=0.004$) y menor duración del tratamiento con los carbapenemes ($p<0,001$).

Por tanto, realizar la desescalada en el tratamiento con carbapenemes debería ser una premisa fundamental para la optimización de la antibioterapia, dado que aporta beneficios clínicos para el paciente y para la salud pública.



HIPÓTESIS

La desescalada de los tratamientos con carbapenemes como una estrategia integrante de los PROA influye de manera positiva en la duración del ingreso hospitalario, tasa de mortalidad y de reingresos.



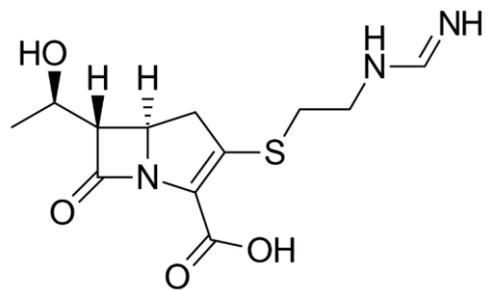
OBJETIVOS

Objetivo principal:

Analizar la prescripción de carbapenémicos y realización de la desescalada en pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel del Servicio Andaluz de Salud (SAS).

Objetivos específicos:

1. Analizar la posible relación entre la desescalada y tasa de mortalidad durante el ingreso y a los 30 días desde el alta.
2. Analizar la repercusión de la desescalada del tratamiento con carbapenemes sobre la estancia hospitalaria y tasa de reingresos a los 30 días.
3. Realización de las recomendaciones no impositivas para la desescalada de carbapenemes en infecciones urinarias por parte del farmacéutico del PROA.
4. Analizar la aceptación por parte de los médicos prescriptores de las recomendaciones sobre desescalada por el farmacéutico. Identificar factores asociados a la realización de la desescalada en esta infección.



MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Estudio analítico observacional de cohorte prospectiva, que incluye un sub-análisis de carácter cuasiexperimental.

2. Ámbito del estudio y periodo de realización

Esta investigación se realizó en el hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) de Granada, desde el 1 de agosto de 2013 al 31 de julio del 2014. Se trata de un centro de tercer nivel que contaba con 1.100 camas, integrado en un complejo hospitalario compuesto por un Hospital General Médico-Quirúrgico, Materno-Infantil, Traumatológico-Rehabilitador, y Centros periféricos de especialidades (ambulatorio de Cartuja y hospital San Juan de Dios)

3. Muestra del estudio

La población del estudio estaba constituida por pacientes hospitalizados en el Bloque Médico-Quirúrgico, a los que se inició tratamiento con carbapenemes al ingreso o durante el mismo.

Se incluyeron a todos los pacientes ingresados en plantas del Hospital General pertenecientes a servicios médicos o quirúrgicos, que disponían del programa de prescripción electrónica, y en tratamiento con carbapenem, que llevasen al menos 24 horas con estos fármacos. Solo se incluyeron un tratamiento con carbapenem por paciente que estuviese activo al menos 24 horas. En relación con el origen, se incluyeron las infecciones de foco urinario, respiratorio, intraabdominal y piel y partes blandas.

Se excluyeron los pacientes de los Servicios de Onco-Hematología (por la escasa evidencia clínica publicada sobre acortamiento del tratamiento de amplio espectro, y su protocolización en los tratamientos (129); Unidad de Cuidados Críticos (UCI), Ginecología, Pediatría, Traumatología y Rehabilitación por ausencia del programa de prescripción electrónica. Se excluyeron las infecciones con el foco no claro, o con focos múltiples, las infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), óseo-articulares y endocarditis.

Para el sub-estudio de las recomendaciones farmacéuticas se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de Infección del Tracto Urinario (ITU) complicada, ingresados en los servicios médicos o quirúrgicos y que habían recibido tratamiento con carbapenemes al menos durante 24 horas junto con la presencia de aislamiento microbiológico. Se excluyeron todos los pacientes cuyos resultados de cultivos fueron negativos o no presentaban solicitud de cultivo o presentaban varios focos de infección.

4. Fuente de datos

Para la recogida de datos se emplearon las siguientes bases electrónicas disponibles en el HUVN:

1) Programa de prescripción electrónica (PE), ATHOS-PRISMA®, que permitió identificar todas las prescripciones de antibióticos carbapenémicos, iniciadas en el Hospital General, así como la duración de las mismas, número de historia clínica, servicio médico o quirúrgico responsable de la prescripción, antibióticos prescritos concomitantemente, la realización de las recomendaciones por parte del farmacéutico y la comprobación de la aceptación por parte de los facultativos prescriptores.

2) Los resultados de cultivos fueron consultados en la página del Servicio de Microbiología a través de la aplicación MICROBDYNAMIC®. Las determinaciones de la concentración mínima inhibitoria (CMI) se llevaron a cabo mediante difusión con discos incluido E-test y microdilución con caldo, y la interpretación de la sensibilidad a los antimicrobianos según los criterios de “Clinical and Laboratory Standards Institute” (CLSI).

3) Estación Clínica Hospitalaria: programa que permitió conocer los diferentes episodios de los pacientes atendidos en el HUVN, duración del ingreso, reingresos y exitus, y sus causas.

Los datos fueron recogidos y tratados según la normativa vigente de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal, LOPD (Ley orgánica 15/1999, de 13 de diciembre). El estudio fue aprobado por el Comité de ética local cumpliendo con la normativa de la Declaración de Helsinki y con la legislación de Investigación biomédica (Ley 14/2007, de 3 de julio)

5. Variables independientes y dependientes

5.1. Variables relacionadas con las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes:

5.1.1. *Edad del paciente*

Definición: Pacientes mayores de 18 años.

Tipo: Variable cuantitativa discreta

5.1.2. *Sexo del paciente*

Definición: Condición orgánica.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (Mujer / Hombre)

5.1.3. *Co-morbilidades de paciente:*

Definición: estado basal del paciente antes del ingreso expresado mediante del índice de Charlson (130).

Tipo: Variable cuantitativa discreta: 1, 2, 3 etc.

5.1.4 *Ingreso previo en el último mes.*

Definición: Ingreso en los 30 días previo del ingreso actual.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO)

5.1.5 *Tratamiento antimicrobiano en los 30 días previos al ingreso.*

Definición: Tratamiento antibiótico en los 30 días previos al ingreso actual.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO)

5.1.6 *Duración del ingreso hospitalario en días.*

Definición: Número de días que se encuentra ingresado en el hospital. Tipo: Variable cuantitativa continúa.

5.1.7 Ingreso en UCI o REA

Definición: se consideraron los ingresos derivados desde servicios médicos o quirúrgicos de duración al menos 48 horas. Se utilizó esta variable como factor de riesgo para adquisición de bacterias multirresistentes en relación con la prescripción de los carbapenemes.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO)

5.1.8 Sondaje del paciente:

Definición: la duración del sondaje al menos 48 horas como el factor de riesgo para las infecciones del tracto urinario.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO)

5.5.9 Realización de procedimientos invasivos

Definición: Cualquier manipulación a la que haya podido ser sometido el paciente durante el ingreso (catéter central, ventilación mecánica, laparoscopia, intervención quirúrgica)

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO)

5.5.10 Criterios de infección nosocomial

Definición: paciente que reúna criterios de tener infección de origen nosocomial, como infección de herida quirúrgica, ingreso en 30 días previos y adquisición de la infección a lo largo del ingreso actual (a partir de las primeras 48 horas de ingreso).

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO)

5.2. Variables relacionadas con la prescripción de carbapenem:

5.2.1 Infección que motiva la prescripción.

Definición: Tipo de infección indicada en la historia clínica del paciente que justifica la prescripción del carbapenem. Cada síndrome infeccioso fue diagnosticado por el médico prescriptor en base de las manifestaciones clínicas, pruebas analíticas y radiológicas. Las infecciones que se incluyeron en el estudio fueron: infección del tracto urinario (ITU), infección intraabdominal (IIA), infección respiratoria (IR) e infección de piel y partes blandas (IPPB).

Tipo: Variable cualitativa policotómica (ITU, IIA, IR, IPPB).

5.2.2 Tipo de prescripción del carbapenem

Definición: prescripción del carbapenem como primera elección o como tratamiento de rescate. Se consideró de primera elección cuando tras el diagnóstico de la infección se prescribió un carbapenem y en caso de tratamiento de rescate, inicialmente se trató con un antibiótico distinto como BL-BLI, fluoroquinolonas o cefalosporinas de amplio espectro y al no mejorar la respuesta clínica se cambia al carbapenem.

Tipo: variable cualitativa dicotómica: de primera elección o de rescate

5.2.3 Carbapenem prescrito

Definición: Tipo de antibiótico perteneciente al grupo de los carbapenémicos prescrito.

Tipo: Variable cualitativa policotómica (meropenem, imipenem, ertapenem).

5.2.4 Servicio prescriptor

Definición: Servicio médico o quirúrgico al que se encuentra adscrito el facultativo responsable de la prescripción.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica: médico o quirúrgico

5.2.5 Antibióticos asociados a la prescripción de carbapenem

Definición: Prescripción de otros antibióticos con actividad frente a gramnegativos de forma simultánea al tratamiento inicial con carbapenem.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica: monoterapia o terapia combinada

5.2.6 Tipo de antibióticos prescritos de forma simultánea en el programa de prescripción electrónica.

Definición: Antibióticos prescritos de forma simultánea en el programa de prescripción electrónica con actividad frente a gramnegativos. Se excluyó del estudio la cobertura frente a grampositivos, antifúngica y antiviral.

Tipo: Variable cualitativa policotómica (Fluorquinolonas, Aminoglucósidos, otros).

5.2.7 *Adecuación de la prescripción*

Definición: Prescripción de carbapenem se consideró adecuada según los factores de riesgo del paciente: ingreso en los 30 días previos, criterios de sepsis, infección de origen nosocomial, cuando se utilizó como terapia de rescate y según el microorganismo aislado (sensible a carbapenem).

En el sub-estudio de la ITU la adecuación del carbapenem se definió exclusivamente según el microorganismo aislado. Adecuado si el microorganismo era sensible al carbapenem.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica: Adecuado/ no adecuado.

5.3. Variables relacionadas con la solicitud de cultivos microbiológicos:

5.2.8 *Solicitud de cultivos*

Definición: Solicitud de cultivo microbiológico tanto al ingreso como durante el mismo.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

5.2.9 *Tipo de cultivo*

Definición: Tipo de cultivo microbiológico solicitado.

Tipo: Variable cualitativa policotómica (hemocultivo, urocultivo, muestras de origen abdominal y cultivo de heces, muestras de origen respiratorio y antigenuria, exudado de herida).

5.1.3. *Resultados de cultivos*

Definición: Resultado proporcionado por el servicio de Microbiología en base al crecimiento o no de algún tipo de microorganismo en la muestra enviada para su cultivo

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (positivo/negativo).

5.1.4. *Microorganismo aislado*

Definición: Tipo de microorganismo aislado en la muestra enviada para cultivo microbiológico.

Tipo: Variable cualitativa policotómica (*EscheP25-P75bia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., etc).

5.4. Variables relacionadas con la duración del tratamiento antibiótico:

5.4.1. Duración de tratamiento con carbapenem

Definición: Número de días que se encuentra activa la prescripción del carbapenem en el programa de prescripción electrónica.

Tipo: Variable numérica continua.

5.4.2. Duración de antibioterapia por cada episodio

Definición: Total de días de tratamiento antibiótico que recibió el paciente tanto con carbapenem como otros antibióticos tras la desescalada.

Tipo: Variable numérica continua.

5.5. Variables relacionadas con la desescalada terapéutica:

5.5.1. Desescalada en el tratamiento con carbapenem

Definición: se definió como la sustitución del carbapenem prescrito inicialmente por antibióticos de menor espectro antimicrobiano, o suspensión precoz (duración ≤ 4 días de tratamiento). La desescalada se realizó según el antibiograma del microorganismo aislado o en caso de la ausencia de solicitud de cultivo o cultivos negativos, según evolución clínica, pruebas analíticas y radiológicas. En estos casos el antibiótico de menor espectro se elegía teniendo en cuenta susceptibilidad según el mapa microbiológico local.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO)

5.5.2. Momento de realización de desescalada

Definición: tiempo que ha transcurrido desde iniciar el tratamiento con carbapenem y realización de desescalada

Tipo: Variable cualitativa policotómica (24 horas, 48 horas, 72 horas etc).

5.6. Variable relacionada con la recomendación farmacéutica:

5.6.1. Realización de recomendaciones no impositivas

Definición: Realización de recomendación no impositiva por parte de la farmacéutica dirigidas al médico prescriptor a través del programa de prescripción electrónica susceptibles de modificación tras los resultados microbiológicos facilitados por el Servicio de Microbiología que no fueron ajustadas por el servicio prescriptor. La recomendación se consideraba aceptada cuando el medico modificaba el tratamiento con carbapenem durante las siguientes 24-72 horas. Figura 7.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

5.7. Variables de resultado:

5.7.1. Duración del ingreso hospitalario en días.

Definición: Número de días que se encuentra ingresado en el hospital.

Tipo: Variable cuantitativa continúa.

5.7.2. Reingreso en 30 días tras el alta

Definición: Ingresos a lo largo de 30 días posteriores de los pacientes incluidos en el estudio.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

5.7.3. Mortalidad cruda durante el ingreso:

Definición: Fallecimiento del paciente durante el ingreso a cualquier causa

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

5.7.4. Mortalidad a los 30 días tras la prescripción del carbapenem.

Definición: Fallecimiento del paciente durante los 30 días posteriores al prescribir el carbapenem.

Tipo: Variable cualitativa dicotómica (SI/NO).

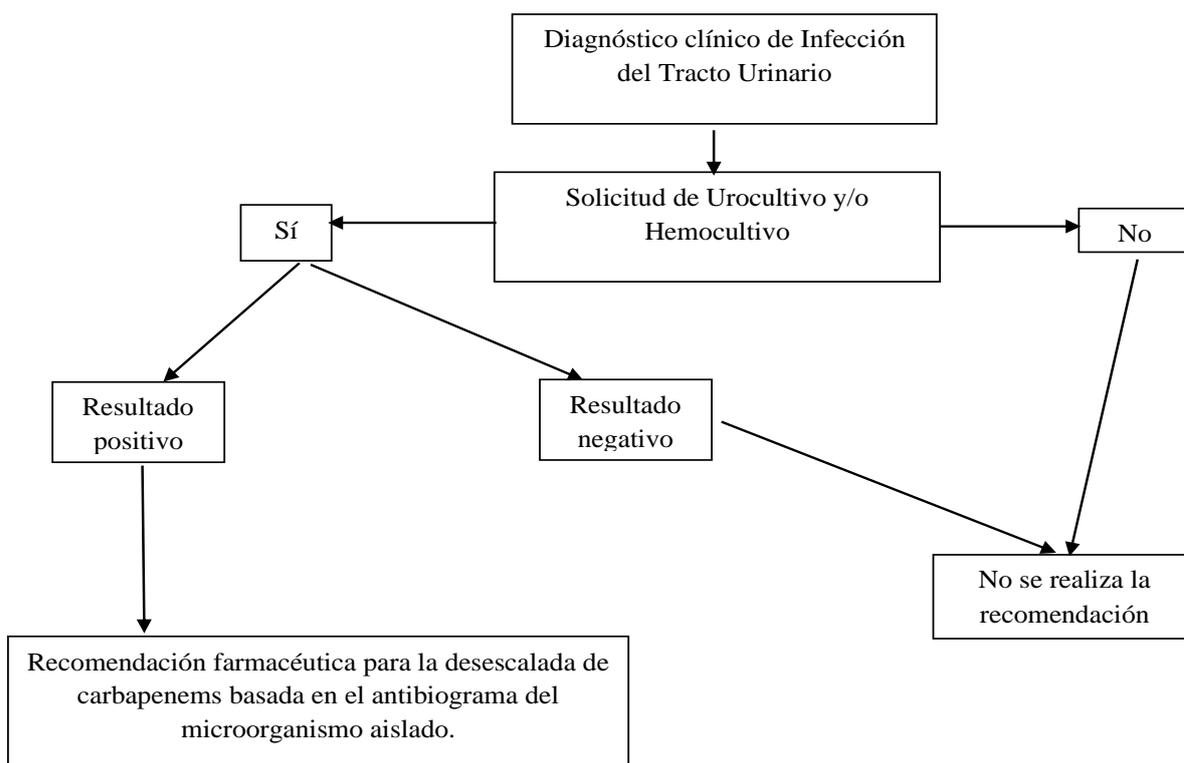


Figura 7: Algoritmo de realización de recomendación farmacéutica

6. Análisis estadístico

Para cada objetivo llevamos a cabo dos análisis diferentes. Para el análisis global de los datos de la desescalada:

En primer lugar, se llevó a cabo un análisis descriptivo de la muestra calculándose en el caso de variables cuantitativas la media, desviación típica, mediana y percentiles, para variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis de la relación entre variables, se utilizó el test de la chi-cuadrado de Pearson o Fisher para las variables cualitativas. En el caso de analizar la relación entre una variable cualitativa y otra cuantitativa, el test aplicado fue no paramétrico de Mann-Whitney, puesto que las distribuciones no se ajustaban a la normalidad (Test de Kolmogorov-Smirnov). Para el análisis multivariante, se construyó un modelo de regresión logística no parsimonioso para calcular la probabilidad de que se realizase la desescalada de carbapenems (propensity score, PS). Las variables utilizadas para el cálculo de PS fueron: edad, índice Charlson, servicio, foco

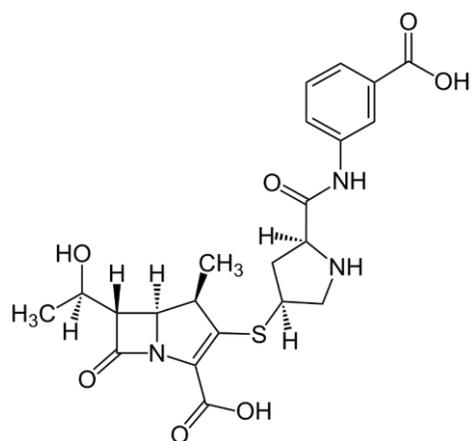
de infección, presencia sepsis o shock séptico, ingreso en 30 días previos, infección nosocomial, procedimientos invasivos, sonda vesical, ingreso en UCI, tipo de carbapenem, monoterapia, resultado cultivo. El PS calculado se utilizó como covariable en el análisis multivariante de regresión logística, y para realizar análisis estratificado según cuartiles de PS. Además, se utilizó un método de emparejamiento (Propensity Score Matching, PSM) para equilibrar los grupos y evitar mayor número de sesgos posibles. El método empleado fue caliper nearest-neighbor. La bondad de ajuste del modelo de regresión logística se comprobó mediante el test de Hosmer-Lemeshow. Este test consiste en observar detalladamente como se separan los valores observados respecto de los esperados según las predicciones del modelo de regresión ajustada; si el ajuste es bueno, es de esperar que haya coincidencia entre observados y esperados; en caso de que se obtenga un resultado significativo, existirá una falta de ajuste del modelo a los datos.

Para ver la capacidad predictiva del modelo se construyó la curva ROC (receiver operating characteristic curve). A través de la construcción de la curva ROC se muestra el poder predictivo y discriminación del modelo a través de la determinación del área bajo la curva ROC. El poder discriminatorio es la capacidad de clasificar correctamente a los sujetos según su evento, equivale a la capacidad de conseguir los individuos sanos sean clasificados como sanos y enfermos sean clasificados como enfermos.

Para evaluar el impacto de las recomendaciones farmacéuticas realizadas en infecciones urinarias. Primero, realizamos el análisis descriptivo expresado en frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y mediana con rango intercuartílico para variables cuantitativas. Para el análisis de la relación entre variables, se utilizó el test de la chi-cuadrado de Pearson o Fisher para las variables cualitativas. En el caso de analizar la relación entre una variable cualitativa y otra cuantitativa, el test aplicado fue no paramétrico de Mann-Whitney, puesto que las distribuciones no se ajustaban a la normalidad (Test de Kolmogorov-Smirnov). Para ver qué factores estaban asociados a la desescalada y mortalidad intrahospitalaria aplicamos el análisis multivariante, modelo de regresión logística, utilizando selección paso a paso hacia atrás (backward stepwise). El estimador que utilizamos para ver la asociación entre variables fue la odds ratio (OR). Considerando criterio de entrada $p \leq 0.05$ y criterio de salida $p > 0.1$. Todas las variables incluidas mostraron significación estadística en el análisis bivalente o se consideraron como relevantes para el resultado principal.

Para todos los contrastes se consideró un nivel de significación $p < 0.05$.

Para el tratamiento estadístico de los datos recogidos se utilizaron el software IBM SPSS Statistics 19 y R3.3.1.



RESULTADOS

1. Descripción de la población incluida en el estudio, tipo de proceso infeccioso y tratamiento con carbapenemes

1.1 Características epidemiológicas y clínicas

En total se evaluaron 1.503 prescripciones de carbapenemes de los que 342 fueron excluidas (Figura 8). 1161 pacientes fueron incluidos en el estudio, de los que en 667 pacientes (57,5%) se realizó la desescalada en tratamiento con carbapenemes y 494 pacientes (42,5%) continuaron tratamiento con los carbapenemes inicialmente prescritos. En la figura 7 el diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.

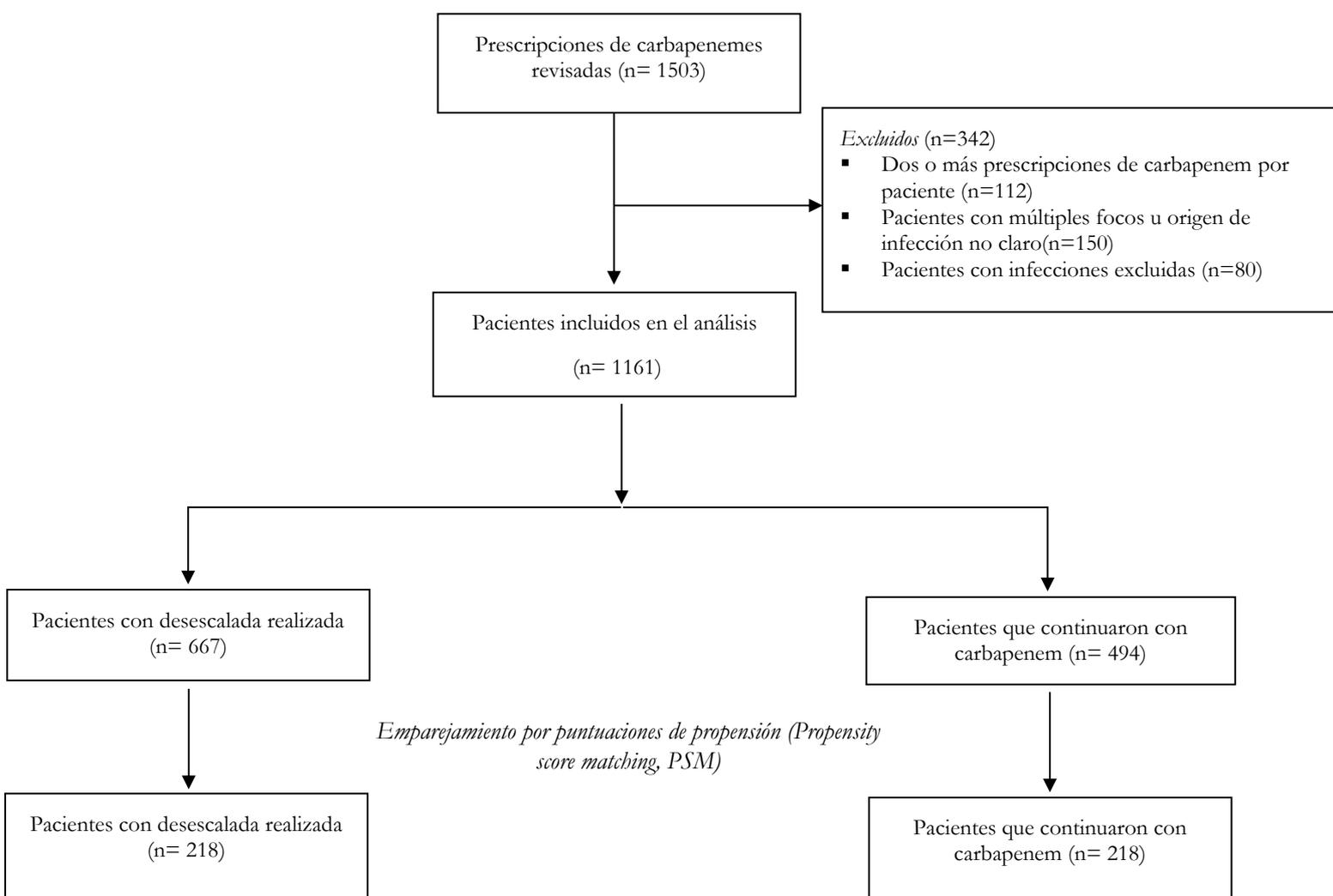


Figura 8: Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio

De la cohorte inicial compuesta por 1161 pacientes, 694 (59,8%) fueron hombres y 467 (40,2%) mujeres. Índice de Charlson fue 5 (3-7). La mediana de edad fue 74 (P25-P75, 59-83) años. 626 (53,9%) pacientes fueron ingresados en los servicios médicos y 535 (46,1%) en los quirúrgicos. Todos los pacientes presentaron alguna comorbilidad, de las más comunes fueron la diabetes (29,6%), enfermedad cardíaca (21,4%) o cáncer (20,5%). 151 (13,0%) presentaron cuadro de sepsis, 252 (21,7%) estuvieron ingresados en los últimos 30 días y 122 (10,5%) tomaron tratamiento antibiótico en 30 días previos al ingreso. 260 (22,4%) tenían infección de origen nosocomial. A 476 (41,0%) se les practicó algún procedimiento invasivo. 126 (10,9%) fueron ingresados al menos 48 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos o Reanimación. 496 (42,7%) de los pacientes fueron sondados al menos 48 horas durante el ingreso. 128 (11,0%) de los pacientes presentaron bacteriemia.

El foco más común fue intraabdominal, 411 (35,4%), seguido del respiratorio 338 (29,1%), urinario 269 (23,2%), y piel y partes blandas 143 (12,3%). 17 (1,5%) pacientes presentaron infección por *C. difficile*.

En 902 (77,7%) pacientes se solicitaron cultivos microbiológicos. De los que 436 (48,3%) dieron resultados negativos y 466 (51%) positivos. 128 de los 466 con cultivos positivos (27,5%) presentaron bacteriemia. El resto de variables en la Tabla 8.

Tabla 8: Características de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Total (n=1161)
Edad, años, mediana (P25-P75)	74 (59-83)
Sexo, hombre, n (%)	694 (59,8)
Índice de Charlson ajustado por edad, mediana (IQR)	5 (3-7)
Comorbilidades, n (%):	
Cáncer	238 (20,5)
Diabetes	344 (29,6)
Insuficiencia renal	194 (16,7)
Insuficiencia hepática	124 (10,7)
Insuficiencia cardíaca	249 (21,4)
Insuficiencia respiratoria	209 (18,0)
Ingreso en 30 días previos, n (%)	252 (21,7)
Tratamiento antibiótico en 30 días previos, n (%)	122 (10,5)
Servicios, n (%)	
-Médicos	626 (53,9)
-Quirúrgicos	535 (46,1)
Foco, n (%):	
Intraabdominal	411 (35,4)
Respiratorio	338 (29,1)
Urinario	269 (23,2)
Piel y partes blandas	143 (12,3)
Sepsis, n (%)	151 (13,0)
Origen nosocomial, n (%)	260 (22,4)
Procedimientos invasivos, n (%)	476 (41,0)
Ingreso UCI ≥ 48h, n (%)	126 (10,9)
Sondaje vesical, n (%)	496 (42,7)
Tiempo hasta prescripción de carbapenem desde ingreso, días, mediana (P25-P75)	0 (0-6)
Tiempo hasta iniciar carbapenem como el rescate, días, mediana (P25-P75)	4 (2-9)
Carbapenem como 1ª elección, n (%)	745 (64,2)
Carbapenem como terapia de rescate, n (%)	416 (35,8)
Carbapenem, n (%)	
-Ertapenem	384 (33,1)
-Anti-pseudomónicos	777 (66,9)
Monoterapia, n (%)	743 (64,0)
Solicitud de cultivos, n (%)	902 (77,7)
Resultados de cultivo positivos, n (%)	466 (51,7)
Resultados de cultivos negativos, n (%)	436 (48,3)
Bacteriemia, n (%)	128 (11,0)
Tratamiento apropiado, n (%)	792 (68,2)
Incidencia de infección por <i>C.difficile</i> , n (%)	17 (1,5)

1.2 Características del tratamiento antibiótico

Se agruparon los carbapenemes en función de su actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* en dos tipos:

- Sin actividad frente a *P. aeruginosa*: Ertapenem, 384 (33,1%)
- Con actividad para *P. aeruginosa*: Meropenem e Imipenem, 777 (66,9%).

Según el inicio de antibioterapia, 745 (64,2%) iniciaron con carbapenem desde el principio y en 416 (35,8%) como tratamiento de rescate. El tiempo hasta iniciar el tratamiento con carbapenem como el rescate fue 4 (P25-P75, 2-9) días.

En 743 (64,0%) pacientes se prescribió en monoterapia y 418 (36,3%) en terapia combinada. En 337/418 (80,6%) los carbapenemes con actividad anti-pseudomónica fueron utilizados en tratamiento combinado. La asociación más frecuente fue con Fluorquinolonas (34,7%), Aminoglucósidos (12,7%) y antibióticos con actividad frente a anaerobios (12,2%).

En 792 (68,2%) pacientes el tratamiento con carbapenemes fue apropiado, según condiciones clínicas del paciente y aislamiento microbiológico. En la Tabla 9 se puede observar las prescripciones que se realizaron en función del foco que tenía el paciente.

Tabla 9: Prescripción de carbapenemes en función de foco de infección.

	Infección intraabdominal (n=411)	Infección respiratoria (n=338)	Infección del Tracto Urinario (n=269)	Infección de piel y partes blandas (n=143)
Ertapenem, n (%)	202 (49,1)	60 (17,8)	61 (22,7)	61 (42,7)
Meropenem, n (%)	94 (22,9)	190 (56,2)	138 (51,3)	55 (38,5)
Imipenem, n (%)	115 (28,0)	88 (26,0)	70 (26,0)	27 (18,9)

1.2.1 Duración de antibioterapia global y de los carbapenemes

La mediana de duración de antibioterapia por cada episodio fue 11 días (P25-P75,7-15). En caso de que existiera solicitud de cultivo, esta era de 11 días (P25-P75, 8-16), y en caso contrario 8 días (P25-P75, 5-12), $p < 0,001$. Igualmente, en caso de presencia de cualquier aislamiento microbiológico la duración de antibioterapia fue 12 días (P25-P75,8-

18) y sin aislamiento 10 días (P25-P75,7-15), $p < 0,001$.

Por otra parte, en relación a la mediana de duración de los carbapenemes fue de 6 días (P25-P75,4-9). En caso de ausencia de solicitud de cultivos 5 días (P25-P75, 3-8) y en presencia de solicitud, 6 días (P25-P75,4-9), $p = 0,001$. Sin embargo, la duración del tratamiento fue igual independientemente de los resultados de cultivos, 6 días ($p = 0,611$). Estos datos pueden consultarse en la Tabla 10.

Tabla 10: Duración del tratamiento con carbapenemes y de la antibioterapia total en función de aislamiento microbiológico.

Duración (días), mediana, P25-P75	Ausencia de solicitud de cultivos	Con aislamiento microbiológico	Sin aislamiento microbiológico
Carbapenem,	5 (3-8)	6 (3-9)	6 (4-9)
Antibioterapia total	8 (5-12)	12 (8-18)	10 (7-15)

En cuanto a la duración de antibioterapia por cada episodio infeccioso esta resumida en la Tabla 11.

Tabla 11: Duración del tratamiento con carbapenemes y de la antibioterapia total según el foco de infección.

Tipo de infección	Duración de antibioterapia	Duración carbapenem	Duración ingreso
Infección intrabdominal	9 (5-14)	6 (4-9)	10 (6-19)
Infección respiratoria de vías bajas	12 (9-17)	6 (4-9)	14 (9-21)
Infección del tracto urinario	11 (7-14)	5 (3-7)	10 (7-21)
Infección de piel y partes blandas	12 (7-20)	6 (3-11)	13 (7-26)

1.2.2 Resultados de cultivos microbiológicos:

902 (77,7%) pacientes tenían solicitudes para el diagnóstico microbiológico, sumando un total de 1.313 pruebas (Tabla 12).

Tabla 12: Cultivos microbiológicos.

Tipo de cultivos	n (%)	Resultado POSITIVO n (%)
Hemocultivo	491 (34,5)	128 (26,1)
Urocultivo	341 (24,0)	151 (44,3)
Muestras origen respiratorio	169 (12,0)	69 (40,8)
Muestras de origen abdominal	178 (12,5)	101 (56,7)
Exudado de herida	111 (7,8)	68 (61,3)
Otros	23 (1,6)	8 (34,8)

De todas las solicitudes 59,9% procedían de los servicios médicos y 40,1% de los quirúrgicos ($p < 0,001$).

Se identificó el agente etiológico en 466 (51,7%) pacientes, de ellos. 311/466 (66,7%) eran gramnegativos, 191/466 (41,0%) grampositivos. De los gramnegativos, 230/311 (74,0%) fueron enterobacterias, y de estos 81/230(35,2%) fueron productoras de las BLEE o AmpC. 82/311 (26,4%) fueron bacterias gramnegativas no fermentadoras (BGNNF), y de ellas 71/82 (87,7%) *Pseudomonas aeruginosa*. 17/1161 (1,5%) pacientes desarrollaron infección por *C. difficile* durante el ingreso. En las Tablas 13 y 14 se pueden observar el perfil de sensibilidades de Enterobacterias y *Pseudomonas*, respectivamente.

Tabla 13: Sensibilidad antibiótica (%) de las enterobacterias aisladas en el estudio

AM-CL ¹	PIP-TZ ²	CEF3G ³	ERTA ⁴	IMI ⁵	CIPRO ⁶	FOSFO ⁷	AMG ⁸	CEF ⁹	TMP-SMX ¹⁰
56,2	92,6	63,4	96,0	92,1	66,1	77,3	88,4	83,3	53,1

¹Amoxicilina-Clavulánico; ²Piperacilina-Tazobactam; ³Cefalosporinas de 3ª generación;
⁴Ertapenem; ⁵Imipenem; ⁶Ciprofloxacino; ⁷Fosfomicina; ⁸Aminoglicosidos; ⁹Cefepime;
¹⁰Trimethoprim-Sulfametoxazol.

Tabla 14: Sensibilidad antibiótica (%) de los aislados de *Pseudomonas aeruginosa*.

PIP-TZ ¹	MER ²	IMI ³	CIPRO ⁴	FOSFO ⁵	AMG ⁶	Anti-Ps-CEF ⁷
92,6	90,7	84,5	62,5	36,8	83,8	82,5
¹ Piperacilina-Tazobactam; ² Meropenem; ³ Imipenem; ⁴ Ciprofloxacino; ⁵ Fosfomicina; ⁶ Aminoglucosidos; ⁷ Cefalosporinas anti-pseudomónicas						

2. Desescalada en tratamiento con carbapenemes en pacientes incluidos en el estudio

2.1 Descripción de la población sometida a la desescalada

De los 1.161 pacientes incluidos en el estudio, a 667 (57,5 %) se realizó la desescalada. De estos 60,9% eran hombres, con una mediana de edad de 74 años (P25-P75, 56-83), e índice de Charlson de 5 (P25-P75, 3-7). Solo un 11,5 % de los pacientes reunían criterios de sepsis. 20,7% de infecciones fueron de origen nosocomial, 9,0% requirieron ingreso en UCI al menos 48 horas.

La mediana de días de tratamiento con carbapenem fue 4 días (P25-P75, 3-6).

La mayoría fueron prescritos en monoterapia (67,2%) y 76,5% tenían solicitud de cultivos microbiológicos. De estas solicitudes, 54,9% tenían aislamiento microbiológico.

La mediana de duración del ingreso para el grupo de la desescalada fue 9 días y de antibioterapia por cada episodio 12 días. Fallecieron a cualquier causa durante el ingreso 13,9%. 16,3% de pacientes fallecieron a los 30 días tras iniciar el tratamiento con carbapenem. 10,5% de pacientes reingresaron a causa de proceso infeccioso previo. Solo un 1,2% presentaron infección por *C. difficile* (Tabla 15).

2.2 Análisis bivariante entre las dos poblaciones con y sin desescalada

Al analizar los dos grupos de poblaciones, en los que se realizó la desescalada y en los que no, encontramos diferencias estadísticamente significativas en relación con índice de Charlson fue mayor en el grupo de la no desescalada, 5 (P25-P75, 3-7) vs 5 (P25-P75: 4-7) de no desescalada, $p=0,031$. El grupo de desescalada también incluyó menor porcentaje de

pacientes que ingresaron en 30 días previos (19,5% vs 24,7%, $p=0,033$), con cáncer (18,1 vs 23,7%, $p=0,021$), enfermedades hepáticas (9,1% vs 12,8%, $p=0,049$) y pacientes que hayan ingresado al menos 48 horas en la UCI (9,0% vs 13,4%, $p=0,018$). Hubo más prescripciones en monoterapia en el grupo de desescalada, 67,2% vs 59,7%, $p=0,009$.

La duración de exposición al tratamiento con carbapenemes fue significativamente menor en el grupo de desescalada (4 días vs 8 días, $p<0,001$). También en este grupo, los carbapenemes fueron prescritos en el primer día desde el ingreso ($p=0,031$)

Por otro lado, había más aislamientos microbiológicos en el grupo de desescalada (54,9% vs 47,7, $p=0,026$) y menor porcentaje de Enterobacterias productoras de BLEE y AmpC (12,9% vs 29,0%, $p<0,001$).

No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a términos de gravedad como presencia de sepsis ($p=0,085$), infecciones nosocomiales ($p=0,105$), bacteriemias ($p=0,930$) o aislamiento de *P. aeruginosa* ($p=0,882$). La tasa de prescripción apropiada fue 66,1% en el grupo de desescalada y 71,1% en el grupo de no desescalada, $p=0,074$.

El resto de variables pueden consultarse en la Tabla 15.

2.2.1. Población emparejada por PS

Al realizar el análisis de emparejamiento por PS (Figura 7) se obtuvieron 218 parejas de cada grupo de desescalada y no desescalada. La única diferencia estadísticamente significativa fue la menor presencia de enterobacterias productoras de BLEE y AmpC en el grupo de la desescalada (25,0% vs 48,8%, $p=0,027$). Tabla 15.

Tabla 15: Características de los pacientes incluidos en la cohorte del estudio y en la cohorte emparejada por PS (*propensity score matching*)

	Cohorte no emparejada			Cohorte emparejada		
	Desescalada (n=667)	No desescalada (n=494)	p	Desescalada (n=218)	No desescalada (n=218)	p
Edad, años, mediana (P25-P75)	74 (56-83)	75 (61-82)	0,235	77 (61-84)	75 (59-83)	0,645
Sexo, hombre, n (%)	406 (60,9)	288 (58,3)	0,377	122 (48,8)	128 (51,2)	0,561
Índice de Charlson ajustado por edad, mediana (IQR)	5 (3-7)	5 (4-7)	0,031	5 (4-7)	5 (3-6)	0,341
Comorbilidades n (%):						
Cáncer	121 (18,1)	117 (23,7)	0,021	38 (43,7)	49 (56,3)	0,187
Diabetes	197 (29,5)	147 (29,8)	0,935	67 (50,4)	66 (49,6)	0,917
Insuficiencia renal	115 (17,2)	79 (16,0)	0,573	38 (57,6)	28 (42,4)	0,181
Insuficiencia hepática	61 (9,1)	63 (12,8)	0,049	15 (39,5)	23 (60,5)	0,174
Insuficiencia cardíaca	134 (20,1)	115 (23,3)	0,191	46 (47,7)	51 (52,6)	0,565
Insuficiencia respiratoria	119 (17,8)	90 (18,2)	0,869	46 (52,9)	41 (47,1)	0,549
Ingreso en 30 días previos, n (%)	130 (19,5)	122 (24,7)	0,033	47 (21,6)	36 (16,5)	0,180
Tratamiento antibiótico en 30 días previos, n (%)	67 (10,0)	55 (11,1)	0,550	23 (63,9)	13 (36,1)	0,082
Servicios, n (%)						
-Médicos	347 (52,0)	279 (56,5)	0,132	130 (59,6)	124 (56,9)	0,560
-Quirúrgicos	320 (48,0)	215 (43,5)		88 (40,4)	94 (43,1)	
Foco n (%):						
Intraabdominal	215 (32,2)	196 (39,7)	0,001	75 (34,4)	87 (39,9)	0,160
Respiratorio	184 (27,6)	154 (31,2)		73 (33,5)	68 (31,2)	
Urinario	175 (26,2)	94 (19,0)		56 (25,7)	41 (18,8)	
Piel y partes blandas	93 (13,9)	50 (10,1)		14 (6,4)	22 (10,1)	
Sepsis, n (%)	77 (11,5)	74 (15,0)	0,085	28 (12,8)	25 (11,5)	0,660
Origen nosocomial, n (%)	138 (20,7)	122 (24,7)	0,105	44 (20,2)	34 (15,6)	0,211
Procedimientos invasivos, n (%)	263 (39,4)	213 (43,1)	0,207	79 (36,2)	80 (36,7)	0,921
Ingreso UCI ≥ 48h, n (%)	60 (9,0)	66 (13,4)	0,018	9 (4,1)	12 (5,5)	0,502
Sondaje vesical, n (%)	273 (40,9)	223 (45,1)	0,151	88 (40,4)	88 (40,4)	1,000
Tiempo hasta prescribir carbapenem desde el ingreso, días, mediana (P25-P75)	0 (0-5)	1 (0-7)	0,031	0 (0-4)	0 (0-5)	0,705

	Cohorte no emparejada			Cohorte emparejada		
	Desescalada (n=667)	No desescalada (n=494)	p	Desescalada (n=218)	No desescalada (n=218)	p
Prescripción de carbapenem como primera elección, n (%):	415 (62,2)	298 (59,7)	0,512	139 (50,0)	139 (50,0)	1,000
Tiempo hasta prescribir carbapenem como terapia de rescate, días, mediana (P25-P75)	3 (2-6)	4 (2-4)	0,056	3 (2-6)	3 (2-6)	0,553
Carbapenem, n (%)						
-Ertapenem	247 (37,0)	137 (27,7)	0,001	75 (34,4)	75 (34,4)	1,000
-Anti-pseudomónicos	420 (63,0)	357 (72,3)		143 (65,6)	143 (65,6)	
Monoterapia, n (%)	448 (67,2)	295 (59,7)	0,009	142 (65,1)	140 (64,2)	0,841
Solicitud de cultivos, n (%)	510 (76,5)	392 (79,4)	0,242	169 (49,4)	173 (50,6)	0,641
Resultados de cultivo positivos, n (%)	280/510 (54,9)	186/392 (47,7)	0,026	82 (49,1)	85 (50,9)	0,910
Resultados de cultivos negativos, n (%)	230/510 (45,1)	206/392 (52,6)		87 (49,7)	88 (50,3)	
Bacteriemia, n(%)	74/280 (26,4)	54/186 (13,8)	0,930	22 (10,1)	22 (10,1)	1,000
Enterobacterias productoras de BLEE y AmpC, n (%)	36/280 (12,9)	45/186 (29,0)	<0,001	10/40 (25,0)	20/41 (48,8)	0,027
<i>P.aeruginosa</i> , n (%)	43/280 (15,4)	28/186 (15,1)	0,882	14/49 (28,6)	15/56 (26,8)	0,838
Tratamiento apropiado, n(%)	441 (66,1)	351 (71,1)	0,074	137 (62,8)	143 (65,6)	0,549
Resultados principales						
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	93 (13,9)	97 (19,6)	0,010	33 (15,1)	46 (21,1)	0,106
Mortalidad a los 30 días, n (%)	109 (16,3)	124 (25,1)	<0,001	38 (17,4)	56 (25,7)	0,036
Reingreso a los 30días, n (%)	70 (10,5)	48 (9,7)	0,664	29 (13,3)	20 (9,2)	0,172
Resultados secundarios						
Duración de tratamiento con carbapenemes, días, mediana (P25-P75)	4 (3-6)	8 (6-11)	<0,001	4 (3-6)	8 (6-10)	<0,001
Duración de ingreso, días, mediana (P25-P75)	9 (5-18)	15 (9-26)	<0,001	8 (6-17)	13 (9-21)	0,008
Duración de tratamiento antimicrobiano, días, mediana (P25-P75)	12 (6-17)	10 (7-14)	0,213	12 (6-16)	10 (7-13)	0,003
Incidencia de infección por <i>C.difficile</i> , n (%)	8 (1,2)	9 (1,8)	0,383	3 (1,4)	3 (1,4)	1,000
Test de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow: p=0,930 y ROC: p=0,64 (IC95% 0,61-0,67)						

3. Resultados clínicos principales: mortalidad intrahospitalaria, mortalidad a los 30 días y readmisión

3.1 Análisis bivariante

La mortalidad intrahospitalaria fue 13,9% en el grupo de desescalada frente a 19,6% en el grupo de no desescalada ($p=0,010$) en la cohorte no emparejada y en la cohorte emparejada por PS, 15,1% vs 21,1%, $p=0,106$.

La Mortalidad a los 30 días fue 16,3% en el grupo de desescalada vs 25,1% en el grupo de no desescalada, $p< 0,001$; y en la cohorte emparejada 17,4% vs 25,7%, $p=0,036$ respectivamente. En relación con el reingreso, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en las dos cohortes. Tabla 14.

En la subpoblación con aislamientos de Enterobacterias productoras de BLEE y AmpC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis bivariante en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria y reingresos ($p=0,077$ y $p=0,618$ respectivamente), y si hubo diferencia en la mortalidad a los 30 días, 8,3% en el grupo de desescalada vs 31,1% grupo no desescalada, $p=0,014$. En la cohorte emparejada por PS, no hubo diferencias entre ambos grupos. Tabla 16.

Tabla 16: Impacto de la desescalada en los resultados clínicos en la subpoblación con aislamiento de Enterobacterias productoras de BLEE y AmpC.

	Cohorte no emparejada			Cohorte emparejada		
	Desescalada (n=36)	No desescalada (n=45)	Valor p	Desescalada (n=10)	No desescalada (n=20)	Valor p
Resultados principales						
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	3 (8,3)	11 (24,4)	0,077	2 (20,0)	6 (30,0)	0,682
Mortalidad a los 30 días, n (%)	3 (8,3)	14 (31,1)	0,014	2 (20,0)	7 (35,0)	0,675
Reingreso a los 30 días, n (%)	8 (22,2)	8 (17,8)	0,618	3 (30,0)	4 (20,0)	0,657
Resultados secundarios						
Duración de tratamiento con carbapenemes, días, mediana (P25-P75)	3 (2-4)	9 (7-11)	<0,001	3 (2,75-4,25)	9 (6-9,75)	<0,001
Duración de ingreso, días, mediana (P25-P75)	15 (8-33,8)	18 (11,5-41)	0,155	12 (6,25-25,75)	14,5 (10-25,25)	0,475
Duración de tratamiento antimicrobiano, días, mediana (P25-P75)	13 (4,5-21)	11 (8-15)	0,728	12.5 (3.75-18,75)	9 (8-13)	0,880

3.2 Análisis multivariante sobre factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días

Al realizar la regresión logística encontramos que los factores asociados a mortalidad intrahospitalaria fueron: edad [OR 1,03; IC 95% 1,01-1,05], Índice de Charlson [OR 1,20; IC 95% 1,10-1,31], ingreso en Servicios Médicos [OR 1,94; IC 95% 1,30-2,88], sondaje vesical [OR 1,48; IC 95% 1,03-2,12], ingreso en 30 días previos [OR 2,86; IC 95% 1,98-4,14], tiempo hasta la prescripción de carbapenem desde el ingreso [OR 1,02; IC 95% 1,01-1,04]. Tabla 17.

Tabla 17: Regresión logística sobre factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (CI95%)	p	OR (CI95%)	p
Edad	1,05 (1,04-1,07)	<0,001	1,03 (1,01-1,05)	<0,001
Sexo:				
Hombre	1,09 (0,79-1,50)	0,580		
Mujer	Referencia			
Índice de Charlson	1,36 (1,27-1,45)	<0,001	1,20 (1,10-1,31)	<0,001
Servicios, n(%)				
-Médicos	3,51 (2,44-5,05)	<0,001	1,94 (1,30-2,88)	0,001
-Quirúrgicos	Referencia			
Procedimientos invasivos	0,44 (0,31-0,63)	<0,001		
Origen nosocomial	1,52 (1,07-2,16)	0,018		
Ingreso UCI	1,23 (0,77-1,98)	0,389		
Sondaje vesical	2,57 (1,87-3,54)	<0,001	1,48 (1,03-2,12)	0,032
Tratamiento antibiótico en 30 días previos	1,89 (1,21-2,93)	0,005		
Ingreso en 30 días previos	4,25 (3,05-5,91)	<0,001	2,86 (1,98-4,14)	<0,001
Duración de tratamiento con carbapenemes	0,99 (0,95-1,24)	0,456		
Tiempo hasta prescripción de carbapenem desde el ingreso	1,02 (1,006-1,003)	0,005	1,02 (1,01-1,04)	0,007
Tiempo hasta iniciar carbapenem como el rescate	1,02 (0,97-1,07)	0,438		
Sepsis	4,80 (3,30-6,97)	0,001		
Carbapenem		0,068		
-Ertapenem	Referencia			
-Anti-pseudomónico	1,38 (0,98-1,95)			
Carbapenem como 1ª elección	0,62 (0,45-0,85)	0,003		
Carbapenem como terapia de rescate	Referencia			
Foco:				
Piel y partes blandas	Referencia			
Intraabdominal	0,71 (0,41-1,23)	0,220		
Respiratorio	1,65 (0,98-2,78)	0,060		
Urinario	1,05 (0,59-1,83)	0,870		
Solicitud de cultivos	0,94 (0,65-1,37)	0,758		
Resultados positivos	0,83 (0,54-1,26)	0,370		
Enterobacterias productoras de BLEE y AmpC	1,08 (0,59-1,98)	0,804		

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (CI95%)	p	OR (CI95%)	p
Monoterapia	0,70 (0,51-0,96)	0,025		
Desescalada de carbapenemes	0,66 (0,49-0,91)	0,010	0,75 (0,53-1,07)	0,112
PS	0,013 (0,003-0,054)	<0,001	0,29 (0,06-1,46)	0,134

En el análisis multivariante de los factores relacionados con mortalidad a los 30 días, encontramos : la edad [OR 1,03; IC 95% 1,02-1,05], Índice de Charlson [OR 1,20; IC 95% 1,10-1,31], ingresos en Servicios Médicos [OR 2,47; IC 95% 1,68-3,63], ingreso en 30 días previos [OR 2,81; IC 95% 1,97-4,01], duración de ingreso hospitalario [OR 1,02; IC 95% 1,01-1,03], duración de tratamiento antibiótico [OR 0,92; IC 95% 0,89-0,95], prescripción de carbapenem como primera elección [OR 0,58; IC 95% 0,40-0,84]. El resto de variables Tabla 18.

Tabla 18: Análisis multivariante de factores de riesgo de mortalidad a los 30 días.

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Edad	1,06 (1,04-1,07)	<0,001	1,03 (1,02-1,05)	<0,001
Sexo:				
Hombre	0,97 (0,73-1,30)	0,849		
Mujer	Referencia			
Índice de Charlson	1,37 (1,29-1,47)	<0,001	1,20 (1,10-1,31)	<0,001
Servicios			2,47 (1,68-3,63)	<0,001
-Medicos	4,26 (3,02-5,99)	<0,001		
-Quirúrgicos	Referencia			
Procedimientos invasivos	0,39 (0,28-0,55)	<0,001		
Origen nosocomial	1,38 (0,98-1,91)	0,058		
Ingreso UCI	0,98 (0,62-1,56)	0,946		
Sondaje vesical	2,42 (1,80-3,24)	<0,001		
Tratamiento antibiótico en 30 días previos	1,63 (1,07-2,49)	0,024		
Ingreso en 30 días previos	4,04 (2,96-5,52)	<0,001	2,81 (1,97-4,01)	<0,001
Duración de tratamiento con carbapenemes	0,99 (0,96-1,03)	0,799		
Duración ingreso hospitalario	1,01 (1,001-1,02)	<0,001	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Duración tratamiento antibiótico	0,97 (0,95-0,99)	0,006	0,92 (0,89-0,95)	<0,001
Tiempo hasta prescripción de carbapenem desde el ingreso	1,01 (1,00-1,03)	0,028		
Tiempo hasta iniciar carbapenem como el rescate	1,01 (0,97-1,06)	0,597		

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
Sepsis	4,65 (3,24-6,66)	<0.001		
Carbapenem -Ertapenem -Anti-pseudomónico	Referencia 1,47 (1,06-2,02)	0.019		
Carbapenem como 1ª elección Carbapenem como terapia de rescate	0,70 (0,52-0,94) Referencia	0.018	0,58 (0,40-0,84)	0,004
Foco:				
Piel y partes blandas	Referencia			
Intraabdominal	0,73 (0,44-1,22)	0.231		
Respiratorio	1,93 (1,18-3,15)	0.009		
Urinario	1,21 (0,72-2,05)	0.470		
Solicitud de cultivos	0,99 (0,71-1,41)	0.997		
Resultados positivos	1,00 (0,69-1,47)	0.976		
Enterobacterias productoras de BLEE y AmpC	1,03 (0,59-1,81)	0.908		
Monoterapia	0,71 (0,53-0,95)	0.021		
Desescalada de carbapenem	0,58 (0,44-0,78)	<0.001	0,75 (0,54-1,05)	0,095
PS	0,013 (0,004-0,048)	<0.001	0,24 (0,05-1,19)	0,081

La realización de la desescalada no fue factor de riesgo para ninguno de los resultados clínicos, OR 0,75, IC 95% 0,53-1,07 en caso de mortalidad intrahospitalaria y OR 0,75, IC 95% 0,54-1,05 para mortalidad a los 30 días.

En el análisis estratificado por cuartiles de PS, la mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días fueron significativamente más bajas en el grupo de desescalada en el 3^{er} y 4^o cuartiles (Q3: p=0,014 y p=0,006; Q4: p=0,003 y p=0,001). El resto de variables Tabla 19.

Tabla 19: Análisis estratificado por cuartiles de PS de factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y reingreso

Cuartiles de PS	Mortalidad intrahospitalaria		Mortalidad a los 30 días		Reingreso	
	Desescalada n=667	No desescalada n=494	Desescalada n=667	No desescalada n=494	Desescalada n=667	No desescalada n=494
1 ^{er} cuartil (0-0,50)	34/124(27,4)	35/166(21,1)	36/124(29,0)	45/166(27,1)	8/124(6,5)	10/166(6,0)
2 ^o cuartil (0,50-0,58)	35/155(22,6)	30/136(22,1)	43/155(27,7)	39/136(28,7)	23/155(14,8)	15/136(11,0)
3 ^{er} cuartil (0,58-0,66)	15/175(8,6)^a	21/115(18,3)^a	20/175(11,4)^c	27/115(23,5)^c	19/175(10,9)	14/115(12,2)
4 ^o cuartil (0,66-0,84)	9/213(4,2)^b	11/77(14,3)^b	10/213(4,7)^d	13/77(16,9)^d	20/213(9,4) ^e	9/77(11,7) ^e
Total	93/667(13,9)	97/494(19,6)	109/667 (16,3)	124/494(25,1)	70/667(10,5) ^f	48/494(9,7) ^f
^a p=0,014; ^b p=0,003 ^c p=0,006 ^d p=0,001 ^e p=0,730 ^f p=0,564						

4. Resultados secundarios: duración del tratamiento con carbapenem, duración del ingreso y duración del tratamiento antimicrobiano

Se observó una reducción de 4 días de tratamiento con carbapenem en el grupo de desescalada en ambas cohortes ($p < 0,001$). La duración de ingreso también fue más corta en el grupo de desescalada, 6 días ($p < 0,001$) en la cohorte no emparejada y 5 días ($p = 0,008$) en la cohorte emparejada. La duración de antibioterapia total fue 2 días más larga en caso de la cohorte emparejada ($p = 0,003$) (Tabla 14). Esta diferencia no se mostró en terapia combinada (Tabla 20).

Tabla 20: Duración de antibioterapia en pacientes con terapia combinada.

Cohorte no emparejada			Cohorte emparejada		
Desescalada n=219	No desescalada n=199	p	Desescalada n=76	No desescalada n=78	p
13 (7-20)	11 (8-16)	0,092	13 (7-20)	11 (8-15,25)	0,221

En la subpoblación de pacientes con el aislamiento de Enterobacterias productoras de BLEE y AmpC, la duración con carbapenem fue 6 días más corta en ambas cohortes ($p < 0,001$). En el resto de los resultados no hubo diferencias estadísticamente significativas (Tabla 16).

5. Subanálisis de intervención farmacéutica en infección del tracto urinario

5.1 Descripción de la población incluida en el análisis

Se incluyeron 163 pacientes, 58,3% eran hombres de 78 años (p25-p75: 64-85). La mayoría estaban ingresados en servicios médicos (74,8%), 34,4% de las infecciones eran nosocomiales. 82,2% de las prescripciones con carbapenemes fueron apropiadas. De las 29 (17,8%) prescripciones consideradas inapropiadas: 16 fueron porque el microorganismo aislado fue *E. faecium*, 7 porque se aislaron bacterias gramnegativas no fermentadoras,

incluyendo a *P. aeruginosa* resistente a carbapenem, 5 por aislamiento de hongos y una por enterobacteria productora de carbapenemasas. De estas prescripciones inapropiadas, 65,5% (19/29) los tratamientos con carbapenemes no fueron modificados. 62,2% fueron prescritos en monoterapia, 57,7% como tratamiento de primera elección y 42,3% como terapia de rescate tras fracaso previo. 34,4% de los pacientes con ITU tuvieron también bacteriemia. Las enterobacterias se aislaron en 68,1% de las cuales 37,8% resultaron ser productoras de betalactamasas de espectro extendido y AmpC, *E. coli* se aisló en 80,2% (89/111), *K.pneumoniae* 14,4%(16/111). *P. aeruginosa* se aisló en 28 casos (17,2%). Los microorganismos grampositivos se aislaron en 30,1% de los casos, siendo 19,6% enterococos. Tabla 22.

5.2 Realización de la desescalada en pacientes en tratamiento con carbapenem

La desescalada se realizó en 49,7% (81/163) pacientes, 49,4% (40/81) se realizaron en las 72 horas tras el inicio del tratamiento, consiguiendo el 100% a los 5 días (Tabla 21).

Tabla 21: Tasa de la realización de la desescalada.

Tiempo (horas)	Desescalada (%)	Desescalada (%acumulado)
24	6 (7,4)	7,4
48	16 (19,8)	27,2
72	18 (22,2)	49,4
96	11 (13,6)	63,0
120	30 (37,0)	100,0

Los antibióticos que se utilizaron para terapia dirigida fueron: fluoroquinolonas (33,8%), cefalosporinas de segunda y tercera generaciones (19,5%), amoxicilina-clavulánico (15,6%), piperacilina-tazobactam (14,3%), fosfomicina (11,7%) y otros (5,2%).

Como se muestra en la Tabla 20, la mayoría de los pacientes en el grupo de desescalada fueron hospitalizados en los servicios médicos (72,8%, $p=0,557$), el porcentaje de ingreso en UCI fue menor (3,7% vs. 15,9%, $p=0,016$). Los carbapenemes fueron prescritos más de primera elección (65,4% vs. 51,0%, $p=0,046$). La desescalada no se asoció con el índice de Charlson (6 vs 5,5, $p=0,371$), la edad (79 vs 76 años, $p=0,614$), sexo ($p=0,098$), tratamiento

antibiótico previo (21,0% vs 20,7%, $p=0,968$), ni ingreso anterior (34,6% vs 42,7%, $p=0,287$). Tampoco hubo diferencia en pacientes con bacteriemia (38,3% vs 30,5%, $p=0,295$). Los pacientes en el grupo de desescalada tenían menor tasa de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE y AmpC (17,3% vs 34,1%, $p=0,014$).

La desescalada después de la recomendación farmacéutica supuso 46,9% del total, $p<0,001$.

Tabla 22: Características principales de pacientes ITU y desescalada

Variables	Total (n=163)	Desescalada (n=81)	No desescalada (n=82)	p
Edad (años), mediana (P25-P75)	78 (64-85)	79 (62-85)	76 (62-85)	0,614
Sexo, hombre, n (%)	95 (58,3)	42 (51,9)	53 (64,6)	0,098
Índice de Charlson, mediana (P25-P75)	6 (4-7)	6 (4-7)	6 (4-7)	0,559
Comorbilidades, n (%):				
-cáncer	33 (20,2)	17 (21,0)	16 (19,5)	0,815
-diabetes	60 (36,8)	30 (37,0)	30 (36,6)	0,952
-enfermedad renal	54 (33,1)	30 (37,0)	24 (29,3)	0,292
-enfermedad hepática	13 (8,0)	5 (6,2)	8 (9,8)	0,565
-enfermedad cardíaca	41 (25,2)	22 (27,2)	19 (23,2)	0,557
-enfermedad pulmonar	24 (14,7)	12 (14,8)	12 (14,6)	0,974
Tratamiento antibiótico en 30 días previos, n (%)	34 (20,9)	17 (21,0)	17 (20,7)	0,968
Ingreso en 30 días previos, n (%)	63 (38,7)	28 (34,6)	35 (42,7)	0,287
Servicios, n (%)				
-Médicos	122 (74,8)	59 (72,8)	63 (76,8)	0,557
-Quirúrgicos	41 (25,2)	22 (27,2)	19 (23,2)	
Sepsis, n (%)	46 (28,2)	22 (27,2)	24 (29,3)	0,765
ITU nosocomial, n (%)	56 (34,4)	26 (32,1)	30 (36,6)	0,546
Procedimientos invasivos, n (%)	48 (29,4)	19 (23,5)	29 (35,4)	0,095
Ingreso UCI ≥ 48h, n (%)	16 (9,8)	3 (3,7)	13 (15,9)	0,016
Sondaje urinario ≥ 48h, n (%)	117 (71,8)	54 (66,7)	63 (76,8)	0,149
Carbapenem como 1ª elección, n (%)	94 (57,7)	53 (65,4)	41 (51,0)	0,046
Prescripción de carbapenem apropiada, n (%)	134 (82,2)	71 (87,7)	63 (76,8)	0,071
Prescripción de carbapenem no apropiada, n (%)	29 (17,8)	10 (12,3)	19 (23,2)	
Monoterapia, n (%)	102 (62,6)	51 (63,0)	51 (62,2)	0,919
Bacteriemia, n (%)	56 (34,4)	31 (38,3)	25 (30,5)	0,295
Enterobacterias, n (%)	111 (68,1)	61 (75,3)	50 (61,0)	0,050
Enterobacterias productoras de BLEE/AmpC, n (%)	42/111(37,8)	14 (17,3)	28 (34,1)	0,014
EscheP25-P75his coli	89/111(80,2)	52 (64,2)	37 (45,1)	0,014
	16/111(14,4)	6 (9,8)	10 (20,0)	0,129

Variables	Total (n=163)	Desescalada (n=81)	No desescalada (n=82)	p
Klebsiella sp.	28 (17,2)	13 (16,0)	15 (18,3)	0,704
Pseudomonas aeruginosa	49 (30,1)	23 (28,4)	26 (31,7)	0,645
Grampositivos				
Recomendaciones farmacéuticas, n(%)	55 (33,7)	38 (46,9)	17 (20,7)	<0,001

La desescalada se asoció con menor tasa de mortalidad (7,4% vs 29,3%, $p<0,001$), tratamientos más cortos con carbapenemes (4 vs 6 días, $p<0,001$), y duración de ingreso inferior (9 vs 14 días, $p=0,030$). El resto de variables se pueden observar en la Tabla 23.

Tabla 23: Análisis bivariante sobre resultados clínicos desescalada vs. no desescalada en ITU

Variables	Total	Desescalada	No desescalada	p
Duración ingreso hospitalario (días) mediana (P25-P75)	13 (7-27)	9 (7-23)	14 (8-30)	0,030
Reingreso a las 30 días, n (%)	28 (17,2)	16 (19,8)	12 (14,6)	0,386
Mortalidad intra-hospitalaria, n (%)	30 (18,4)	6 (7,4)	24 (29,3)	<0,001
Duración terapia con carbapenem (días), mediana (P25-P75)	5 (3-7)	4 (2-6)	6 (4-10)	<0,001
Duración de antibioterapia, mediana (días) (P25-P75)	11 (7-15)	13 (10-17)	9 (6-13)	<0,001

5.3 Recomendaciones farmacéuticas

En total se realizaron 55 recomendaciones en ITU. 69,1% (38/55) fueron aceptadas por los médicos prescriptores ($p<0,001$). Los pacientes para los que se realizaron las recomendaciones 47,3% fueron hombres ($p=0,042$). 85,5% (47/55) de las recomendaciones fueron dirigidas para la desescalada en pacientes con cultivos positivos para enterobacterias ($p=0,001$), incluyendo 9 para enterobacterias productoras de BLEE ($p=0,050$). Las recomendaciones fueron realizadas más para los carbapenemes prescritos de primera elección (69,1% vs 51,9%, $p=0,035$). Resto de variables Tabla 24.

Tabla 24: Características diferenciales de los pacientes en los que se hizo recomendación farmacéutica.

Variables	Recomendación farmacéutica			p
	Total(n=163)	Sí(n=55)	No(n=108)	
Realización de desescalada,n(%)	81(49,7)	38(69,1)	43(39,8)	<0,001
Sexo,hombre, n(%)	95(58,3)	26(47,3)	69(63,9)	0,042
Edad(años),mediana(P25-P75)	78(64-85)	81(64-86)	76(62-84)	0,104
Índice de Charlson (P25-P75)	3(2-4)	3(2-3)	3(2-4)	0,812
Ingreso en 30 días previos,n(%)	63(38,7)	22(40,0)	41(38,0)	0,801
Antibioterapia en 30 días previos,n(%)	34(20,9)	9(16,4)	25(23,1)	0,313
Monoterapia,n(%)	102(62,6)	38(69,1)	64(59,3)	0,220
Servicios médicos, n(%)	122(74,8)	43(78,2)	79(73,1)	0,484
Sepsis,n(%)	46(28,2)	19(34,5)	27(25,0)	0,200
ITU nosocomial,n(%)	56(34,4)	14(25,5)	42(38,9)	0,088
Procedimientos invasivos ,n(%)	48(29,4)	14(25,5)	34(31,5)	0,425
Ingreso en UCI,n(%)	16(9,8)	4(7,3)	12(11,1)	0,436
Sondaje urinario ≥48h,n(%)	117(71,8)	39(70,9)	78(72,2)	0,860
Carbapenem, anti-psuedomónico,n(%)	124(76,1)	37(67,3)	87(80,6)	0,060
Carbapenem como 1ª elección, n(%)	94(57,7)	38(69,1)	56(51,9)	0,035
Prescripción de carbapenem apropiada,n(%)	134(82,2)	49(89,1)	85(78,7)	0,101
Bacteriemia, n(%)	56(34,4)	23(41,8)	33(30,6)	0,152
Enterobacterias, n(%)	111(68,1)	47(85,5)	64(59,3)	0,001
Enterobacterias productoras de BLEE/AmpC, n(%)	42(25,8)	9(16,4)	33(30,6)	0,050

5.4 Factores asociados con la realización de la desescalada

Como se muestra en la Tabla 25, tras realizar un análisis multivariante, los factores que se asociaron positivamente con la realización de la desescalada fueron la recomendación farmacéutica [OR 2,77; IC 95% 1,33-5,75] y prescripción de carbapenem apropiada [OR 2,6; IC 95% 1,02-6,44]. Mientras los factores que se asociaron con la no realización de la desescalada fueron ingreso en la UCI [OR 0,18; IC 95% 0,04-0,72] y el aislamiento de enterobacterias productoras de BLEE [OR 0,33; IC 95% 0,15-0,74].

Tabla 25: Factores asociados con la aceptación de la desescalada de carbapenemes

	Análisis bivariante		Análisis multivariante	
	OR(IC95%)	p	OR(IC95%)	p
Edad (años)	1,00(0,99-1,04)	0,660		
Sexo -Hombre	0,59(0,31-1,10)	0,099		
Índice de Charlson	1,36(0,91-1,19)	0,604		
Comorbilidades				
-cancer	1,10(0,51-2,35)	0,815		
-diabetes	1,02(0,54-1,93)	0,952		
-enfermedad renal	1,42(0,74-2,74)	0,293		
-enfermedad hepática	0,61(0,19-1,95)	0,402		
-enfermedad cardíaca	1,24(0,61-2,51)	0,558		
-enfermedad pulmonar	1,01(0,43-2,41)	0,974		
Ingreso en 30 días previos	0,71(0,38-1,38)	0,288		
Tratamiento antibiótico en 30 días previos	1,02 (0,48-2,16)	0,968		
Servicios -Medicos	0,81(0,40-1,64)	0,558		
Sepsis,n(%)	0,90(0,46-1,78)	0,765		
ITU nosocomial	0,82(0,43-1,57)	0,547		
Procedimientos invasivos	0,58(0,28-1,11)	0,097		
Ingreso en UCI ≥ 48h	0,20(0,06-0,75)	0,016	0,18(0,04-0,72)	0,015
Sondaje urinario ≥ 48	0,60(0,30-1,20)	0,603		
Carbapenem como 1ª elección	1,89(1,00-3,56)	0,047		
Prescripción de carbapenem apropiada	2,14(0,93-4,95)	0,075	2,6(1,02-6,44)	0,044
Monoterapia	1,03(0,55-1,95)	0,919		
Bacteriemia	1,41(0,74-2,71)	0,296		
Enterobacterias productoras de BLEE/AmpC	0,40(0,19-0,84)	0,15	0,33(0,15-0,74)	0,007
Recomendación farmacéutica	3,38(1,70-6,73)	0,001	2,77(1,33-5,75)	0,006

5.5 Factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria

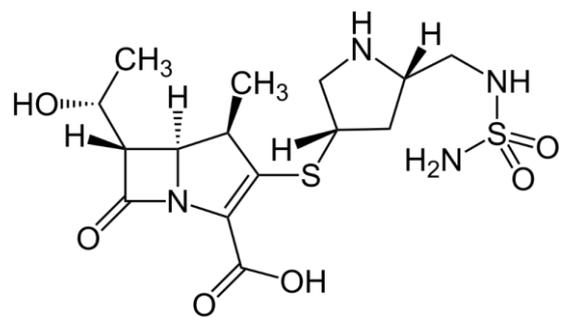
En el análisis univariante los factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria fueron la edad [OR 1,05; IC 95% 1,02-1,09], EPOC [OR 2,66; IC 95% 1,02-6,97], servicio responsable [OR 5,81; IC 95% 1,32-25,5], ingreso previo [OR 5,06; IC 95% 2,14-11,97], sepsis [OR 3,92; IC 95% 1,72-8,95], duración del ingreso [OR 1,03; IC 95% 1,01-1,05].

Como factores protectores: recomendación farmacéutica [OR 0,33; IC 95% 0,12-0,92], monoterapia [OR 0,45; IC 95% 0,20-0,99], desescalada [OR 0,39; IC 95% 0,17-0,87].

En el análisis multivariante, los factores relacionados con la mortalidad fueron la edad [OR 1,09; IC 95% 1,03-1,15], ingreso previo [OR 6,14; IC 95% 2,20-17,14], y duración del ingreso [OR 1,04; IC 95% 1,02-1,07]. El único factor protector fue desescalada en tratamiento con carbapenemes [OR 0,13; IC 95% 0,04-0,41] (Tabla 26).

Tabla 26: Factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria.

	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR(IC95%)	p	OR(IC95%)	p
Edad(años)	1,05(1,02-1,09)	0,005	1,10(1,04-1,17)	0,001
Sexo, Hombre	1,09(0,49-2,45)	0,833		
Índice de Charlson	1,21(0,11-1,21)	0,110		
Comorbilidades				
-cancer	0,75(0,26-2,13)	0,590		
-diabetes	1,96(0,88-4,36)	0,101		
-enfermedad renal	1,01(0,44-2,34)	0,979		
-enfermedad hepática	2,12(0,61-7,41)	0,239		
-enfermedad cardíaca	0,89(0,35-2,25)	0,799		
-enfermedad pulmonar	2,66(1,02-6,97)	0,047		
Servicios				
-Medicos	5,81(1,32-25,5)	0,020		
Procedimientos invasivos	0,85(0,35-2,06)	0,712		
ITU nosocomial	1,60(0,71-3,59)	0,254		
Ingreso en UCI	1,03(0,27-3,85)	0,970		
Sondaje urinario	2,23(0,79-6,23)	0,127		
Sepsis	3,92(1,72-8,95)	0,001		
Tratamiento antibiótico en 30 días previos	1,85(0,76-4,53)	0,177		
Ingreso en 30 días previos	5,06(2,14-11,97)	<0,001	6,94(2,39-20,2)	<0,001
Duración de terapia con carbapenem	1,06(0,97-1,15)	0,198		
Tiempo hasta la prescripción de carbapenem desde el ingreso	1,03(0,99-1,06)	0,067		
Duración de antibioterapia	0,98(0,93-1,03)	0,448		
Duración del ingreso	1,03(1,01-1,05)	0,004	1,05(1,02-1,07)	<0,001
Prescripción de carbapenem apropiada	0,84(0,30-2,28)	0,726		
Carbapenem como 1ª elección	0,95(0,43-2,12)	0,902		
Recomendación farmacéutica	0,33(0,12-0,92)	0,035		
Bacteriemia	0,95(0,41-2,19)	0,896		
Realización de la desescalada	0,19(0,07-0,50)	0,001	0,13(0,04-0,41)	<0,001
Enterobacterias productoras de BLEE/ Ampc	0,85(0,34-2,16)	0,736		
Monoterapia	0,45(0,20-0,99)	0,049		



DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio fueron que la realización de la desescalada en tratamiento con carbapenemes es una estrategia segura que no compromete el pronóstico de los pacientes hospitalizados. Los resultados obtenidos en nuestro estudio no muestran un aumento en la mortalidad a los 30 días, la tasa de reingreso a los 30 días o la duración de la estancia hospitalaria en estos pacientes.

Los carbapenemes son antibióticos altamente potentes que se administran a pacientes gravemente enfermos con riesgo de infección por bacterias multirresistentes (93). Son los antibióticos de elección en el tratamiento de infecciones producidas por BGN productoras de BLEE y AmpC (76,131). Sin embargo, su utilización está directamente relacionada con la aparición de microorganismos resistentes (132). Se ha documentado que incluso tratamientos de tres días de duración pueden provocar la aparición de estas resistencias (133) en microorganismos tales como *A.baumannii* (134). En el presente estudio, la realización de la desescalada logró una reducción significativa de la duración del tratamiento con carbapenemes de hasta cuatro días, similar a los hallazgos publicados (121,126,127). Esta reducción en la exposición a antibióticos de amplio espectro como los carbapenemes lleva a disminuir la aparición de microorganismos resistentes a estos antibióticos durante el tratamiento (44,135). La duración del tratamiento antibiótico total por episodio fue dos días más larga que en el grupo sin desescalada, semejantes resultados han sido publicados anteriormente (136,137). Una de las razones que puede explicar este hecho es que los médicos realizaron la desescalada sin tener en cuenta los días previos de tratamiento antibiótico con el carbapenem. Y otra posible explicación para ello es la existencia de una cierta desconfianza en los antibióticos de espectro más estrecho, por lo que se alarga la duración del tratamiento y, como consecuencia, a sobretratamiento. Aun así, no se observaron diferencias entre los pacientes en cuanto a la gravedad, ni en la tasa de readmisión.

La desescalada es una estrategia complementaria dentro de la optimización de antibioterapia, que podría evitar el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro y no excluye la necesidad de promover una reducción general de la duración del tratamiento con antibióticos.

Normalmente, la desescalada en tratamiento con antibioterapia de amplio espectro se realiza a las 48-72 horas, tiempo suficiente para el aislamiento microbiológico y la determinación del antibiograma. En nuestro estudio, dado que no hay ningún consenso que defina la desescalada (40), la definimos como la interrupción del tratamiento con

carbapenemes en las primeras 96 horas, tanto en tratamiento empírico como en rescate. Esto se debió a que no medimos el tiempo que transcurrió entre los resultados de los cultivos microbiológicos y la realización de la desescalada. Por tanto, decidimos tomar un promedio de cuatro días, tiempo suficiente para informar de la detección de microorganismos y elaborar el informe de susceptibilidad a los antibióticos. En cualquier caso el tiempo para la realización de la desescalada varía en los estudios publicados (112,127,138,139). Sin embargo, si hay oportunidad de hacerlo después de este período y reducir la exposición al carbapenem, debe hacerse, aunque posiblemente el impacto sea menor.

Estudios previos sobre la desescalada incluyeron pacientes de cuidados críticos con sepsis grave, neumonía asociada a la ventilación mecánica o neumonía adquirida en la comunidad, y la mayoría de los pacientes tenían un microorganismo identificado junto con su perfil de susceptibilidad (112,118,120,121,136,139,140). Diferencia que existía con el presente estudio, en el que se incluyeron pacientes con y sin diagnóstico microbiológico; aun así, la tasa de desescalada (57.5%) estuvo dentro del rango (23% a 68%) descrito en trabajos previos (115,121,126,127).

A pesar la mayor frecuencia de bacteriemia en el grupo con desescalada, la tasa de mortalidad a los 30 días fue menor tanto en análisis bivariado como en la cohorte emparejada por PS (16,3 frente a 25,1 %, $p < 0,001$ y 17,4 frente a 25,7 %, $p = 0,036$, respectivamente). Estudios previos en pacientes bacteriémicos con neumonía adquirida en la comunidad (136,139) o *Enterobacteriaceae* (141) también observaron menores tasas de mortalidad intrahospitalaria y a los 30 días en pacientes en los que se llevó a cabo la desescalada. La menor duración de la estancia hospitalaria de nuestro trabajo en los pacientes a los que se les realizaba la desescalada está en la misma línea de otras investigaciones publicadas previamente (142).

La desescalada se realiza con menor frecuencia en pacientes vulnerables con más comorbilidades, mayor estancia en UCI y riesgo incrementado de infección por bacterias multirresistentes, especialmente *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE. Existe una inercia a continuar el tratamiento con antibióticos de amplio espectro, que incluyen los carbapenemes, en estos pacientes. En nuestro estudio, es importante señalar que la tasa de sepsis, bacteriemia e infección nosocomial no difirieron entre los pacientes con y sin desescalada, y más de un cuarto de las *Enterobacteriaceas* aisladas en el grupo con desescalada fueron productoras de BLEE o AmpC. Estos resultados corroboran los hallazgos de trabajos previos sobre

regímenes ahorradores de carbapenem en infecciones producidas por estas bacterias (81). Varias publicaciones avalan la utilización de antibióticos alternativos a los carbapenemes en tratamiento dirigido en infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE e incluso en tratamiento empírico (82).

En general, la baja tasa de infecciones debidas a *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE (6,89% del total) en nuestra cohorte sugiere que los carbapenemes fueron prescritos en exceso y que se podría haber logrado una mayor tasa de desescalada. Un estudio similar encontró que teniendo una tasa del 29% en *E. coli* BLEE y 40 % de *K. Pneumoniae* BLEE la desescalada se realizaba en el 68 % de los casos (127).

En cuanto al subestudio de las recomendaciones farmacéuticas para la desescalada en infección del tracto urinario, nos encontramos que la desescalada era más frecuente en hombres cateterizados de edad avanzada con comorbilidades. También se observó que las recomendaciones realizadas por la farmacéutica consensuadas con el equipo de PROA eran seguras y tenían un efecto positivo en la tasa de realización de la desescalada. En nuestro estudio, la mayoría de nuestros pacientes eran octogenarios, con comorbilidades y a más de 2/3 se les sondó durante el ingreso al menos 48 horas, todos ellos factores de BGN BLEE (17,143). Desde el punto de vista microbiológico, el 82,2% de las prescripciones de carbapenem pudieron considerarse apropiadas, dado que los microorganismos aislados resultaron ser sensibles a estos antibióticos, con una prevalencia de BGN-BLEE del 25,8%. En cuanto a la prevalencia de BLEE en nuestra área según el mapa microbiológico oscila entre el 12% y el 33%, lo que explica la prescripción empírica de carbapenemes como tratamiento inicial en más de la mitad de estos casos.

La tasa de realización de la desescalada se realizó prácticamente en la mitad de los pacientes, datos similares a otros hallazgos en pacientes con ITU (69,144). En un estudio retrospectivo de un año de duración, la desescalada (sustitución de la piperacilina-tazobactam o carbapenems por cefalosporinas de tercera o cuarta generación) se realizó en el 53,0% de los casos, basándose en los resultados de cultivos microbiológicos, siendo el alta hospitalaria el único factor independiente que favorecía la desescalada (OR = 9,82; IC del 95%: 1,54-62,76)(144). En otro estudio retrospectivo con el mismo período de seguimiento que el anterior, la desescalada se llevó a cabo en el 46% de los pacientes hospitalizados con ITU de origen comunitario (IC del 95%: 34-59%), aunque sólo se incluyeron pacientes con urocultivos positivos para *E. coli* (69). Las ventajas que aporta nuestro trabajo con respecto

a estos publicados previamente se derivan fundamentalmente del diseño, ya que se trata de un estudio prospectivo diseñado para tal objeto.

Diferentes trabajos han demostrado la contribución crucial de los farmacéuticos en los equipos los PROA (99,103,145). La tasa de aceptación de las recomendaciones del farmacéutico por parte de los médicos prescriptores fue menor en estudios prospectivos previos en pacientes con ITU y bacteriemia monobacteriana (37,9% (126) y 16% (109)). Nuestros resultados son similares a los publicados ya previamente, en los que la tasa de aceptación de las recomendaciones del farmacéutico sobre desescalada, por parte de los clínicos, estaba en torno a los dos tercios (146). Por otra parte, hay estudios que demuestran que las intervenciones de los farmacéuticos mejoraban la calidad de prescripción de los antimicrobianos en la ITU, lo que a su vez conllevaba efectos beneficiosos para los pacientes, evitando el sobretratamiento, que termina siendo perjudicial sobre todo en los sujetos de edad avanzada (147,148). En la revisión de Cochrane, Davey y col. confirmaron que las intervenciones dirigidas a mejorar las prescripciones de antibióticos tienen un impacto positivo sobre la prescripción excesiva de antibióticos y reducen la exposición innecesaria a los mismos, lo que puede aumentar la incidencia de infecciones adquiridas en el hospital y la aparición de bacterias multirresistentes (149).

En nuestra cohorte, la desescalada se asoció con una estancia hospitalaria más corta, como se ha observado previamente en estudios llevados a cabo en pacientes con neumonía nosocomial (142). La reducción en la estancia hospitalaria de 5 días que se vio en nuestro estudio tiene un impacto positivo tanto en los resultados clínicos de los pacientes como en la disminución de los costes sanitarios asociados (63).

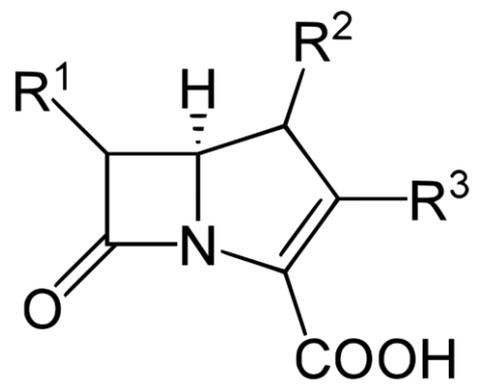
Al igual que en la cohorte global sobre la desescalada, en el subestudio de ITU complicada la duración del tratamiento antibiótico era mayor en los pacientes que se sometieron a la desescalada; en cambio, su exposición a los carbapenemes se redujo significativamente ($p < 0,001$). Como también podemos observar en otro estudio publicado anteriormente, la duración del tratamiento con carbapenem en pacientes con desescalada fue más corta (4 vs. 10 días, $p < 0,05$) (126). Este importante hecho está comprendido dentro de los objetivos de los PROA con el fin de preservar los antibióticos de amplio espectro y disminuir la presión farmacológica sobre los microorganismos, reduciendo la aparición de bacterias resistentes al carbapenem, un fenómeno cada vez más frecuente en nuestro país (150,151).

Por otra parte, no encontramos asociación entre la tasa de reingreso y de desescalada, como también se ha observado en trabajos sobre neumonía nosocomial (142). En relación a la tasa de mortalidad intrahospitalaria fue mucho menor en nuestro grupo de desescalada (7,4% versus 29,3%, $p < 0,001$), siendo esta un factor protector frente a la mortalidad en el análisis multivariante (OR 0,13; IC del 95%: 0,04-0,41). Este hallazgo concuerda con las observaciones previas sobre la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con shock séptico (24,6% en el grupo de desescalada vs. 32% en el grupo sin desescalada, $p = 0,008$) (118), ITU (2,9% vs. 19,4%, respectivamente, $p = 0,05$) (144), y diferentes infecciones tratadas con carbapenemes (0% vs. 23%, $p = 0,004$) (126). Estos resultados destacan la importancia y el valor de los equipos multidisciplinares del PROA en los hospitales.

Nuestro trabajo tiene varias limitaciones, que se trate de un estudio unicéntrico, en el que no existían protocolos de prescripción empírica de carbapenemes ni sobre la realización de la desescalada. En el estudio sobre las recomendaciones farmacéuticas, el número de pacientes no era elevado. Por tanto, estos resultados no podrían extrapolarse a la utilización de otros antibióticos de amplio espectro, ni en otros contextos como en el caso de infecciones distintas a las de ITU.

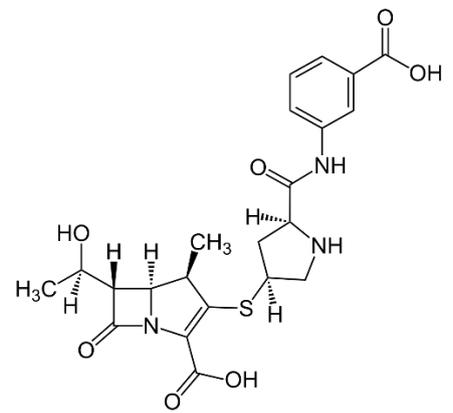
Los puntos fuertes son su diseño prospectivo y el gran tamaño de la muestra en el análisis de desescalada, incluyendo pacientes con cultivos negativos, positivos y sin cultivos. Los resultados obtenidos aportan pruebas adicionales sobre la seguridad de la desescalada de los carbapenemes, al menos en pacientes no críticos. En el sub-estudio, destaca el hallazgo de que la desescalada guiada por el farmacéutico en ITU tratadas con carbapenemes y con aislamiento microbiológico es un procedimiento seguro.

Se necesitan estudios prospectivos multicéntricos para identificar mejor los factores asociados con la prescripción de carbapenemes en la práctica diaria, para determinar las tasas de prescripción alternativas sin carbapenemes y para establecer la frecuencia de la no eficacia de la desescalada, a pesar de las pruebas precisas de susceptibilidad a los antibióticos. Se necesitan datos más sólidos basados en la evidencia para convencer a los médicos de que la desescalada es segura y efectiva cuando se sigue un procedimiento estandarizado.



CONCLUSIONES

1. La prescripción de los carbapenemes es apropiada en más de la mitad de los casos. La desescalada en tratamientos con carbapenemes se realiza en casi más de la mitad de las prescripciones en total y en la mitad de las prescripciones apropiadas.
2. La realización de la desescalada no afecta la mortalidad intrahospitalaria, ni la mortalidad a los 30 días.
3. La realización de la desescalada en los tratamientos con carbapenemes no alarga la estancia hospitalaria y ni aumenta la tasa de reingreso a los 30 días.
4. Las recomendaciones no impositivas por parte de la farmacéutica para la realización de la desescalada en ITU son seguras y no empeoran los resultados clínicos de los pacientes. La realización de la desescalada en la ITU acorta la duración de la estancia hospitalaria.
5. Las recomendaciones consensuadas con el equipo PROA tienen buena aceptación por parte de los médicos prescriptores. Y son uno de los factores asociados a la realización de la desescalada, además de la prescripción apropiada de los carbapenemes.



BIBLIOGRAFÍA

1. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1685–94.
2. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1–12.
3. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA* . 2014;312(1):90–2.
4. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency Department Visits for Antibiotic-Associated Adverse Events. *Clin Infect Dis*. 2008;47(6):735–43.
5. Cantón R, Horcajada JP, Oliver A, Garbajosa PR, Vila J. Inappropriate use of antibiotics in hospitals: The complex relationship between antibiotic use and antimicrobial resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(SUPPL. 4):3–11.
6. Hill DA, Hoffmann C, Abt MC, Du Y, Kobuley D, Kirn TJ, et al. Metagenomic analyses reveal antibiotic-induced temporal and spatial changes in intestinal microbiota with associated alterations in immune cell homeostasis. *Mucosal Immunol*. 2010 Mar;3(2):148–58.
7. Daliri EBM, Wei S, Oh DH, Lee BH. The human microbiome and metabolomics: Current concepts and applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017 Nov 2;57(16):3565–76.
8. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. Vol. 361, *Lancet*. Elsevier Limited; 2003. p. 512–9.
9. Åsa Sullivan, Charlotta Edlund and CEN. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *LANCET Infect Dis Lancet Infect Dis*. 2001;1(1):101–14.
10. Goldstein EJ. Beyond the target pathogen: ecological effects of the hospital formulary. *Curr Opin Infect Dis*. 2011;24(Suppl 1):S21–31.

11. Donskey CJ. Antibiotic Regimens and Intestinal Colonization with Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacilli.
12. Livermore DM. Current epidemiology and growing resistance of Gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med.* 2012;27(2):128–42.
13. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. Vol. 62, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2018.
14. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):657–86.
15. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(1):52–9.
16. Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al. CTX-M: Changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(2):165–74.
17. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M, De Rosa FG, Spanu T, Di Meco E, et al. Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission: Derivation and Validation of a Scoring System. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jul;55(7):3485–90.
18. Johnson SW, Anderson DJ, May DB, Drew RH. Utility of a clinical risk factor scoring model in predicting infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(4):385–92.
19. Palacio SD, Teresa R, Cercenado E, Mansilla C. Procedimientos en microbiología clínica [Internet]. Vol. 29, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2011. 524–534 p.
20. Arnold RS, Thom KA, Sharma S, Phillips M, Johnson JK, Morgan DJ, et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC)- Producing Bacteria. *South Med J.* 2012;104(1):40–5.
21. Yang K, Guglielmo BJ. Diagnosis and treatment of extended-spectrum and AmpC β -

- lactamase- producing organisms. *Ann Pharmacother.* 2007;41(9):1427–35.
22. Rossolini GM, Mantengoli E. Antimicrobial resistance in Europe and its potential impact on empirical therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(SUPPL. 6):2–8.
 23. Thomson KS. Extended-spectrum- β -lactamase, AmpC, and carbapenemase issues. *J Clin Microbiol.* 2010;48(4):1019–25.
 24. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase- producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:228–36.
 25. Doi Y, Paterson DL. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015 ;36(1):74–84.
 26. Walsh TR. Emerging carbapenemases: a global perspective. *Int J Antimicrob Agents* . 2010 Nov;36(SUPPL. 3):S8–14.
 27. Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, Steward CD, et al. Novel Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase, KPC-1, from a Carbapenem-Resistant Strain of *Klebsiella pneumoniae*. 2001;45(4):1151–61.
 28. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):228–36.
 29. Cercenado E, Cantón Coordinador R, Ferran :, Autores N, Calvo J, Cantón R, et al. *Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.*
 30. Maria , Villegas V, Lolans K, Correa A, Kattan JN, Lopez JA, et al. First Identification of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates Producing a KPC-Type Carbapenem-Hydrolyzing β -Lactamase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 ;51(4):1553–5.
 31. Iraida , Robledo E, Aquino EE, Santé MI, Santana JL, Otero DM, et al. Detection of KPC in *Acinetobacter* spp. in Puerto Rico. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(3):1354–7.
 32. Bratu S, Brooks S, Burney S, Kochar S, Gupta J, Landman D, et al. Detection and Spread of *Escherichia coli* Possessing the Plasmid-Borne Carbapenemase KPC-2 in Brooklyn, New York. *Clin Infect Dis.* 2007 Apr 1;44(7):972–5.

33. Marchaim D, Navon-Venezia S, Schwaber MJ, Carmeli Y. Isolation of imipenem-resistant *Enterobacter* species: Emergence of KPC-2 carbapenemase, molecular characterization, epidemiology, and outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Apr;52(4):1413–8.
34. Gupta N, Limbago BM, Patel JB, Kallen AJ. Carbapenem-resistant enterobacteriaceae: Epidemiology and prevention. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):60–7.
35. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, et al. Characterization of a New Metallo- β -Lactamase Gene, bla NDM-1 , and a Novel Erythromycin Esterase Gene Carried on a Unique Genetic Structure in *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(12):5046–54.
36. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria J, Butt F, Balakrishnan R, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: A molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2010 Sep;10(9):597–602.
37. Walther-Rasmussen J, Høiby N. OXA-type carbapenemases. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:373–83.
38. Poirel L, Héritier C, Tolün V, Nordmann P. Emergence of Oxacillinase-Mediated Resistance to Imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):15–22.
39. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. Vol. 54, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010 . p. 969–76.
40. Weiss E, Zahar J-RR, Lesprit P, Ruppe E, Leone M, Chastre J, et al. Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jul;21(7):649.e1-10.
41. Voor AF, Severin JA, Lesaffre EMEH, Vos MC. A systematic review and meta-Analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem- resistant *pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2626–37.

42. Bassetti M, Nicolini L, Esposito S, Righi E, Viscoli C. Current Status of Newer Carbapenems. *Curr Med Chem*. 2009 Feb 1;16(5):564–75.
43. Lepelletier D, Cady A, Caroff N, Marraillac J, Reynaud A, Lucet JC, et al. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* gastrointestinal carriage among hospitalized patients: risk factors and resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Jan;66(1):1–6.
44. Anucha Apisarnthanarak M. Gastrointestinal Selective Capacity of Doripenem, Meropenem, and Imipenem for Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Treated Patients with Pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32.
45. Armand-lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E. Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Mar;57(3):1488–95.
46. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Surveillance of antimicrobial resistance in Europe. 2017.
47. Grein JD, Kahn KL, Eells SJ, Choi SK, Go-Wheeler M, Hossain T, et al. Treatment for Positive Urine Cultures in Hospitalized Adults: A Survey of Prevalence and Risk Factors in 3 Medical Centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* . 2016 Mar 26;37(03):319–26.
48. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM, et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 1;40(5):643–54.
49. Barber AE, Norton JP, Spivak AM, Mulvey MA. Urinary Tract Infections: Current and Emerging Management Strategies. *Clin Infect Dis*. 2013 Sep 1;57(5):719–24.
50. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. U r i n a r y T r a c t I n f e c t i o n s i n W o m e n Urinary tract infection Cystitis Women Recurrent. *Med Clin NA*. 2011 Jan;95(1):27–41.
51. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections.

- Curr Opin Infect Dis]. 2016;29(1):73–9.
52. Wilson M GL. Laboratory diagnosis of urinary tract infections in adult patients. *Med Microbiol.* 2004;38(1150):8.
 53. Pigrau C. Infecciones del tracto urinario nosocomiales. *Enferm Infecc Microbiol Clin].* 2013 Nov;31(9):614–24.
 54. Global I. ESTUDIO EPINE-EPPS 2015 Informe Global de España , 2ª parte (pacientes estudiados) Informe provisional. 2015;2015.
 55. Rodríguez-Baño J. Community Infections Caused by Extended-Spectrum. *Arch Intern Med.* 2008;168(17):1897–902.
 56. Koningstein M, Van Der Bij AK, De Kraker MEA, Monen JC, Muilwijk J, De Greeff SC, et al. Recommendations for the empirical treatment of complicated urinary tract infections using surveillance data on antimicrobial resistance in the Netherlands. *PLoS One.* 2014 ;9(1).
 57. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(5):103–20.
 58. MacFadden DR, Ridgway JP, Robicsek A, Elligsen M, Daneman N. Predictive utility of prior positive urine cultures. *Clin Infect Dis.* 2014 Nov 1;59(9):1265–71.
 59. Dickstein Y, Geffen Y, Andreassen S, Leibovici L, Paul M. Predicting Antibiotic Resistance in Urinary Tract Infection Patients with Prior Urine Cultures. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Aug;60(8):4717–21.
 60. Peterson J, Kaul S, Khashab M, Fisher AC, Kahn JB. A Double-Blind, Randomized Comparison of Levofloxacin 750 mg Once-Daily for Five Days With Ciprofloxacin 400/500 mg Twice-Daily for 10 Days for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections and Acute Pyelonephritis. *Urology .* 2008;71(1):17–22.
 61. Pallett A, Hand K. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2010

Nov;65 Suppl 3(SUPPL. 3):iii25-33.

62. File TM, Solomkin JS, Cosgrove SE. Strategies for improving antimicrobial use and the role of antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis.* 2011;53(SUPPL. 1):15–22.
63. Spoorenberg V, Hulscher MEJL, Akkermans RP, Prins JM, Geerlings SE. Appropriate antibiotic use for patients with urinary tract infections reduces length of hospital stay. *Clin Infect Dis.* 2014;58(2):164–9.
64. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for Reduction in Duration of Antibiotic Use in Hospitalized Patients. 2011;52.
65. Kowalsky RH, Shah NB. Update on urinary tract infections in the emergency department. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25(3):317–22.
66. Arana DM, Rubio M, Alós JI. Evolución de la multirresistencia a los antibióticos en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aislados de infecciones del tracto urinario. Un análisis de 12 años (2003-2014). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017 May 1;35(5):293–8.
67. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, De Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: A 7-year surveillance study. *Am J Infect Control.* 2014 Oct 1;42(10):1033–8.
68. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2015. Reproduction. 2015. 118 p.
69. Duchêne E, Montassier E, Boutoille D, Caillon J, Potel G, Batard E. Why is antimicrobial de-escalation under-prescribed for urinary tract infections? *Infection.* 2013 Feb 4;41(1):211–4.
70. Gutiérrez-Gutiérrez B, Bonomo RA, Carmeli Y, Paterson DL, Almirante B, Martínez-Martínez L, et al. Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: A multinational pre-registered cohort study. *J*

- Antimicrob Chemother. 2016;71(6):1672–80.
71. Kattan JN, Villegas M V, Quinn JP. New developments in carbapenems. Vol. 14, Clinical Microbiology and Infection. 2008. p. 1102–11.
 72. Shah PM. Parenteral carbapenems . Vol. 14, Clinical Microbiology and Infection. 2008. p. 175–80.
 73. Fresnadillo Martínez MJ, García García MI, García Sánchez E, García Sánchez JE. Los carbapenems disponibles: Propiedades y diferencias. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(SUPPL. 2):53–64.
 74. CHMP. Human Medicines Development and Evaluation Public statement on Doribax Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. 2014.
 75. Nordmann P, Picazo JJ, Mutters R, Korten V, Quintana A, Laeuffer JM, et al. Comparative activity of carbapenem testing: The COMPACT study. J Antimicrob Chemother. 2011 May 1;66(5):1070–8.
 76. Breilh D, Texier-Maugein J, Allaouchiche B, Saux M-C, Boselli E. Carbapenems. J Chemother. 2013;25(1):1–17.
 77. Riera E, Cabot G, Mulet X, García-Castillo M, del Campo R, Juan C, et al. Pseudomonas aeruginosa carbapenem resistance mechanisms in Spain: Impact on the activity of imipenem, meropenem and doripenem. J Antimicrob Chemother. 2011;66(9):2022–7.
 78. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs . 2007;67(7):1027–52.
 79. Nicolau DP. Carbapenems: a potent class of antibiotics. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(1):23–37.
 80. Masterton RG. The new treatment paradigm and the role of carbapenems. Int J Antimicrob Agents. 2009 Feb;33(2):105.e1-105.e8.
 81. Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Retamar P, Picón E, Pascual Á. β -Lactam/ β -lactam inhibitor combinations for the treatment of bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*: A post hoc analysis of prospective cohorts. Clin

Infect Dis. 2012;54(2):167–74.

82. Raquel Palacios-Baena Z, Gutiérrez-Gutiérrez B, Calbo E, Almirante B, Viale P, Oliver A, et al. Empiric Therapy With Carbapenem-Sparing Regimens for Bloodstream Infections due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: Results From the INCREMENT Cohort; for the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)/European. 2017.
83. Gutiérrez-Gutiérrez B, Pérez-Galera S, Salamanca E, Cueto M De, Calbo E, Almirante B, et al. A Multinational, Preregistered Cohort Study of-Lactam/-Lactamase Inhibitor Combinations for Treatment of Bloodstream Infections Due to Extended-Spectrum-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae. 2016.
84. Tamma PD, Han JH, Rock C, Harris AD, Lautenbach E, Hsu AJ, et al. Carbapenem therapy is associated with improved survival compared with piperacillin-tazobactam for patients with extended-spectrum β -lactamase bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2015;60(9):1319–25.
85. Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M, et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with e coli or Klebsiella pneumoniae bloodstream infection and ceftriaxone resistance. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018 Sep 11;320(10):984–94.
86. Sfeir MM. Post-MERINO trial: Any role for piperacillin-tazobactam in treating bloodstream infections caused by extended-spectrum beta-lactamase producing Enterobacteriaceae?. Vol. 53, *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019. p. 557–8.
87. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):272–82.
88. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2018 Apr 5];67(12):2793–803.

89. Son SK, Lee NR, Ko J, Choi JK, Moon S, Joo EJ, et al. Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* . 2018 Oct 1;73(10):2631–42.
90. Harris PNA, Wei JY, Shen AW, Abdile AA, Paynter S, Huxley RR, et al. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bloodstream infections caused by *Enterobacter* , *Citrobacter* or *Serratia* species: a systematic review with meta-analysis. 2016;(November 2015):296–306.
91. Shiber S, Yahav D, Avni T, Leibovici L, Paul M. β -Lactam/ β -lactamase inhibitors versus carbapenems for the treatment of sepsis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan 1;70(1):41–7.
92. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm Hosp*. 2012 Jan;36(1):33.e1-33.e30.
93. Kollef MH, Golan Y, Micek ST, Shorr AF, Restrepo MI. Appraising contemporary strategies to combat multidrug resistant gram-negative bacterial infections- proceedings and data from the gram-negative resistance summit. *Clin Infect Dis*. 2011;53(SUPPL. 2):33–55.
94. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Rev Antimicrob Resist* [Internet]. 2016 [cited 2017 May 31];(May):84.
95. Vardakas KZ, Rafailidis PI, Konstantelias AA, Falagas ME. Predictors of mortality in patients with infections due to multi-drug resistant Gram negative bacteria: The study, the patient, the bug or the drug? [Internet]. *Journal of Infection* W.B. Saunders; May 1, 2013 p. 401–14.
96. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, Craig WA, Bornstein DL, Duncan RA, et al. Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals (Reprinted from *Infection*

- Contr. Clin Infect Dis. 1997;25(3):584–99.
97. Macdougall C, Polk RE, Campus V. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18(4):638–56.
 98. Dellit TH, Owens RC, Mcgowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis Oxford Journals.* 2007;44(2):159–77.
 99. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Executive summary: 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):1197–202.
 100. Department of Health ESPAUR SSTF subcommittee. Start Smart - Then Focus Antimicrobial Stewardship Toolkit for English Hospitals. *Public Heal Engl.* 2015;(March):1–26.
 101. Heil EL, Kuti JL, Bearden DT, Gallagher JC. The Essential Role of Pharmacists in Antimicrobial Stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Jul 13;37(7):1–2.
 102. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial Stewardship. *Infect Dis Clin North Am.* 2011 Mar;25(1):245–60.
 103. Gilchrist M, Wade P, Ashiru-Oredope D, Howard P, Sneddon J, Whitney L, et al. Antimicrobial Stewardship from Policy to Practice: Experiences from UK Antimicrobial Pharmacists. *Infect Dis Ther.* 2015;4(1):51–64.
 104. Sneddon J, Gilchrist M, Wickens H. Development of an expert professional curriculum for antimicrobial pharmacists in the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2014;70(5):1277–80.
 105. Ernst, Erika J; Klepser, Michael E; Bosso JA et al. Recommendations for Training and Certification for Pharmacists Practicing , Mentoring , and Educating in American College of Clinical Pharmacy. *J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2009;29(4):482–8.
 106. Dresser L, Nelson S. Practice spotlight: pharmacists in an antimicrobial stewardship program. *Can J Hosp Pharm.* 2010 Jul;63(4):328–9.

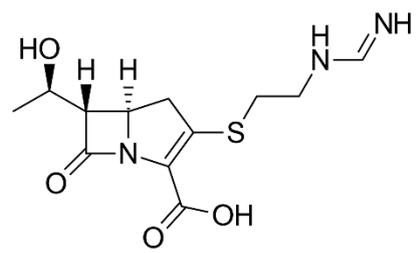
107. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589–96.
108. Masterton RG. Antibiotic De-Escalation. *Crit Care Clin.* 2011;27(1):149–62.
109. Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection.* 2011 Aug 21;39(4):319–25.
110. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care.* 2010;14(6):R225.
111. Wang H-Y, Chiu C-H, Huang C-T, Cheng C-W, Lin Y-J, Hsu Y-J, et al. Blood culture-guided de-escalation of empirical antimicrobial regimen for critical patients in an online antimicrobial stewardship programme. *Int J Antimicrob Agents* . 2014 Dec ;44(6):520–7.
112. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma.* 2009;66(5):1343–8.
113. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper K V, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* . 2006 May;129(5):1210–8.
114. Madaras-Kelly K, Jones M, Remington R, Hill N, Huttner B, Samore M. Development of an antibiotic spectrum score based on veterans affairs culture and susceptibility data for the purpose of measuring antibiotic de-escalation: a modified Delphi approach. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014;35(9):1103–13.
115. De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, Blot SI, Decruyenaere J, Vogelaers D. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: Fiction or reality? *J Crit Care.* 2010;25(4):641–6.
116. Heenen S, Jacobs F, Vincent J-L. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1404–9.

117. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, Brun JP, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: Results from an observational study. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):41–9.
118. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, Herrera-Melero I, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):32–40.
119. Giantsou Nikolaos Liratzopoulos Eleni Efraimidou Maria Panopoulou Eleonora Alepopoulou Sofia Kartali-Ktenidou Konstantinos Manolas E, Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, Manolas K, Panopoulou M, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med.* 2007;33:1533–40.
120. Gonzalez L, Cravoisy A, Barraud D, Conrad M, Nace L, Lemarié J, et al. Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17(4):R140.
121. Alvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, Ruiz F, Dominguez-Roldan J-M, Quintana E, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care.* 2006;10(3):R78.
122. Paskovaty A, Pastores SM, Gedrimaite Z, Kostecky N, Riedel ER, Seo SK. Antimicrobial de-escalation in septic cancer patients: is it safe to back down? *Intensive Care Med.* 2015;41.
123. Joung MK, Lee J-A, Moon S-Y, Cheong HS, Joo E-J, Ha Y-E, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2011;15:R79.
124. Shime N, Kosaka T, Fujita N. De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli. *Infection.* 2013 Feb 20;41(1):203–10.
125. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. *CMI.* 2016;22.
126. Apisarnthanarak A, Bhooanusas N, Yapraserit A, Mundy LM. Carbapenem De-

- escalation Therapy in a Resource-Limited Setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Dec 2;34(12):1310–3.
127. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, et al. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother*. 2014;70(4):1219–25.
 128. Pilmis B, Delory T, Groh M, Weiss E, Emirian A, Lecuyer H, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) infections: Are carbapenem alternatives achievable in daily practice? *Int J Infect Dis*. 2015 Oct;39:62–7.
 129. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Executive summary: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* . 2011 Feb 15;52(4):427–31.
 130. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245–51.
 131. Lee NY, Huang WH, Tsui KC, Hsueh PR, Ko WC. Carbapenem therapy for bacteremia due to extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* . 2011;70(1):150–3.
 132. Yang P, Chen Y, Jiang S, Shen P, Lu X, Xiao Y. Association between antibiotic consumption and the rate of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria from China based on 153 tertiary hospitals data in 2014. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018 Dec 19;7(1):137.
 133. Armand-Lefèvre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppé E, et al. Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Mar;57(3):1488–95.
 134. Ng TM, Teng CB, Lye DC, Apisarnthanarak A. A multicenter case-case control study for risk factors and outcomes of extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jan 10;35(1):49–55.

135. Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Papas V, Pitsiolis T, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 [cited 2017 Mar 20];39(7):1253–61.
136. Carugati M, Franzetti F, Wiemken T, Kelly R, Peyrani P, Blasi F, et al. De-escalation therapy among bacteraemic patients with community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Oct;21(10):936.e11-936.e18.
137. De Bus L, Denys W, Catteuw J, Gadeyne B, Vermeulen K, Boelens J, et al. Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med*. 2016;42(6):1029–39.
138. Apisarntharak A, Bhooanusas N, Yapraserit A, Mundy LM. Carbapenem De-escalation Therapy in a Resource-Limited Setting. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(12):1310–3.
139. Viasus D, Simonetti AF, Garcia-Vidal C, Niubó J, Dorca J, Carratalà J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Feb;72(2):547–53.
140. Yamana H, Matsui H, Tagami T, Hirashima J, Fushimi K, Yasunaga H. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *J Infect*. 2016 ;73(4):314–25.
141. Lee CC, Wang JL, Lee CH, Hung YP, Hong MY, Tang HJ, et al. Clinical benefits of antimicrobial de-escalation in adults with community-onset monomicrobial *Escherichia coli*, *Klebsiella* species and *Proteus mirabilis* bacteremia. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(3):371–6.
142. Schlueter M, James C, Dominguez A, Tsu L, Seymann G. Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Infection*. 2010;38(5):357–62.
143. Osthoff M, McGuinness SL, Wagen AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. *Int J Infect Dis*. 2015 May;34:79–83.

144. Khasawneh FA, Karim A, Mahmood T, Ahmed S, Jaffri SF, Tate ME, et al. Antibiotic de-escalation in bacteremic urinary tract infections: potential opportunities and effect on outcome. *Infection*. 2014 Oct 30;42(5):829–34.
145. Magedanz L, Silliprandi EM, Dos Santos RP. Impact of the pharmacist on a multidisciplinary team in an antimicrobial stewardship program: A quasi-experimental study. *Int J Clin Pharm*. 2012 Apr 1;34(2):290–4.
146. Ni Riain U, Tierney M, Doyle C, Vellinga A, Fleming C, Cormican M. Targeted de-escalation rounds may effectively and safely reduce meropenem use. *Irish J Med Sci (1971 -)*. 2017 Aug 29;186(3):729–32.
147. Percival KM, Valenti KM, Schmittling SE, Strader BD, Lopez RR, Bergman SJ. Impact of an antimicrobial stewardship intervention on urinary tract infection treatment in the ED. *Am J Emerg Med*. 2015 Sep;33(9):1129–33.
148. Doernberg SB, Dudas V, Trivedi KK. Implementation of an antimicrobial stewardship program targeting residents with urinary tract infections in three community long-term care facilities: A quasi-experimental study using time-series analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015 Dec 1;4(1):54.
149. Davey P, Brown E, Fenelon L, Finch R, Gould I, Hartman G, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane database Syst Rev [Internet]*. 2005;4(4):CD003543.
150. Ortega A, Sáez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Lara N, Aracil B, et al. Carbapenemase-producing *Escherichia coli* is becoming more prevalent in Spain mainly because of the polyclonal dissemination of OXA-48. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(8):2131–8.
151. Oteo J, Saez D, Bautista V, Fernández-Romero S, Hernández-Molina JM, Pérez-Vázquez M, et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain in 2012. *Antimicrob Agents Chemother* . 2013;57(12):6344–7.



ANEXOS

2. Difusión científica

Publicaciones:

1. Sadyrbaeva-Dolgova S, Aznarte-Padial P, Jimenez-Morales A, Expósito-Ruiz M, Calleja-Hernández MÁ, Hidalgo-Tenorio C. **Pharmacist recommendations for carbapenem de-escalation in urinary tract infection within an antimicrobial stewardship program.** J Infect Public Health. 2019 Nov 1. pii:S1876-0341(19)30314-4. doi: **10.1016/j.jiph.2019.09.014.** [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 31685404. Factor de impacto: **2,487.** Categoría: Infectious Diseases. Rango 49/89. **Quartil 3.**
2. Sadyrbaeva-Dolgova S, Aznarte-Padial P, Pasquau-Liaño J, Expósito-Ruiz M, Calleja-Hernández MÁ, Hidalgo-Tenorio C. **Clinical outcomes of carbapenem de-escalation regardless of microbiological results: A propensity score analysis.** Int J Infect Dis. 2019 Aug;85:80-87. doi: 10.1016/j.ijid.2019.04.034. Epub 2019 May 7. PubMed PMID: 31075508. Factor de impacto: **3,538.** Categoría: Infectious Diseases. Rango 28/89. **Quartil 2.**
3. Pasquau J, Sadyrbaeva S, De Jesús SE, Hidalgo-Tenorio C. [**The role of antimicrobial stewardship programs in the control of bacterial resistance**]. Rev Esp Quimioter. 2016 Sep;29 Suppl 1:47-51. **Review.** Spanish. PubMed PMID: 27608314. Factor de impacto: **0,760.** Categoría: Infectious Diseases. **Quartil 4.**
4. Pasquau J, de Jesus ES, Sadyrbaeva S, Aznarte P, Hidalgo-Tenorio C (2015) **The Reduction in Duration of Antibiotic Therapy as a Key Element of Antibiotic Stewardship Programs.** J Antimicro 1:103. **Review.** doi:10.4172/2472-1212.1000103

Capítulo de libro:

“Aspectos básicos en uso adecuado de carbapenémicos” ISBN: 978-84-941986-3-2.

Comunicaciones orales a congresos:

"Desescalada terapéutica en el tratamiento con carbapenémicos:" 57º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao, del 3 al 5 de octubre de 2012.

“Desescalada en tratamiento con carbapenémicos para las Infecciones del Tracto Urinario complicadas”. XX Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Barcelona, del 26 al 28 de mayo de 2016.

Comunicaciones tipo poster a congresos:

“The de-escalation strategy in empirical treatment with carbapenems as a part of antimicrobial stewardship program” 48th ASHP Midyear Clinical Meeting & Exhibition. Orlando, Florida December, 2013.

“De-escalation strategy of empirical antibiotic treatment with carbapenems” EAHP 18th Annual Congress in Paris, France 13 - 15 March 2013.

“An analysis of carbapenem prescriptions for the treatment of Complicated Urinary Tract Infections” EAHP 19th Annual Congress in Barcelona, Spain 26 - 28 March 2014.

“Outcomes of carbapenem de-escalation therapy” 27th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria, 22 – 25 April, 2017.

“Carbapenem de-escalation therapy for patients with complicated urinary tract infections” 27th ECCMID, the European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria, 22 – 25 April, 2017.

“Carbapenem de-escalation therapy for intra-abdominal infection” 22nd Congress of the EAHP in Cannes, France, 22-24 March 2017

“Desescalada de carbapenemas en infecciones producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido y betalactamasas tipo AmpC”. XXIII Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid, del 23 al 25 de mayo de 2019.