



PUESTA AL DÍA EN MEDICINA INTENSIVA: INFECCIONES GRAVES POR GRAMNEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Programas de optimización de antibióticos en la unidad de cuidados intensivos en caso de infecciones por bacilos gramnegativos multiresistentes



J. Ruiz Ramos^a y P. Ramírez Galleymore^{b,*}

^a Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia, España

Recibido el 1 de marzo de 2022; aceptado el 30 de julio de 2022

Disponible en Internet el 28 de octubre de 2022

PALABRAS CLAVE

Antibióticos;
Resistencia;
Desescalada;
Duración;
Indicadores

Resumen Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) han demostrado ser una herramienta eficaz y segura, que disminuye y ajusta el uso de antimicrobianos en la práctica clínica. El beneficio mostrado es doble, por un parte reduce la presión antibiótica y, por tanto, la selección de cepas multiresistentes, y por otro disminuye los potenciales efectos deletéreos en el paciente concreto e incluso mejora el pronóstico al ajustar la elección del fármaco, la posología y los posible efectos adversos e interacciones. Los bacilos gramnegativos (BGN), especialmente aquellas cepas con mecanismos de resistencia (BGN-MDR), representan el principal problema infeccioso en las unidades de cuidados intensivos y, por tanto, son el objetivo de los PROA. En la siguiente revisión actualizaremos aquellos aspectos que combinan y justifican la relación entre los PROA y los BGN-MDR.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Antibiotics;
Resistance;
De-escalation;
Duration;
Indicators

Antimicrobial stewardship programs in the intensive care unit in patients with infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli

Abstract Antimicrobial stewardship programs (ASPs) have been shown to be effective and safe, contributing to reducing and adjusting antimicrobial use in clinical practice. Such programs not only reduce antibiotic selection pressure and therefore the selection of multidrug-resistant strains, but also reduce the potential deleterious effects for individual patients and even improve the prognosis by adjusting the choice of drug and dosage, and lessening the risk of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ramirez_pau@gva.es (P. Ramírez Galleymore).

adverse effects and interactions. Gram-negative bacilli (GNB), particularly multidrug-resistant strains (MDR-GNB), represent the main infectious problem in the Intensive Care Unit (ICU), and are therefore a target for ASPs. The present review provides an update on the relationship between ASPs and MDR-GNB.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La infección es una de las principales causas de ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI), y una de las principales amenazas en cuanto a complicaciones durante dicha estancia. Por tanto, el uso de antibióticos es imprescindible en el manejo del paciente crítico. Sin embargo, estas circunstancias conducen con frecuencia a un sobreuso de antimicrobianos que a su vez inducirá a la selección de cepas multirresistentes, cuyos deletéreos efectos en morbilidad, mortalidad y costes en las UCI son bien conocidos^{1,2}. Los bacilos gramnegativos constituyen la principal etiología de las infecciones en el paciente crítico, y también son los destinatarios de los principales problemas de multiresistencia actual. El trabajo publicado por Teshome et al. ejemplifica perfectamente el delicado equilibrio existente entre infección-antibiótico-multirresistencia³: entre los 7.118 pacientes con sepsis grave o *shock* séptico incluidos, cada día adicional de tratamiento con un fármaco anti-seudomónico supuso un incremento del 4% del riesgo de desarrollar una resistencia *de novo*. Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA), mediante su aproximación multidisciplinaria basada en la experiencia y conocimiento de los participantes, han mostrado ser una herramienta eficaz y segura. La persistencia de estos programas es un elemento clave para su éxito, ya que su discontinuación conduce a un rápido incremento en el consumo de antimicrobianos⁴. En este trabajo revisaremos los resultados reales y potenciales de los PROA sobre las infecciones causadas por BGN especialmente aquellos con un perfil de multiresistencia.

Efectividad de los programas de optimización del uso de antimicrobianos

Reducción del uso de antimicrobianos y resistencias

La reducción en el uso innecesario e inapropiado de antimicrobianos constituye el pilar de los programas PROA. Existen diferentes experiencias descritas que han intentado correlacionar dicho descenso en el consumo de antibióticos con el prevalencia de colonización e infección por cepas de BGN multirresistentes, encontrándose resultados dispares entre diferentes centros⁵⁻⁸. Cabe destacar que la expansión de cepas multirresistentes obedece tanto al uso de antimicrobianos como a la política de control de infección nosocomial, siendo clave aunar esfuerzos en ambos campos para evitar

tanto la generación y selección como la expansión de estas cepas. No obstante, pese a los múltiples factores de confusión, una revisión sistémica encontró que después de 6 meses la mayoría de las experiencias descritas sobre políticas de uso racional de antimicrobianos en el paciente crítico se han asociado a una reducción de cepas multirresistentes en las UCI⁹. Varios estudios realizados con posterioridad han obtenido resultados satisfactorios en la reducción de la tasa de colonización e infección por cepas multirresistentes de *K. pneumoniae*, *A. baumannii* o *P. aeruginosa* tras la implantación de estos programas¹⁰⁻¹³. La mayor parte de estas experiencias observa una reducción de las tasas de resistencias tras una reducción global del consumo de antibióticos, siendo difícil atribuir esta reducción a un grupo terapéutico concreto, si bien la reducción en el uso de carbapenemes y quinolonas parece relacionarse en mayor medida a estos resultados. Cabe destacar que la reducción en el uso de carbapenémicos parece presentar un mayor impacto ecológico sobre ciertas especies como *Acinetobacter* spp. o *P. aeruginosa*, observándose un efecto limitado sobre Enterobacterias productoras de carbapenemas^{14,15}, si bien la duración limitada de las intervenciones publicadas, así como su heterogeneidad impide obtener conclusiones claras a largo plazo.

Entre las estrategias que se han puesto en marcha para optimizar la prescripción de antibióticos en las UCI, se han descrito experiencias de políticas restrictivas aplicadas con éxito, incluyendo el retraso en el inicio de antibióticos en pacientes seleccionados o restricciones en el uso antibiótico de amplio espectro^{16,17}. Este tipo de estrategias pueden tener un papel en el manejo de infecciones no graves, pudiendo tener un impacto relevante en la reducción del consumo global de antibióticos y en la selección de resistencias a los mismos.

Las medidas de control de infección deben integrarse con las iniciativas de los PROA para abordar el problema multifactorial de la multiresistencia en los BGN. En este sentido, existen experiencias descritas de aplicación conjunta de medidas de racionalización de antibióticos junto con medias de aislamiento de contacto, descontaminación ambiental y cultivos de vigilancia rectal que han mostrado una reducción en el número de colonizaciones por cepas resistentes a carbapenemes¹⁸.

Dentro del PROA hemos considerado que algunos aspectos revisten una mayor importancia en la aproximación al problema BGN-MDR: la dosificación del antibiótico, la terapia antibiótica combinada, la desescalada, el posicionamiento de los nuevos antibióticos, la duración del tratamiento y el diagnóstico microbiológico.

Dosificación de antibióticos optimización PK/PD

Es conocido que las dosis de antibióticos para muchos pacientes ingresados en las UCI resultan subóptimas debido a cambios significativos en la farmacocinética de los antibióticos, en particular el volumen de distribución y el aclaramiento renal. Los importantes procesos de inflamación, la elevada administración de fluidos y el uso de técnicas de soporte de órganos, incluidas las terapias de reemplazo renal y la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), suponen un reto para la adecuada dosificación al aumentar la variabilidad farmacocinética¹⁹.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la importancia de un ajuste individualizado de la dosis de antibióticos para mejorar los resultados clínicos en los pacientes críticos en base a la variabilidad farmacocinética y las susceptibilidades de los patógenos responsables del proceso infeccioso, determinada a través de sus concentraciones inhibitorias mínimas (CIM)^{20–23}. Respecto a los fármacos tiempo dependientes, existe numerosos estudios que respaldan la utilización de β -lactámicos en infusión extendida o continua sobre la infusión intermitente en pacientes graves, con filtrado glomerular elevado o con bacterias con resistencia elevada a los antimicrobianos^{24,25}. Respecto a los antibióticos concentración dependiente, el incremento del volumen de distribución y el incremento de la CMI de la bacteria son elementos claves a determinar a la hora de dosificar estos antibióticos. Identificar este grupo de pacientes con riesgo de infradosificación ha de ser una prioridad para los equipos PROA. Un reciente documento de posicionamiento terapéutico sobre la monitorización de antimicrobianos en el paciente crítico publicado por varias sociedades científicas refleja los principales parámetros PK/PD a conseguir en este grupo de pacientes²⁶, siendo un documento de referencia para el trabajo de estos equipos en la optimización de la dosificación en las UCI. Cabe señalar que para una implantación exitosa de los programas de optimización en la dosificación se requiere un conocimiento profundo de la epidemiología local de la unidad y del rango de valores de CMI de las bacterias presentes de forma habitual en la misma. Se ha de considerar que el ratio PK/PD puede variar no solo entre los distintos antibióticos de una misma familia, sino que también en función de la bacteria que produce la infección. En la [tabla 1](#) se resumen los puntos de corte PK/PD a alcanzar para los principales antimicrobianos utilizados en el paciente crítico.

Desescalada o ajuste del tratamiento

La necesidad de garantizar un tratamiento precoz y certero en los pacientes críticos con infección en un entorno de multiresistencia conlleva que muchos pacientes reciban un tratamiento antibiótico de amplio espectro. No obstante, en un porcentaje relevante de estos pacientes el tratamiento antibiótico puede reducirse una vez conocidos los resultados microbiológicos y en ausencia de microorganismos multiresistentes. Dado el incremento de resistencias a fármacos de amplio espectro (carbapenémicos, aminoglucósidos, colistina, ceftolozano/tazobactam o ceftazidima/avibactam), su uso debería limitarse a pacientes con alta sospecha de infección por cepas multiresistentes susceptibles a los mismos,

Tabla 1 Objetivos pK/pD a alcanzar en la dosificación de antimicrobianos en el paciente crítico

Antibiótico	Objetivo pK/pD
Aminoglucósidos	$C_{m\acute{a}x}/CMI \geq 8-10$ $AUC\ 0-24/CMI \geq 110$
Carbapenems	$50-100\% \text{ ft} > CMI$
Cefalosporinas	$45-100\% \text{ ft} > CMI$
Penicilinas	$50-100\% \text{ ft} > CMI$
Fluoroquinolonas	$AUC\ 0-24/CMI \geq 125-250$ $C_{m\acute{a}x}/CMI \geq 12$
Colistina	$AUC\ 0-24/CMI: 6,6-13,7$
Tigeciclina	$AUC\ 0-24/CMI > 6,96^a$ $AUC(0-24)/MIC > 17,9^b$
Fosfomicina	$70\% \text{ ft} > CMI$ $AUC\ 0-24/CMI > 24$

^a Infección abdominal.

^b Infección pies-partes blandas.

minimizando la duración de los tratamientos. Por otro lado, dado que las fluoroquinolonas se han asociado ampliamente con la aparición de cepas resistentes, los equipos PROA deben trabajar en limitar su utilización para pacientes críticos en situaciones concretas²⁷.

A pesar de son múltiples los estudios que han demostrado que la desescalada antibiótico no se asocia a peores resultados clínicos^{28,29} y de que las guías clínicas recomiendan su aplicación³⁰, la desescalada antibiótica no es aplicada de forma constante en todas nuestras UCI. La desescalada no está exenta de dificultades y consideraciones. Como ejemplo, los equipos PROA han de informar a los intensivistas que el uso cefalosporinas de tercera generación para tratar infecciones causadas por *Enterobacteriaceae* con β -lactamasas inducibles (*Enterobacter*, *Proteus*, *Morganella* o *Serratia* spp.) puede conducir a la aparición de variantes resistentes, y *por ende* al fracaso del tratamiento. A esto se ha de añadir que el impacto de la desescalada antibiótica sobre la selección de BGN multiresistentes es todavía discutido. Así, estudios recientes sobre la microbiota han encontrado que las cefalosporinas pueden tener un mayor impacto sobre la microbiota que fármacos como piperazilina/tazobactam^{31,32}. No obstante, esta práctica se considera ampliamente beneficiosa para fármacos como carbapenémicos, aminoglucósidos o quinolonas, ya que la reducción en su uso se ha asociado a una disminución en la infección/colonización por cepas multiresistentes.

Terapia antibiótica combinada

Desde hace décadas la terapia combinada ha sido postulada como una herramienta para mejorar los resultados clínicos en los pacientes, en base a una mayor actividad bactericida en resultados *in vitro*. El uso de la terapia antibiótica combinada en las infecciones por BGN multiresistentes en el paciente crítico se ha convertido en una práctica habitual en muchos centros. Sin embargo, su utilización es aún controvertida y discutible, sin obtener resultados favorables en la literatura, incluso en pacientes neutropénicos^{33–37}. Las ventajas derivadas de combinar antibióticos con diferentes mecanismos de acción incluyen el lograr ampliar el espectro antibacteriano en tratamientos empíricos, un teórico

efecto sinérgicos y una reducción en el riesgo de desarrollo de resistencias durante el tratamiento. No obstante, es importante destacar que, hasta la fecha, el tratamiento combinado tampoco se ha asociado a una menor generación de resistencias³⁶. Además, su uso requiere ciertas precauciones, derivadas de un mayor riesgo de toxicidad, selección de cepas resistentes y costes. Es por ello que su uso como tratamiento dirigido debe reservarse para situaciones particulares, en las que el uso en monoterapia de los nuevos betalactámicos no sea suficiente para el manejo de la infección.

Nuevos antibióticos

Durante la última década, hemos asistido a un aumento en el número de antibióticos disponibles eficaces en el manejo de las cepas de BGN multirresistentes, con diferentes mecanismos de acción, incluyendo nuevos inhibidores de β -lactamasas y cefalosporinas con una potente actividad frente a estas bacterias³⁸. No obstante, también hemos asistido a una rápida aparición y publicación de cepas resistentes a estos nuevos antibióticos^{39,40}. Los equipos PROA deben monitorizar la emergente resistencia a estos nuevos fármacos e incluirlos dentro de los datos de susceptibilidad local para evaluar continuamente qué agente mantiene una mejor actividad y la ausencia de resistencias cruzadas. La epidemiología local debe marcar las decisiones respecto al agente antimicrobiano a utilizar en cada centro, en función del mecanismo más frecuente de resistencia a los carbapenémicos (KPC, OXA-48, MBL) dentro de cada unidad. Además, debido a que los mecanismos de resistencia son complejos y a menudo combinados, los servicios de microbiología deben guiar sobre qué cepas testar la sensibilidad a estos nuevos fármacos. Por otro lado, si bien se puede preferir un agente para uso empírico según la epidemiología local, las decisiones terapéuticas deben analizarse por parte del equipo en base a las características del paciente y el patógeno que se está tratando. Evitar errores en la prescripción de estos fármacos, tanto en su indicación, su dosificación o su duración resulta clave para minimizar la generación de cepas resistentes a los mismos, siendo una de las responsabilidades esenciales a realizar por los equipos PROA.

Duración de tratamiento

Las guías de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) hacen una recomendación general de 7-10 días de duración de tratamiento antibiótico en pacientes con sepsis o *shock séptico*⁴¹. Especial consideración debe tenerse en caso de que el foco infeccioso no esté resuelto, en caso de etiología concretas o en situación de neutropenia. Por otra parte, infecciones como la pielonefritis o la peritonitis bacteriana espontánea pueden tratarse con menos días de antibiótico⁴². En el caso específico de las infecciones por BGN las condiciones no son muy diferentes. En la neumonía asociada a la ventilación mecánica se ha demostrado que un tratamiento de 8 días es igual de eficaz y seguro que el de 15 días; sin embargo, la etiología por BGN no fermentadores como *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. o *Stenotrophomonas* spp. podría acompañarse de un mayor número de recurrencias

Tabla 2 Duración recomendada de antibioterapia en el paciente crítico

	Días de tratamiento	Referencias
Neumonía comunitaria	5-7 días	60
Neumonías asociada a ventilación mecánica	7 días	43, 44
NAVM por BGN no fermentadores (<i>P. aeruginosa</i> , <i>A. baumannii</i> y <i>S. maltophilia</i>)	14 días	43, 44
Bacteremia por catéter	10-14 días	45, 46
Infección urinaria	5-7 días	42
Infección intraabdominal	8 días	61

BGN: bacilos gramnegativos; NAVM: neumonía asociado a ventilación mecánica.

con la pauta corta^{43,44}. La bacteriemia por BGN que cursa con estabilidad clínica en el séptimo día de tratamiento no se beneficia de una prolongación del mismo hasta el día 14 en términos de mortalidad, respuesta clínica o estancia hospitalaria^{45,46}. Del mismo modo, la infección intraabdominal con foco controlado quirúrgicamente puede tratarse con seguridad con una pauta de 8 días frente a la habitual de 15 días⁴⁷.

La información sobre la duración del tratamiento, y la extrapolación de los resultados previamente comentados, en las infecciones causadas por BGN-MDR es escasa. No obstante, la resistencia a los antibióticos no se acompaña necesariamente, y con frecuencia incluso es a la inversa, de más mecanismos de virulencia (toxinas, formación de biopelícula. . .) y la dificultad del tratamiento de estas infecciones se debía al escaso número de antibióticos eficaces y, sobre todo, a la calidad de los mismos. Fármacos como la colistina, la fosfomicina o incluso los aminoglucósidos adolecen de déficits en el control farmacocinético y de problemas de seguridad que limitan la dosificación y la indicación. Sin embargo, con el advenimiento de las nuevas moléculas, eficaces y seguras en el tratamiento de infecciones por BGN-MDR, podemos considerar el uso de las mismas pautas de duración⁴⁸. En la [tabla 2](#) mostramos algunas recomendaciones publicadas respecto a la duración de la antibioterapia en infecciones por BGN, si bien la individualización de la misma en base a la evolución clínica ha de formar parte de las funciones de los equipos PROA.

Diagnóstico microbiológico

El desarrollo e implementación de pruebas de identificación rápida e implementaciones de pruebas críticas (hemocultivos, muestras respiratorias o líquido cefalorraquídeo), está suponiendo un gran avance en el manejo precoz de las infecciones por BGN multirresistentes en el paciente crítico. Estas técnicas permiten una optimización precoz de la terapia antimicrobiana,

Tabla 3 Características principales de diversos sistemas de diagnóstico rápido de bacteriemias

	FilmArray® (Biomérieux)	Verigene® System (Luminex Nanosphere)	QuickFISH® (AdvanDX)	ePlex® BCID (Gen Mark DX)	Sepsis Flow Chip Assay (Master diagnostica)	Magicplex® Sepsis (SeeGene)
Tipo de análisis	PCR multiplex	PCR multiplex	PCR multiplex	PCR multiplex	PCR multiplex	Endpoint/PCR tiempo real
Muestra clínica	Hemocultivo (+)	Hemocultivo (+)	Hemocultivo (+)	Hemocultivo (+)	Hemocultivo (+)	Sangre
Patógenos detectados	24 patógenos: GN: 11 GP: 8 <i>Candida</i> : 5 Genes: mecA, vanA/B, KPC	2 paneles: 1) GN: 9 + Genes: CTX-M, IMP, KPC, NDM, OXA, VIM 2) GP: 13 + Genes: mecA, van A/B	10 patógenos: GN: 3 GP: 4 <i>Candida</i> : 3	3 paneles: 1) GN: 21+Génes: CTX-M, IMP, KPC, NDM, OXA, VIM; 2) GP: 20 + Genes: mecA/C, van A/B; 3) 16 Hongos	18 patógenos: GN: 10 GP: 7. <i>C. albicans</i> + 20 genes de resistencia	91 patógenos: GN: 12, GP: 73 + Genes: mecA, vanA/B 6 Hongos
Tiempo hasta resultado	1 h	2,5 h	0,5 h	1,5 h	3 h	6 h

GN: bacterias gramnegativas; GP: bacterias grampositivas.

reduciendo el tiempo hasta el inicio de un tratamiento adecuado, y presentando un impacto potencial sobre la morbilidad y la mortalidad⁴⁹. Son varios los procedimientos utilizados por estas técnicas: Desde los métodos de difusión por disco que analizan la sensibilidad directamente a partir de hemocultivos positivos, hasta pruebas moleculares más sensibles y rápidas, que permiten detectar crecimiento bacteriano a partir de muestras clínicas, brindando el resultado en pocas horas⁵⁰⁻⁵². De gran relevancia son el avance en el desarrollo de pruebas moleculares para detectar genes de resistencia⁵³. Así, el desarrollo de pruebas de detección rápida de carbapenemasas han permitido desarrollar con éxito programas de optimización precoz de tratamiento, con resultados prometedores⁵⁴. No obstante, este tipo de pruebas requiere el liderazgo de expertos dentro los equipos PROA, para garantizar su eficiencia dentro de un entorno de recursos limitados. La [tabla 3](#) resume las características principales de los principales sistemas de diagnóstico rápido de bacteriemias.

Inteligencia artificial y programas de optimización del uso de antimicrobianos

Durante los últimos años, la inteligencia artificial y las técnicas de Maching Learning han surgido como nuevas herramientas para predecir el riesgo de colonización e infección por bacterias multirresistentes, así como el desarrollo de resistencias asociadas al uso de antibióticos⁵⁵. Estas técnicas también han sido utilizadas para construir herramientas de soporte capaces de aprender reglas de clasificación para etiquetar prescripciones de antibióticos como inapropiadas y recomendar tanto ajustes de dosis como la interrupción y desescalada de antibióticos⁵⁶. El enorme potencial de estas herramientas hace imprescindible seguir explorando su utilidad en la práctica diaria en los próximos años.

Indicadores de los programas de optimización del uso de antimicrobianos para gramnegativos

Monitorizar el consumo de antibióticos en las unidades de pacientes críticos es un elemento nuclear de los programas PROA. Tradicionalmente, el indicador dosis diarias definidas (DDD), ponderado por el número de estancias, ha sido el indicador más ampliamente utilizado. El aspecto más discutible de la propuesta es que los indicadores se basan únicamente en dosis diaria definida (DDD). Los indicadores que usan DDD pueden sobreestimar la presión antibiótica en situaciones en las que se utilicen dosis mayores a las definidas, sin que esto suponga un mayor riesgo de selección o inducción de resistencias (o incluso pudiendo ayudar a evitarlas). Esto es crecientemente importante, puesto que en los últimos años la información proporcionada por estudios PK/PD ha puesto de manifiesto la necesidad de utilizar dosificaciones más elevadas para determinados microorganismos multirresistentes o en pacientes graves con aumento del aclaramiento renal⁵⁷. Por tanto, los cambios epidemiológicos o en las recomendaciones sobre dosificación pueden tener un impacto decisivo en los indicadores. Durante los últimos años, se han propuesto indicadores de consumo más específicos para medir el uso de antimicrobianos⁵⁸. En la [tabla 4](#) reflejamos alguno de ellos.

Es esencial complementar los indicadores de consumo con otros que sirvan para evaluar la calidad de las prescripciones, pese a las conocidas dificultades a la hora de evaluar la adecuación de las mismas⁵⁹⁻⁶¹. La evaluación de la calidad debe realizarse mediante análisis individualizados entre diferentes profesionales, ya que puede ayudar a identificar los objetivos de intervención y mejora. Los indicadores más utilizados han sido la adecuación del tratamiento empírico de acuerdo con las guías, y el tiempo hasta el inicio de la terapia antimicrobiana adecuada o el cambio de la terapia intravenosa a la oral.

Tabla 4 Indicadores propuestos en programas PROA en infecciones por gramnegativos multirresistentes

Indicador	Cálculo	Justificación
Indicadores de consumo		
<i>DDD/100 estancias</i>		
Totales	Suma DDD/100 estancias de pacientes	Indicador más utilizado en la literatura para evaluar el impacto PROA. Justificado por la relación entre el consumo de antibacterianos y la selección y diseminación de resistencias bacterianas
Carbapenémicos	Suma DDD/100E de carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem)	Agentes de amplio espectro. Su consumo puede indicar abuso de espectro de actividad. Alto impacto ecológico
Aminoglucósidos	Suma DDD/100E de aminoglucósidos (amikacina, gentamicina y tobramicina)	
Quinolonas	Suma DDD/100E de quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino)	
Tigeciclina	Suma DDD/100E de tigeciclina	
Colistina	Suma DDD/100E de colistina	
Nuevos antibióticos	Suma DDD/100E de ceftolozano-tazobactam y ceftazidima-avibactam	Agentes de reserva para infecciones documentadas por microorganismos resistentes al resto de betalactámicos. Impacto económico
<i>Ratio amoxicilina/clavulánico/piperacilina/tazobactam</i>	Numerador: DDD/100E de amoxicilina-clavulánico. Denominador: DDD/100E de piperacilina-tazobactam	Potenciar el uso de amoxicilina-clavulánico en infecciones donde no sea necesario recurrir a agente con actividad frente a <i>Pseudomonas</i>
<i>Ratio ertapenem/meropenem+imipenem</i>	Numerador: DDD/100E de ertapenem. Denominador: DDD/100E de meropenem e imipenem	Potenciar el uso de ertapenem en infecciones donde no sea necesario recurrir a agente con actividad frente a <i>Pseudomonas</i>
<i>Diversificación de betalactámicos anti-Pseudomona</i>	Índice de heterogeneidad de DDD/100E de carbapenémicos anti-seudomónicos, piperacilina-tazobactam y cefalosporinas anti-pseudomónicas y aztreonam	Cuanto más se diversifique el consumo de estos betalactámicos, menos presión antibiótica sobre cada grupo de ellos
Indicadores de optimización de tratamiento		
<i>Porcentaje de tratamiento empírico apropiado</i>	Número de pacientes con tratamiento adecuado a resultado de cultivo/Número total de pacientes con la infección	Evalúa la idoneidad del tratamiento empírico en la infección nosocomial, permitiendo su adecuación ante resultados negativos secundarios a cambios en la epidemiología local
Sepsis		
NAVM		
ITU		
BRC		
<i>Terapia antibiótica empírica según las pautas locales</i>	Número de pacientes con tratamiento empírico de acuerdo a guías locales/Número de paciente con infección	Evalúa la adecuación del tratamiento empírico a las guías de tratamiento locales
Indicadores microbiológicos		
<i>Porcentaje de infecciones nosocomiales causadas por cepas multirresistentes</i>	Número de cepas causantes de infecciones nosocomiales multirresistentes/Número total de infecciones nosocomiales	Evalúa el perfil de resistencias total y a antibióticos clave, para conocer la epidemiología local y optimizar las guías de tratamiento empírico
<i>Porcentaje de resistencia a antibióticos diana</i>	Número de cepas causantes de infecciones nosocomiales resistentes a antibióticos diana/Número total de infecciones nosocomiales	

BRC: bacteria relacionada con catéter; ITU: infección tracto urinario; NAVM: neumonía asociado a ventilación mecánica; PROA: programas de optimización del uso de antimicrobianos.

Respecto a los indicadores microbiológicos, cabe destacar la necesidad de que el servicio de microbiología participe en sesiones periódicas de resistencia en las unidades de pacientes críticos con el objetivo de dar a conocer la magnitud del problema, recodar la importancia de los programas PROA, y poner en común los resultados de los programas de prevención de la infección, el estado de posibles brotes epidémicos y los puntos de mejora.

Por último, en un contexto de recursos humanos y de tiempo limitados, es necesario dotar a los hospitales de sistemas electrónicos que permitan una mejor y más rápida medición de indicadores, incluyendo no solo DDD, sino también las dosis diarias prescritas y días de tratamiento, así como el tratamiento empírico utilizado en infecciones concretas, permitiendo una rápida y accesible evaluación de las actividades PROA, y un importante ahorro de tiempo en la identificación de prescripciones susceptibles de intervención.

Conclusiones

Las unidades de pacientes críticos se encuentran ante una situación de epidemia de BGN multirresistentes. La aparición de nuevos fármacos activos frente a estas cepas permite mantener la esperanza, si bien es esencial garantizar su uso apropiado en los pacientes de nuestras unidades para limitar la génesis de resistencias. A pesar del desarrollo de algunas pruebas fenotípicas rápidas para detectar cepas de GNB productoras de carbapenemasa, todavía se requieren diagnósticos genotípicos rápidos para delinear con precisión los mecanismos de resistencia.

Aplicar intervenciones efectivas dentro de los equipos PROA es de suma importancia, para lo cual se requiere un compromiso de liderazgo de los expertos en infecciones, la implementación de objetivos educativos, la colaboración entre los equipos que intervienen en la administración de antimicrobianos, la optimización de las dosis, el promover la desescalada de acuerdo con los datos microbiológicos y la situación del paciente, así como una continua monitorización de las resistencias de la unidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- MacVane SH. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: A focus on Gram-negative bacterial infections. *J Intensive Care Med.* 2017;32:25–37.
- Garnacho-Montero J, Álvarez-Lerma F, Ramírez P, Palomar M, Álvarez-Rocha L, Barcenilla F, et al. Combatting resistance in intensive care: The multimodal approach of the Spanish ICU «Zero Resistance» program. *Critical Care.* 2015;19:114.
- Teshome BF, Vouri SM, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Duration of exposure to antipseudomonal β -lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy.* 2019;39:261–70.
- Jang W, Hwang H, Jo HU, Cha YH, Kim B. Effect of discontinuation of an antimicrobial stewardship programme on the antibiotic usage pattern. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1860.e1–5.
- Lai CC, Shi ZY, Chen YH, Wang FD. Effects of various antimicrobial stewardship programs on antimicrobial usage and resistance among common gram-negative bacilli causing health care-associated infections: A multicenter comparison. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi.* 2016;49:74–82.
- Ruiz J, Ramirez P, Gordon M, Villarreal E, Frasquet J, Poveda-Andres JL, et al. Antimicrobial stewardship programme in critical care medicine: A prospective interventional study. *Med Intensiva (Engl Ed).* 2018;42:73–266.
- Le Terrier C, Vinetti M, Bonjean P, Richard R, Jarrige B, Pons B, et al. Impact of a restrictive antibiotic policy on the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in an endemic region: A before-and-after, propensity-matched cohort study in a Caribbean intensive care unit. *Crit Care.* 2021;25:261.
- Álvarez-Lerma F, Grau S, Echeverría-Esnal D, Martínez-Alonso M, Gracia-Arnillas MP, Horcajada JP, et al. A Before-and-After Study of the Effectiveness of an Antimicrobial Stewardship Program in Critical Care. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e01825–1917.
- Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: A systematic review. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:1223–30.
- Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of Carbapenem Restriction in 22 University Teaching Hospitals to Carbapenem Use and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1983–6.
- Bertollo LG, Lutkemeyer DS, Levin AS. Are antimicrobial stewardship programs effective strategies for preventing antibiotic resistance? A systematic review. *Am J Infect Control.* 2018;46:824–36.
- López-Viñau T, Peñalva G, García-Martínez L, Castón JJ, Muñoz-Rosa M, Cano Á, et al. Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Incidence of Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli: An Interrupted Time-Series Analysis. *Antibiotics (Basel).* 2021;10:586.
- Xu YL, Hu LM, Xie ZZ, Dong YW, Dong L. Impact of antimicrobial stewardship program on antimicrobial usage and detection rate of multidrug-resistant gram-negative bacteria [Article in Chinese]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi Chin J Pediatr.* 2019;57:553–8.
- Morris AM, Bai A, Burry L, Dresser LD, Ferguson ND, Lapinsky SE, et al. Long-Term Effects of Phased Implementation of Antimicrobial Stewardship in Academic ICUs: 2007–2015. *Crit Care Med.* 2019;47:159–66.
- Álvarez-Marín R, López-Cerero L, Guerrero-Sánchez F, Palop-Borras B, Rojo-Martín MD, Ruiz-Sancho A, et al. Do specific antimicrobial stewardship interventions have an impact on carbapenem resistance in Gram-negative bacilli? A multicentre quasi-experimental ecological study: Time-trend analysis and characterization of carbapenemases. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76:1928–36.
- Le Terrier C, Vinetti M, Bonjean P, Richard R, Jarrige B, Pons B, et al. Impact of a restrictive antibiotic policy on the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in an endemic region: A before-and-after, propensity-matched cohort study in a Caribbean intensive care unit. *Crit Care.* 2021;25:261.
- Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B, Metzger R, Flohr TR, Politano AD, et al. Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:774–80.
- Kochar S, Sheard T, Sharma R, Hui A, Tolentino E, Allen G, et al. Success of an infection control program to reduce the spread

- of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:447–52.
19. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37:840–51.
 20. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients-guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics. *Crit Care*. 2019;23:104.
 21. Parker SL, Sime FB, Roberts JA. Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:497–504.
 22. Camargo MS, Mistro S, Oliveira MG, Passos LCS. Association between increased mortality rate and antibiotic dose adjustment in intensive care unit patients with renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:119–26.
 23. Udy AA, Roberts JA, Lipman J. How should we dose antibiotics for pneumonia in the ICU? *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26:189–95.
 24. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, Dulhunty JM, Cotta MO, Myburgh J, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:681–91.
 25. Chen P, Chen F, Lei J, Zhou B. Clinical outcomes of continuous vs intermittent meropenem infusion for the treatment of sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med*. 2020;29:993–1000.
 26. Abdul-Aziz MH, Alffenaar J.W.C., Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: A Position Paper. *Intensive Care Med*. 2020;46:1127–53.
 27. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E, Synnestvedt M, Fishman NO. Risk factors and clinical impact of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:1180–5.
 28. Kim JW, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, Lim CM, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: A randomized clinical trial. *Crit Care Lond Engl*. 2012;16:R28.
 29. Joung MK, Lee J, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, Ha YE, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15:R79.
 30. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH, Zahar JR, Paiva JA, Timsit JF, et al. Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: A position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIIP). *Intensive Care Med*. 2020;46:245–65.
 31. Venturini C, Bowring B, Fajardo-Lubian A, Devine C, Iredell J. Effects of Antibiotic Treatment with Piperacillin/Tazobactam versus Ceftriaxone on the Composition of the Murine Gut Microbiota. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65: e01504–20.
 32. Gamage HKAH, Venturini C, Tetu SG, Kabir M, Nayyar V, Ginn AN, et al. Third generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam have distinct impacts on the microbiota of critically ill patients. *Sci Rep*. 2021;11:7252.
 33. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25:450–70.
 34. Onorato L, di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54:735–40.
 35. Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD003344.
 36. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD003038.
 37. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludwig K, Putensen C, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial. *JAMA*. 2012;307:2390–9.
 38. Jean S-S, Gould IM, Lee WS, Hsueh PR. International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. *Drugs*. 2019;79:705–14.
 39. Zhang P, Shi Q, Hu H, Hong B, Wu X, Du X, et al. Emergence of ceftazidime/avibactam resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in China. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:124.e1–4.
 40. Ortiz de la Rosa J-M, Nordmann P, Poirel L. ESBLs and resistance to ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam combinations in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74:1934–9.
 41. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47:1181–247.
 42. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection- 7 days or less versus longer treatment: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:2183–91.
 43. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al., PneumA Trial Group. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2588–98.
 44. Bouglé A, Tuffet S, Federici L, Leone M, Monsel A, Dessalle T, et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia in adults: A randomized, controlled, open-label trial. *Intensive Care Med*. 2022;48:841–9.
 45. Yahav D, Franceschini E, Koppel F, Turjeman A, Babich T, Bitterman R, et al., Bacteremia Duration Study Group. Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: A noninferiority randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69:1091–8.
 46. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL, Bouza E, Capdevila JA, de Cueto M, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2018;42:5–36.
 47. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2018;44:300–10.
 48. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021;72:e169–83.

49. Trzebucki AM, Westblade LF, Loo A, Mazur S, Jenkins SG, Calfee DP, et al. Real-world implementation and impact of a rapid carbapenemase detection test in an area endemic for carbapenem-resistant Enterobacterales. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;43:1–4.
50. Silva-Dias A, Pérez-Viso B, Martins-Oliveira I, Gomes R, Rodrigues AG, Cantón R, et al. Evaluation of FASTinov Ultrarapid Flow Cytometry Antimicrobial Susceptibility Testing Directly from Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol.* 2021 20;59:e0054421.
51. Peiffer-Smadja N, Bouadma L, Mathy V, Allouche K, Patrier J, Reboul M, et al. Performance and impact of a multiplex PCR in ICU patients with ventilator-associated pneumonia or ventilated hospital-acquired pneumonia. *Crit Care.* 2020 19;24:366.
52. Costa-de-Oliveira S, Teixeira-Santos R, Silva AP, Pinho E, Mergulho P, Silva-Dias A, et al. Potential impact of flow cytometry antimicrobial susceptibility testing on the clinical management of Gram-negative bacteremia using the FASTinov. *Front Microbiol.* 2017;8:2455.
53. Marschal M, Bachmaier J, Autenrieth I, Oberhettinger P, Willmann M, Peter S. Evaluation of the Accelerate Pheno system for fast identification and antimicrobial susceptibility testing from positive blood cultures in bloodstream infections caused by Gram-negative pathogens. *J Clin Microbiol.* 2017;55:2116–26.
54. van Belkum A, Dunne WM. Next-generation antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2013;51:2018–24.
55. Giacobbe DR, Mora S, Giacomini M, Bassetti M. Machine Learning and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: An Interesting Combination for Current and Future Research. *Antibiotics (Basel).* 2020;9:54.
56. Beaudoin M, Kabanza F, Nault V, Valiquette L. Evaluation of a machine learning capability for a clinical decision support system to enhance antimicrobial stewardship programs. *Artif Intell Med.* 2016;68:29–36.
57. Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, Daley MJ. Implications of Augmented Renal Clearance on Drug Dosing in Critically Ill Patients: A Focus on Antibiotics. *Pharmacotherapy.* 2015;35:1063–75.
58. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, PañoPardo JR, Periañez-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp.* 2019;43:94–100.
59. DePestel DD, Eiland EH, Lusardi K, Destache CJ, Mercier R-C, McDanel PM, et al. Assessing Appropriateness of Antimicrobial Therapy: In the Eye of the Interpreter. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl_3:S154–61.
60. Uranga A, Espana P, Bilbao A, Quintana JM, Arriaga I, Intxausti M, et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: A multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1257–65.
61. Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: The DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2018;44:300–10.