



**Universidad**  
**Zaragoza**

## **Trabajo Fin de Máster**

MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA.  
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA-FACULTAD DE MEDICINA

### **ADECUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIÓTICOS ANTIPSEUDOMÓNICOS TRAS LOS CAMBIOS EN LOS CRITERIOS EUCAST 2019**

Adaptation of antipseudomonal antibiotic prescription following the changes of  
2019 EUCAST criteria

Autor principal:

**ELENA HERRANZ BAYO**

Director/es:

**JOSÉ ANTONIO AÍNSA CLAVER**

**RAFAEL HUARTE LACUNZA**

**Curso académico 2021-2022**

## INDICE

1. ABREVIATURAS.....	3
2. RESUMEN .....	5
3. ABSTRACT.....	6
4. INTRODUCCIÓN .....	7
4.1 MECANISMOS DE RESISTENCIAS DE <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> .....	7
4.2 CLASIFICACIÓN EUCAST .....	11
4.3. ANTIBIÓTICOS ACTIVOS CONTRA <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> .....	12
5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	15
6. OBJETIVOS .....	16
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
8. RESULTADOS .....	19
9. DISCUSIÓN.....	25
10. CONCLUSIONES.....	28
11. BIBLIOGRAFÍA.....	30
12. ANEXOS .....	32

## 1. ABREVIATURAS

- AB: antibióticos
- ABC: área bajo la curva
- C/A: ceftazidima/avibactam
- CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
- CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute
- Cmáx: concentración plasmática máxima
- CMI: concentración mínima inhibitoria
- EARS-Net: European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
- ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control
- ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en el Servicio de Medicina Intensiva
- EUCAST: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
- HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet
- FR: función renal
- I: Intermedio
- I/C: imipenem/cilastatina
- IC: intervalo de confianza
- MBL: metalo-betalactamasas
- MDR: multiresistente
- NARG: no ajustado a las recomendaciones de la guía local
- NAV: neumonía asociada a ventilación mecánica
- OR: Odds ratio
- PA: *Pseudomonas aeruginosa*
- PC: perfusión continua
- PDX: pnresistente
- PE: perfusión extendida
- PK/PD: farmacocinética/farmacodinámica
- PROA: Programas de optimización del uso de antimicrobianos
- P/T: piperacilina/tazobactam
- R: resistente
- S: sensible

- SARS-CoV-2 : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- SEI: sensible con exposición incrementada
- TEI: terapia empírica inadecuada
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- VMI: ventilación mecánica invasiva
- XDR: Extremadamente resistente

## 2. RESUMEN

**Introducción:** En 2019 el Comité Europeo para el estudio de la sensibilidad antibiótica (EUCAST por sus siglas en inglés), modificó las categorías de los test de sensibilidad antibiótica “S” e “I”. Ahora “S” hace referencia a “sensible con régimen estándar de dosificación” y la categoría “I” a “sensible con exposición incrementada” (“SEI”). A raíz de este cambio el equipo que forma parte del programa de Optimización del uso de antibióticos (PROA) del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) elaboró una tabla resumen de las dosificaciones adecuadas de antibióticos antipseudomónicos.

**Objetivos:** Se plantea un estudio para determinar si para el manejo de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* se han seguido las últimas recomendaciones de dosificación del equipo PROA del hospital. Otro de los objetivos ha sido determinar si el nuevo modo de informar los antibióticos “SEI” condiciona su uso, así como analizar si existe asociación entre recibir una terapia empírica inadecuada (TEI) y la mortalidad durante el ingreso o a los 30 días del alta.

**Material y Métodos:** Estudio observacional y retrospectivo de los pacientes con infección por PA y que hayan recibido tratamiento antibiótico antipseudomónico desde enero del 2021 hasta octubre del 2021 en el HUMS.

**Resultados:** Los % de antibióticos que no seguían las recomendaciones de la guía fueron un 57,6% en planta y un 40,4% en UCI ( $p=0,02$ ). Tanto en planta como en UCI el grupo con más prescripción no ajustada a las recomendaciones de la guía fueron los aminoglucósidos (92,9% y 64,9% respectivamente) seguido de los carbapenems (89,1% y 53,7% respectivamente).

En UCI hasta el 37,1% de tratamientos dirigidos en los que se prescribió un  $\beta$ -lactámico (incluyendo los carbapenems), utilizaron meropenem cuando en el informe de sensibilidad aparecían otras opciones como “SEI” a cefepime, ceftazidima y P/T.

En planta, para el grupo de TEI, la tasa de mortalidad durante el ingreso o a los 30 días fue de 22,4% frente a 7,3% en los que recibieron los tratamientos de forma adecuada (OR: 3,64; IC 95% 1,01-13,13). En UCI también hubo mayores tasas de mortalidad en el grupo de TEI (50,0% vs 39,6%) pero sin diferencias estadísticamente significativas (OR:1,53; IC 95% 0,67-3,49).

**Conclusiones:** Los resultados muestran la necesidad de implementar medidas para garantizar una mejor difusión y conocimiento de los conceptos claves en el manejo de los antibióticos con el objetivo de garantizar exposiciones incrementadas y poder ofrecer una mejor cobertura de la infección, así como evitar la amplificación de cepas resistentes.

**Palabras clave:** *Pseudomonas aeruginosa*, antibióticos antipseudomónicos, sensible con exposición incrementada, resistencias

### 3. ABSTRACT

**Introduction:** In 2019 EUCAST (European Committee for the Study of Antibiotic Susceptibility), changed the categories of the antibiotic sensitivity tests "S" and "I". Now "S" refers to "sensitive with standard dosing regimen" and "I" to "sensitive with increased exposure" ("SEI"). Following this change, the team being part of the Optimisation of Antibiotic Use (PROA) programme at Miguel Servet University Hospital (HUMS) developed a summary table for the appropriate dosages of antipseudomonal antibiotics to guide prescribers when choosing the correct treatment.

**Objectives:** The aim of this study is to determine whether the latest dosing recommendations of the hospital's PROA team have been followed for the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections. Another objective is to determine whether the new way of reporting antibiotics "SEI" conditions their use and to analyse whether there is an association between receiving inadequate empirical therapy (TEI) and mortality either during admission or 30 days after discharge.

**Material and Methods:** Observational and retrospective study of patients with AP infection who received antipseudomonal antibiotic treatment from January 2021 to October 2021 in HUMS.

**Results:** The % of antibiotics not following the guideline recommendations were 57.6% in the ward and 40.4% in the ICU (p=0.02). In both ward and ICU, aminoglycosides (92.9% and 64.9%, respectively) followed by carbapenems (89.1% and 53.7%, respectively) were the most prescribed groups not following the recommendation guideline.

In ICU, up to 37.1% of targeted therapies in which a  $\beta$ -lactam (including carbapenems) was prescribed, used meropenem when other options such as "SEI" to cefepime, ceftazidime and P/T were listed in the sensitivity report.

On the ward, for the TEI group, the mortality rate during admission or at 30 days was 22.4% versus 7.3% in those who received the appropriate treatments (OR 3.64, 95% CI 1.01-13.13). In ICU there were also higher mortality rates in the ETT group (50.0% vs 39.6%) but no statistically significant differences (OR:1.53; 95% CI 0.67-3.49).

**Conclusions:** The results show the need to implement measures to ensure better dissemination and knowledge of key concepts in antibiotic stewardship. This is critical to be able to provide better infection coverage and avoid amplification of resistant strains.

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*, antipseudomonal antibiotics, sensitive with increased exposure, resistance.

## 4. INTRODUCCIÓN

*Pseudomonas aeruginosa* (PA) es un bacilo Gram negativo. Se trata de un patógeno ubicuo, oportunista, y con capacidad para colonizar una gran variedad de nichos ecológicos, pudiendo persistir tanto en el agua como en el suelo de forma eficaz (1).

PA no forma parte de la microbiota habitual en personas sanas, pero debido a cambios en la composición de esa microbiota, bien por tratamientos antibióticos previos y/o por la presencia de enfermedades severas, se ha visto que la colonización ocurre dentro de los primeros 3 a 5 días de exposición a un ambiente con alta presión de exposición ambiental como ocurre en el medio hospitalario y sobre todo en unidades de cuidados intensivos (UCI). *P.aeruginosa* se asocia con infecciones de elevada morbi-mortalidad, y representa una de las principales causas de infecciones nosocomiales agudas de carácter grave. Según el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en el Servicio de Medicina Intensiva (ENVIN) de 2021 *P.aeruginosa* fue el microorganismo más frecuentemente aislado como causa de infecciones nosocomiales en UCI (2). Además, se sitúa también como el microorganismo más común en las neumonías relacionadas con la ventilación mecánica (NAV) (2). La mortalidad de las bacteriemias por PA oscila entre el 20% y el 39% según distintos artículos, y en el caso de las neumonías asociadas a ventilación puede alcanzar hasta el 44% (3).

### 4.1 MECANISMOS DE RESISTENCIAS DE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

*Pseudomonas aeruginosa* es resistente, tanto de manera natural como adquirida, a un gran número de antibióticos (AB), como cefalosporinas de primera y segunda generación, tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. Esto se debe a las características de su membrana celular que tiene propiedades excepcionales de impermeabilidad. Sin embargo, el principal problema que nos encontramos a la hora de manejar una infección por *P.aeruginosa* es su gran capacidad para tornarse resistente en el curso del tratamiento antibiótico. Los mismos AB son capaces de inducir los mecanismos de resistencia que un aislamiento tiene latentes.

En los últimos años, y ante la diversidad de definiciones de bacterias multiresistentes, a través de la iniciativa conjunta del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC por sus siglas en inglés) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) se creó una terminología internacional estandarizada para describir los perfiles de resistencia adquirida en *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* (distintas de *Salmonella* y *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter spp.* Basándose en las pruebas de susceptibilidad y puntos de corte para los antimicrobianos del Clinical

Laboratory Standards Institute (CLSI), y del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST por sus siglas en inglés), se crearon categorías antimicrobianas epidemiológicamente significativas para cada bacteria. De esta forma se definieron los siguientes conceptos (4):

- Multiresistente (MDR): no susceptibilidad adquirida a al menos un agente en tres o más categorías de antimicrobianos.
- Extremadamente resistente (XDR): no susceptibilidad a al menos un agente en todas las categorías de antimicrobianos excepto dos o menos (es decir, los aislados bacterianos siguen siendo sensibles a solo una o dos categorías de antimicrobianos).
- Panresistencia (PDR): no susceptibilidad a todos los agentes en todas las categorías de antimicrobianos.

En 2018, otros autores, entendiéndolo que a pesar de que esa escala denota una escalada en la resistencia, no se ha demostrado consistentemente diferencias en los resultados clínicos en pacientes, se propuso el nuevo concepto. PA “difícil de tratar” que es aquella PA no susceptible a todos los siguientes antibióticos: piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacino, y levofloxacino (5).

Consideran esos agentes ( $\beta$ -lactámicos y quinolonas), como primera línea de tratamiento y la no susceptibilidad a todos ellos requiere la necesidad de uso de otros agentes menos efectivos y más tóxicos que habitualmente quedan en reserva. Ponían como ejemplo, aminoglucósidos y colistina que son nefrotóxicos y tienen una pobre penetración en infecciones abdominales, pulmonares, etc. Según el último informe publicado por la Red europea de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos (EARS-Net por sus siglas en inglés) en el año 2020, casi un tercio (30,1%) de las cepas aisladas de *P.aeruginosa* de las que tiene información la EARS-Net eran resistentes al menos a un antibiótico antipseudomónico; además, se observó resistencia a dos o más grupos de antimicrobianos en el 17,3% de todos los aislamientos (6).

Desglosando el perfil de resistencias, para el año 2020 EARS-Net informó de las mayores resistencias para el grupo de las fluoroquinolonas (19,6%), seguido de piperacilina-tazobactam (P/T) (18,8%) y carbapenems (17,8%). Sin embargo para España este orden difiere, tras las fluoroquinolonas (18,1%) se sitúan los carbapenems (16,6%) (6).



No obstante, en nuestro medio, y según los datos de sensibilidad proporcionados por el Servicio de Microbiología, se ha observado cierta mejoría en la sensibilidad de los aislados de PA en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS). En la tabla 1, se observan esos datos de sensibilidad en nuestro centro, en los años 2019, 2020 y 2021 (expresado como porcentaje de aislados sensibles para cada antibiótico) para el global de los aislamientos; en la tabla 2 se especifica las sensibilidades para los aislados resistentes (MDR y XDR).

**Tabla 1.** % de sensibilidad del global de aislados PA en el HUMS, años 2019, 2020 y 2021

	2019	2020	2021
Amikacina	89%	93%	96%
Aztreonam	88%	87%	90%
Cefepime	84%	86%	87%
Ceftacidima	86%	87%	87%
Ceftacidima-avibactam	97%	98%	98%
Ceftolozano-tazobactam	96%	98%	98%
Ciprofloxacino	73%	79%	80%
Colistina	98%	99%	99%
Imipenem	81%	84%	85%
Levofloxacino	69%	74%	76%
Meropenem	84%	84%	88%
Pipe-tazobactam	85%	87%	87%
Tobramicina	90%	92%	92%

**Tabla 2.** % de sensibilidad de los aislados PA resistentes(MDR Y XDR) en el HUMS, años 2019,2020 y 2021

	2019		2020		2021	
	MDR	XDR	MDR	XDR	MDR	XDR
Amikacina	79%	57%	83%	68%	87%	73%
Aztreonam	49%	45%	39%	31%	45%	39%
Cefepime	48%	1%	40%	5%	35%	5%
Ceftacidima	52%	6%	48%	6%	46%	5%
Ceftacidima-avibactam	94%	78%	96%	85%	96%	73%
Ceftolozano-tazobactam	96%	72%	93%	87%	98%	75%
Ciprofloxacino	49%	10%	51%	14%	52%	21%
Colistina	98%	97%	100%	96%	100%	97%
Imipenem	51%	8%	55%	19%	63%	8%
Levofloxacino	37%	2%	36%	4%	37%	7%
Meropenem	58%	11%	42%	12%	65%	8%
Pipe-tazobactam	42%	6%	48%	2%	39%	5%
Tobramicina	79%	32%	81%	47%	73%	48%

Entre la gran variedad de mecanismos de resistencia que se han descrito para *P.aeruginosa*, se van a clasificar en función de si son mecanismos de resistencia intrínseca o si son adquiridos, generalmente mediante mutaciones.

Los principales mecanismos de resistencia en *P. aeruginosa* son (3,7,8):

1) Alteraciones o pérdida de las porinas(canales que se encuentran en la membrana externa de la bacteria y mediante los cuales antibióticos hidrófilos , como  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas y algunas fluoroquinolonas, penetran en el interior del microorganismo).

2) Sobreexpresión de bombas de expulsión activa: son complejos de múltiples proteínas capaces de expulsar diferentes materiales tóxicos y antimicrobianos. Existe una gran diversidad de bombas lo que se traduce en resistencias a diferentes familias de antibióticos.

3) Hiperproducción de la betalactamasa cromosómica AmpC: las aminopenicilinas y la mayoría de las cefalosporinas inducen la producción de esta  $\beta$ -lactamasa y cuando aumenta sus niveles, hidroliza a esos antibióticos.

4) Producción de otras enzimas $\beta$ -lactamasas y carbapenemasas. Se han descrito carbapenemasas de clase A, de clase B o metalo-betalactamasas (MBL), y de clase D, oxacilinasas. Aunque la prevalencia de cepas productoras de MBL está aumentando a nivel

mundial, los mecanismos intrínsecos de resistencia a carbapenémicos como la presencia de alteraciones en OprD son los mecanismos más frecuentes.

En los últimos años se ha producido una alarmante diseminación intrahospitalaria causante de situaciones epidémicas/endémicas de cepas MDR/XDR; además, han aparecido a nivel mundial unas cepas MDR/XDR conocidas como *clones de alto riesgo* (ST111, ST175 y ST235) que se encuentran ampliamente distribuidas.

A nivel nacional un estudio multicéntrico (2015) demostró que el clon ST175 fue el más prevalente de nuestro país, siendo el responsable del 68% de casos de *P.aeruginosa* XDR (9). El Clon ST175 es resistente a todos los antipseudomónicos disponibles actualmente en nuestro medio excepto a ceftazidima/avibactam (C/A), ceftolozano/tazobactam (C/T), amikacina y colistina; se recomienda tratarlos con ceftazidima/avibactam o ceftolozano/tazobactam y en los casos de alto inóculo o de infecciones graves combinarlos con colistina (10).

## 4.2 CLASIFICACIÓN EUCAST

Hasta el 2019 EUCAST clasificaba las infecciones de *P.aeruginosa* según los test de sensibilidad antibiótica basados en la concentración mínima inhibitoria (CMI) en 3 categorías clínicas: sensible(S), Intermedio(I) y resistente(R). La categoría “Intermedio” incluía aquellas CMI en las cuales la actividad del antimicrobiano, según la evidencia disponible, era incierta (11).

El concepto de “intermedio” implicaba varios significados, que la infección podía tratarse adecuadamente en aquellas localizaciones donde el antibiótico se iba a concentrar fisiológicamente, o cuando se podía utilizar una dosis alta del antimicrobiano; pero también estaba ligado a factores metodológicos y técnicos no controlados que podían afectar al cálculo de la CMI y que por conveniencia definían una zona tampón, para evitar que pudieran causar una discrepancia en las interpretaciones (12).

Por ello partir del año 2019, EUCAST realizó una modificación importante de la categoría “I” de forma que la única diferencia entre “Sensible” e “Intermedio” es la cantidad de dosis que es necesaria para conseguir una respuesta clínica adecuada. Por lo tanto el término “Intermedio” hace referencia a aislamientos sensibles al antibiótico siempre que aumentemos la exposición del mismo, y por ello ha pasado a denominarse “*Increased exposure*” (exposición incrementada). Esta exposición incrementada puede conseguirse de diversas formas, ya sea modificando el modo de administración, la dosis, los intervalos posológicos o el tiempo de perfusión (11,13).

### 4.3. ANTIBIÓTICOS ACTIVOS CONTRA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Como ya se ha comentado, existen distintas familias que incluyen antibióticos con efecto antipseudomónico (14,3):

- **β-lactámicos:** ceftazidima, cefepima, ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, imipenem, meropenem, aztreonam y piperacilina/tazobactam (P/T). Dentro de este grupo se ha conseguido un beneficio significativo con la aparición de las nuevas cefalosporinas, según la guía Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2021 de Mensa J. et al (14), ceftolozano/tazobactam es activo frente el 95% de los aislados y ceftazidima/avibactam presenta actividad frente al 80% de las cepas resistentes, mientras que para el resto de β-lactámicos las tasas de resistencia en los hospitales suelen ser  $\geq 15\%$ .

La relación de algunos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD por sus siglas en inglés) como el tiempo en que la concentración del fármaco está por encima de la concentración mínima inhibitoria ( $t > CMI$ ), la concentración máxima alcanzada ( $C_{m\acute{a}x}$ ), el área bajo la curva (AUC) y la propia CMI son determinantes en la toma de decisiones para seleccionar el fármaco y su posología. De acuerdo a estos parámetros, los antibióticos se clasifican en dependientes de tiempo y dependientes de concentración.

Los **β-lactámicos** son un grupo de AB tiempo-dependientes, lo que significa que el mejor parámetro PK/PD es el tiempo en el que se mantiene cierta concentración del fármaco por encima de la CMI del microorganismo. Para optimizar ese parámetro PK/PD, la mejor opción es administrarlos de forma que se prolongue el tiempo de administración (en perfusión continua o extendida (PC o PE)) tras una dosis inicial de carga en 30 minutos. El modo de administración dependerá de la estabilidad en solución de cada uno de los distintos antibióticos.

En estos últimos meses se han incorporado al arsenal terapéutico, otros antibióticos β-lactámicos con acción antipseudomónica como cefiderocol, meropenem-vaborbactam e imipenem-cilastatina-relebactam, pero aún no están disponibles en nuestro medio.

- **Aminoglucósidos:** principalmente tobramicina y amikacina. Su efecto bactericida es concentración-dependiente (con el mejor parámetro PK/PD que predice su eficacia establecido en una relación  $C_{max}/CMI \geq 10$  en las primeras 48-72h del tratamiento). Se ha observado beneficio *in vitro* al combinar un aminoglucósido con un β-lactámico, mediante el aumento de la permeabilidad de la membrana externa o la supresión de la

expresión de  $\beta$ -lactamasas, facilitando así la actividad de las cefalosporinas; además, se ha observado sinergia frente a las cepas productoras de AmpC resistente a cefepima.

- **Fluoroquinolonas:** ciprofloxacino y levofloxacino. Al igual que los aminoglucósidos su efecto bactericida es concentración-dependiente (se requiere un nivel de  $C_{max}/C_{MI}>8$ ) pero en este caso su efecto es más lento y requiere exposiciones más prolongadas. Las resistencias a este grupo de AB son las más elevadas, no obstante se han observado beneficios a la hora de asociar levofloxacino con imipenem o meropenem, incluso cuando la cepa era resistente a levofloxacino.
- **Colistina:** Se trata de un antibiótico concentración-dependiente pero con un margen terapéutico muy estrecho y un elevado riesgo de toxicidad renal al aumentar la concentración. A pesar de que mantiene la sensibilidad en casi el 100% de las cepas, no se recomienda su uso monoterapia, pero se ha visto que ejerce efecto sinérgico al combinarse con otros antipseudomónicos, y se suele recomendar asociada a un  $\beta$ -lactámico (cefazidima o meropenem), o una fluoroquinolona (ciprofloxacino o levofloxacino).
- **Fosfomicina:** Presenta una actividad bacteriostática tiempo-dependiente. Al igual que colistina tampoco se recomienda en monoterapia, porque su principal limitación para el uso en el tratamiento de infecciones sistémicas por *P.aeruginosa* es la aparición de resistencia durante la terapia, relacionada con la alta frecuencia de mutaciones observada en diferentes estudios «in-vitro», aunque se ha demostrado que esta limitación puede ser evitada utilizando fosfomicina en combinación con otras moléculas, consiguiendo, por otra parte, una actividad antibacteriana sinérgica (se observa sinergia y una disminución de la aparición de resistencias al asociarse con tobramicina, amikacina, ciprofloxacino y diferentes  $\beta$ -lactámicos).

En general, el tratamiento antibiótico va a estar orientado en función de la localización y la gravedad de la infección así como el riesgo de infección por cepas MDR o XDR pero, tras los cambios en la información microbiológica propuesta por EUCAST, es importante tener en cuenta que con esos cambios, para los siguientes antibióticos: piperacilina-tazobactam, cefepime, ceftacidima, imipenem, aztreonam, ciprofloxacino y levofloxacino, cuando van dirigidos contra infecciones PA, en el informe de sensibilidad ha desaparecido la categoría de “Sensible” y solo se informarán como “Sensible EI (exposición incrementada)” o “Resistente”.

Antes estos cambios, y dada la problemática que representan las infecciones por *P.aeruginosa* en nuestro hospital por su elevada incidencia y elevadas tasas de resistencia, desde el equipo que forma parte del programa de Optimización del uso de antibióticos (PROA) se

consideró necesario elaborar un documento (llamado “Dosificación adecuada de antipseudomónicos en infecciones agudas”) que recopilase en una tabla resumen las dosificaciones adecuadas de antibióticos antipseudomónicos para facilitar a los prescriptores la correcta elección del tratamiento, y se constituyó un grupo multidisciplinar para su elaboración y difusión. El documento incluía también recomendaciones de ajuste en caso de insuficiencia renal, adaptados a esas necesidades de exposición incrementada. Se elaboró por consenso tras consultar las principales guías utilizadas en nuestro entorno (EUCAST, Guía Sandford 2019, Guía Mensa 2019, UptoDate, Dynamed plus, PRIOAM).

Con la definición modificada de la categoría “Intermedio” la única diferencia entre “Sensible” e “Intermedio” es la cantidad de fármaco que es necesario en el lugar de la infección para alcanzar una respuesta clínica adecuada. En relación a *Pseudomonas aeruginosa*, los puntos de corte para la mayoría de antibióticos antipseudomónicos (excepto meropenem y colistina) están basados en DOSIS ALTAS, por lo que para conseguir el éxito terapéutico se deben pautar a dosis altas y optimizando los parámetros PK/PD.

## 5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Transcurridos unos meses desde la publicación del documento mencionado, se generan ciertas dudas sobre la adecuación del manejo de los antipseudomónicos de acuerdo a esas nuevas recomendaciones, y también la necesidad de evaluar si esos nuevos criterios de EUCAST donde antibióticos que antes aparecían como sensibles aparecen ahora como SEI, pudieran haber condicionado el cambio y la elección de otros que figuren directamente como sensibles.

Por ello, se planteó este estudio retrospectivo que incluyese a todos los pacientes con aislamientos de PA en nuestro hospital y que hubiesen recibido al menos un antipseudomónico en el período de estudio.

## 6. OBJETIVOS

El **objetivo principal** del estudio es determinar si para el manejo de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, se han seguido las últimas recomendaciones de dosificación del equipo PROA del hospital Universitario Miguel Servet.

Entre los **objetivos secundarios**:

- Detallar cuales han sido los principales motivos por los que la prescripción de antibióticos antipseudomónicos no se ha ajustado a las recomendaciones de la guía local.
- Determinar si el nuevo modo de informar los antibióticos “SEI” condiciona el uso de estos antibióticos.
- Analizar si existe asociación entre recibir una terapia empírica inadecuada y la mortalidad durante el ingreso o a los 30 días del alta.



## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo de los pacientes con infección por PA y que hayan recibido tratamiento antibiótico antipseudomónico desde enero del 2021 hasta octubre del 2021 en el hospital Universitario Miguel Servet.

- Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con cultivo microbiológico positivo para PA y que hayan recibido tratamiento antibiótico antipseudomónico durante su ingreso.
- Criterios de exclusión: no se incluyeron en el estudio aquellos pacientes sin ingreso o en los que no había datos sobre el antibiótico recibido.

### **-VARIABLES A RECOGER**

-Variables demográficas y relativas a su ingreso: género, edad, servicio médico, *índice de comorbilidad de Charlson* (15), inmunosupresión, puntuación en la Escala Apache (en los pacientes de UCI), días de ingreso y necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI).

Los pacientes se clasificaron según donde recibieron el tratamiento antipseudomónico (planta o UCI).

-Variables relacionadas con el proceso infeccioso: tipo de infección, foco de la infección, muestra y microorganismo aislado, presencia de sepsis/shock séptico, bacteriemia, y presencia de infección por síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-Cov-2 por sus siglas en inglés) durante el ingreso.

-Variables relacionadas con antibiótico antipseudomónico recibido: tipo de tratamiento (empírico o dirigido), en monoterapia o combinado (uso junto a otro antibiótico antipseudomónico durante más de 48h), pauta de prescripción (dosis, secuencia horaria y forma de administración (en relación a perfusión extendida o continua)), si estaban ajustados a función renal y duración del tratamiento. Los antibióticos analizados se clasificaron por grupo terapéutico: aminoglucósidos (amikacina, gentamicina y tobramicina),  $\beta$ -lactámicos no carbapenémicos (NC) (aztreonam, cefepime, ceftazidima, ceftazidima/avibactam y piperacilina/tazobactam), carbapenems (meropenem e imipenem-cilastina (I/C)), quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) y polimixinas (colistina).

-Variables sobre resultados de efectividad: Para evaluar los resultados en salud del tratamiento se recogió la curación microbiológica (2 muestras repetidas con cultivo negativo), la curación clínica (ausencia de signos/síntomas tras finalizar el tratamiento) y la recurrencia de

la infección en un periodo de 3 meses tras el alta. Se recogió la mortalidad durante el ingreso y a los 30 días del alta.

Además, se comparó la asociación entre recibir una terapia empírica inadecuada (TEI) y la mortalidad durante el ingreso o a los 30 días del alta; para ello se definió TEI a la administración de un antibiótico al que PA era resistente o al que siendo informado como "SEI" se administraba de forma que no se garantizase la exposición incrementada que se requiere según los nuevos criterios EUCAST.

#### **-FUENTES DE DATOS**

Los pacientes con infección por PA y la sensibilidad de dichos aislados fueron aportados por el Servicio de Microbiología. La sensibilidad microbiológica de los aislados se basó en los criterios en vigor de ECUAST, identificándose a los aislados como MDR cuando presentaban resistencia a 3 o más clases de antibióticos y XDR cuando la resistencia era a todas menos 1 o 2 clases de antibióticos según la clasificación de Magiorakos(4).

Los pacientes que recibieron tratamiento antipseudomónico y la información pertinente sobre él se obtuvo del programa de gestión farmacoterapéutica del Servicio de Farmacia (Farmatools®) y para el resto de las variables se accedió a la historia clínica electrónica.

Las recomendaciones de dosificación antipseudomónica utilizadas fueron las elaboradas por el equipo PROA del hospital, detalladas en el *Anexo 1*.

Se utilizó el programa de Microsoft Excel® para la recogida de datos.

#### **-ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para realizar el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Statistics22®.

Se realizó una estadística descriptiva tanto de variables cualitativas (dando el resultado en porcentajes) como de las variables cuantitativas (representadas por medidas de tendencia central). Respecto a las pruebas estadísticas se realizó la prueba Chi-cuadrado y para el análisis de la TEI y la mortalidad, se utilizó un análisis de regresión logística binaria, se calculó el Odds ratio (OR) y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (referencia PI19/236).

## 8. RESULTADOS

Del total de pacientes con aislamiento de PA y que recibieron antibiótico (n=340), 19 pacientes fueron excluidos del análisis por tener solo un episodio de urgencias, 4 por ser trasladados a otro hospital y otros 4 por no haber datos sobre el tratamiento recibido en la historia clínica (por lo tanto, se incluyeron un total de 313 pacientes en nuestro estudio).

El principal servicio de ingreso fue medicina interna (88; 28,1%), seguido de unidades de cirugía (56; 17,9%), UCI (48; 15,3%) y neumología (32; 10,2%). Un total de 103 pacientes (33,0%) requirieron ingreso en UCI, con una mediana en la escala APACHE de 16 [2-33].

En la tabla 3 se describe las características demográficas de los pacientes, el foco de la infección y variables relacionadas con la infección.

De los 313 pacientes se recogieron 392 aislamientos. En la tabla 4 se recoge el tipo de cepa y la sensibilidad microbiológica de los aislados incluidos en este estudio, según los criterios EUCAST 2021. Para el análisis se ha utilizado solo un aislado por persona, tomando de referencia el de mayor resistencia; en planta 3 pacientes desarrollaron resistencias XDR durante su estancia, mientras que en UCI 16 PA se hicieron resistentes (13 MDR y 3 XDR) y 9 MDR pasaron a XDR.

**Tabla 3.** Características demográficas, foco de la infección y variables relacionadas con la infección

	Global n=313	Planta n=210	UCI n=103
Edad (DE)	69 (15)	72 (15)	63 (12)
Sexo (%)			
Hombres	212 (67,7%)	141 (67,1%)	71 (69,0%)
Mujeres	101 (32,3%)	69 (32,9%)	32 (31,1%)
Tipo de infección (%)			
Nosocomial	197 (62,9%)	100 (47,6%)	97 (94,2%)
Comunitaria	116 (37,1%)	110 (52,4%)	6 (5,8%)
Bacteriemia (%)	85 (27,2%)	25 (11,9%)	60 (58,3%)
Shock séptico o sepsis (%)	48 (15,3%)	15 (7,1%)	33 (32,0%)
VMI (%)	32 (10,2%)	0 (0,0%)	32 (31,1%)
Inmunosupresión (%)	14 (4,5%)	7 (3,3%)	7 (6,8%)
SARS-Cov-2 concomitante (%)	62 (19,8%)	19 (9,0%)	43 (41,7%)
índice de Charlson (DE)	2,9 (2,1)	2,7 (2,0)	3,5 (2,0)
Microorganismo aislado			
PA XDR	46 (14,7%)	19 (9,0%)	27 (26,2%)
PA MDR	31 (9,9%)	15 (7,1%)	16 (15,5%)
Foco de la infección (%)	n=335	n=214	n=121
Respiratorio	121 (36,1%)	60 (28,0%)	61 (50,4%)
Urinario	91 (27,2%)	65 (30,4%)	26 (21,5%)
Herida quirúrgica	31 (9,3%)	26 (12,1%)	5 (4,1%)
Úlcera	29 (8,7%)	23 (10,7%)	6 (5,0%)
Abdominal	26 (7,8%)	16 (7,5%)	10 (8,3%)
Sin foco	22 (6,6%)	9 (4,2%)	13 (10,7%)
Otro foco	15 (4,5%)	15 (7,0%)	0 (0,0%)

**Tabla 4.** % sensibilidad antibiótica de *P.aeruginosa* según criterios EUCAST 2021

ANTIBIÓTICO	PA (N=288)	PA MDR (N=47)	PA XDR (N=57)
	S (%)	S (%)	S (%)
Amikacina	98,9	95,1	83,6
Aztreonam	99,1	31,4	26,4
Cefepime	97,8	43,5	0,0
Ceftacidima	98,6	51,1	5,3
Ceftazidima/avibactam	100,0	90,5	70,0
Ceftolozano/tazobactam	100,0	95,7	82,1
Ciprofloxacino	84,9	43,8	26,3
Colistina	100,0	100,0	100,0
Imipenem	89,3	57,4	10,5
Levofloxacino	78,8	28,3	3,6
Meropenem	96,7	71,4	10,5
Piperacilina/tazobactam	98,2	34,8	0,0
Tobramicina	96,8	78,0	61,1

En cuanto al tratamiento antibiótico recibido, el 43,4% de los pacientes de UCI recibieron tratamiento empírico previamente a la identificación de PA (37,1% de los pacientes de planta). Sin embargo, en planta el 66,3% de los pacientes recibieron monoterapia empírica y en cambio en UCI, el 51,0% recibieron biterapia empírica para PA.

Destacar que, cuando se identificaron aislamientos resistentes, en planta el 62,5% de los pacientes habían recibido monoterapia como tratamiento empírico. En cuanto al tipo de tratamiento empírico recibido, en planta se utilizó sobre todo  $\beta$ -lactámicos NC (38,3%), mientras que en UCI los carbapenems (38,7%). Cabe remarcar que el 82,4% del meropenem prescrito en UCI fue inicialmente de forma empírica.

En el tratamiento dirigido también predomina el uso de la monoterapia en planta (61,6%) frente a la biterapia dirigida en UCI (68,3%). Los  $\beta$ -lactámicos NC fue el grupo más prescrito de forma dirigida en UCI y en planta (36,3% y 35,2% respectivamente).

La biterapia dirigida más utilizada fue la combinación de  $\beta$ -lactámicos NC y aminoglucósidos tanto en planta como en UCI, excepto para PA XDR en planta donde fue más común el uso de carbapenémico combinado con aminoglucósido.

En la tabla 5 se describen diferentes variables relacionadas con el ingreso y los resultados clínicos obtenidos.

**Tabla 5.** Variables relacionadas con el ingreso y resultados clínicos

	Global n=313	Planta n=210	UCI n=103	Valor de P
Días de ingreso (DE)	36,7 (35,8)	25,0 (26,4)	60,7 (40,0)	
Días en UCI (DE)	N/A	N/A	37,4 (31,9)	
Duración del tratamiento (DE)	15,7 (15,4)	11,5 (10,5)	22,0 (16,6)	
Curación microbiológica (%)	248 (79,2%)	184 (87,6%)	64 (62,1%)	<0,001
Recurrencia a los 3 meses (%)	43 (13,7%)	34 (16,2%)	9 (8,7%)	0,072
Curación clínica (%)	248 (79,2%)	184 (87,6%)	64 (62,1%)	<0,001
Mortalidad en el ingreso (%)	65 (20,8%)	26 (12,4%)	39 (37,9%)	<0,001
Mortalidad a los 30 días del alta (%)	16 (5,1%)	12 (5,7%)	4 (3,9%)	0,490

Para el análisis de la prescripción no ajustada a las recomendaciones de la guía local (NARG) se han excluido los antibióticos inhalados, quedando una muestra de 373 antibióticos en planta y 324 en UCI.

El % de antibióticos que no seguían las recomendaciones de la guía fueron un 57,6% en planta y un 40,4% en UCI (p=0,02). Diferenciando si se ajustaron los ATB a función renal (FR) o no, en los pacientes que necesitaban ajuste a FR se observó prescripción no ajustada a las

recomendaciones de la guía en el 55,6% de los pacientes de UCI y en el 39,1% de planta. Tanto en planta como en UCI el grupo con más prescripción NARG en pacientes con FR normal fueron los aminoglucósidos (92,9% y 64,9% respectivamente) seguido de los carbapenems (89,1% y 53,7% respectivamente), siendo este el grupo que destaca en los ajustados a FR (94,1% en planta y 66,7% en UCI).

En la tabla 6 se muestran los porcentajes de prescripción NARG para cada antibiótico y el motivo por el cual no se han ajustado.

En los  $\beta$ -lactámicos NC, tanto en planta como en UCI, el principal motivo por el que no se ajustaban a la guía era por la secuencia horaria al pautarlo cada 8h en vez de cada 6h, tanto para piperacilina/tazobactam (39,7% y 40,0% respectivamente) como para aztreonam (83,3% y 80,0% respectivamente); el mismo motivo que con las quinolonas (32,6% en planta y 30,0% en UCI).

Hay que resaltar que, en el caso de meropenem, el 53,2% de los prescritos en UCI y hasta el 88,0% de los de planta no se ajustaron a la recomendación de administración en perfusión extendida, y para imipenem, el 80,0% se pautó cada 8h en lugar de la recomendación de hacerlo cada 6h, siendo en UCI este porcentaje del 60,0%.

Por último, cabe remarcar que el 85,2% de las prescripciones de amikacina en planta y el 62,8% en UCI fueron a dosis insuficientes, igual que ocurrió con la tobramicina (86,7% en planta y 69,2% en UCI).

En los antibióticos con recomendación de administración en PE, el meropenem se administró correctamente en el 44,7% de los pautados en UCI, pero para el resto de  $\beta$ -lactámicos NC, solo se hizo según la guía en el 5,7% en UCI. En planta, apenas se utilizó esta forma de administración (solo tratamientos indicados por facultativos del PROA y en caso de aislamientos por PA tipo VIM).

**Tabla 6.** Porcentaje de prescripción no ajustada a las recomendaciones de la guía y el motivo por el cual no se han ajustado (en pacientes con FR normal).

	Antibiótico	% Prescripción que no se ajusta a protocolo	Motivo de no ajuste		
			Dosis	Secuencia horaria	Forma de administración
<b>PLANTA</b>	Amikacina	85,2%	92,0%	8,0%	
	Tobramicina	100,0%	54,2%	45,8%	
	Aztreonam	83,3%	18,8%	81,2%	
	Ceftadizima	27,0%	72,7%	27,3%	
	Piperacilina/Tazobactam	39,7%		100,0%	
	Imipenem/cilastina	100,0%	33,3%	66,7%	
	Meropenem	88,0%			100,0%
	Ciprofloxacino	41,3%	77,8%	22,2%	
Levofloxacino	41,7%		100,0%		
<b>UCI</b>	Amikacina	62,8%	100,0%		
	Tobramicina	69,2%	90,0%	10,0%	
	Aztreonam	80,0%		100,0%	
	Ceftadizima	14,3%	100,0%		
	Piperacilina/Tazobactam	40,0%		100,0%	
	Imipenem/cilastina	60,0%	60,0%	40,0%	
	Meropenem	53,2%			100,0%
	Ciprofloxacino	26,1%	16,7%	83,3%	
Levofloxacino	41,2%		100,0%		

\*Cefepime y ceftazidima/avibactam no se incluyen en la tabla porque el %de prescripción no ajustada a protocolo es <1%.

Respecto a la prescripción NARG en pacientes que requerían ajuste renal, a parte del meropenem que es el de mayores tasas por no administrarlo en PE, destacan los  $\beta$ -lactámicos NC en los que el ajuste se realizó a condiciones normales en vez de antipseudomónicas (46,2% planta y 38,5% UCI), y en planta al no espaciar el intervalo de dosificación en el ciprofloxacino (60,0%) y en la amikacina (80,0%).

En cuanto a la valoración de si el cambio en los criterios EUCAST y la nueva expresión en el antibiograma pudieran resultar en una modificación del uso de antimicrobianos (rechazando los prescriptores aquellos con informe como SEI si tenían otra alternativa que aparecía informada como S), cabe mencionar que de los tratamientos dirigidos en los que se prescribió un  $\beta$ -lactámico (incluyendo los carbapenems), el 29,0% en planta y hasta el 37,1% en UCI utilizaron meropenem cuando en el informe de sensibilidad aparecían otras opciones como “SEI” a cefepime, ceftazidima y P/T.

De los 20 pacientes de UCI en los que los aislamientos iniciales fueron aumentando su perfil de resistencia durante el tratamiento, el 65,0% fue previamente tratado con antibióticos no ajustados a las recomendaciones antipseudomónicas. En la planta solo en 3 pacientes se observa ese aumento de la resistencia frente al aislamiento inicial, pero 2/3 fueron mal tratados.

8 pacientes presentaron cepas carbapenemasa tipo VIM-20 de los cuales en planta 2/5 no se ajustaron a la guía al recibir aztreonam junto con aminoglucósidos a dosis inferiores a las recomendadas. No obstante, en UCI el manejo fue de acuerdo con las recomendaciones en todos los casos.

Las recurrencias a los 3 meses fueron mayores en planta que en UCI aunque sin significación estadística (16,2% vs 8,7%  $p=0,072$ ) de las cuales el 20,6% fueron a cepas resistentes.

La TEI fue mayor en planta que en UCI (67,5% vs 47,8%  $p=0,041$ ). En planta para el grupo de TEI la tasa de mortalidad durante el ingreso o a los 30 días fue de 22,4% frente a 7,3% en los que recibieron los tratamientos de forma adecuada (OR: 3,64; IC 95% 1,01-13,13). En UCI también hubo mayores tasas de mortalidad en el grupo de TEI (50,0% vs 39,6%) pero sin diferencias estadísticamente significativas (OR:1,53; IC 95% 0,67-3,49).



## 9. DISCUSIÓN

Del barrio-Tofiño et al (16) publicaron en 2019 un estudio basado en encuestas sobre epidemiología y mecanismos de resistencia de PA en nuestro País. En ese estudio, el 26% de los aislamientos fueron clasificados como MDR (no susceptible a al menos 1 agente en al menos 3 clases de antibióticos), 17,3% como XDR y 0,1% como panresistentes.

En nuestro estudio, y respecto a la epidemiología local de PA MDR/XDR, se ha utilizado para el análisis el aislado más resistente para cada paciente, pero si nos refiriésemos al primer aislamiento de cada uno, obtendríamos con nuestra muestra un 8,6% MDR Y 10,2% XDR. Según el informe del Servicio de Microbiología de nuestro hospital para el año 2021 completo, las resistencias de PA en los ingresados parece disminuir respecto al 2019 (10% MDR y 11% XDR en 2021 vs 11%MDR y 16% XDR en 2019). En nuestro estudio el 14,0% de los aislados XDR eran productores de carbapenemasa tipo VIM-20, situación similar a la descrita a nivel nacional por Barrio-Tofiño et al (17).

Según el informe de EARS-Net (6), para el año 2020, el % de resistencias más alto era para fluoroquinolonas (18,1%) y carbapenems (16,6%). En nuestro entorno nos encontrábamos resultados similares para carbapenems (16,0%) y más altos para fluoroquinolonas (23,5%); si lo comparamos con el año 2021 vemos una disminución en ambos casos (13,5% y 22,0% respectivamente), no obstante, cabe mencionar que en UCI se mantiene una resistencia de hasta el 34,0% para carbapenems.

De forma global los datos muestran un peor manejo AB en planta que en UCI, con una tasa de prescripción no ajustada a las recomendaciones de hasta el 57,6% (vs 40,4% UCI  $p<0,001$ ), resultado parecido al obtenido en el estudio de Viceconte et al. (17) donde encontraron un 61,0% de inadecuación en los regímenes de dosificación para bacterias MDR en planta. Sin embargo, los criterios de inadecuación en ambos estudios eran diferentes y el estudio italiano estaba referido a distintos microorganismos y no solo a PA.

Otro aspecto para destacar en planta es el mayor uso de la monoterapia (no solo en uso dirigido, sino también como tratamiento empírico) llegando a ver hasta un 80,0% del meropenem empírico y un 78,9% de las quinolonas dirigidas en monoterapia. Nuestro protocolo recomienda siempre el uso combinado en tratamiento empírico para tratar de lograr una mejor cobertura inicial dado el perfil de resistencia local.

Además, en planta el 88,0% del meropenem no se utilizó en PE y el 41,4% de las quinolonas no se habían prescrito de forma que se garantizase una mayor exposición como sugiere el criterio de definición de SEI, por lo que la probabilidad de alcanzar los objetivos ideales de PK/PD para estos antibióticos es menor, aumentando el riesgo de una peor cobertura de la infección y

la amplificación de subpoblaciones resistentes. Las altas tasas de uso empírico de monoterapia en planta podrían justificarse por tratarse en general de infecciones de carácter más leve, pero tanto la guía local como otras (por ejemplo la de Sociedad Española de Quimioterapia(3)), recomiendan, como ya se ha comentado, el inicio con un  $\beta$ -lactámico en biterapia dada la alta prevalencia de cepas de PA resistentes a  $\beta$ -lactámicos.

La combinación  $\beta$ -lactámico-aminoglucósido ha destacado en el manejo de las cepas tanto sensibles como resistentes en planta y en UCI, pero falta concienciarse sobre la importancia de optimizar los parámetros PK/PD de los aminoglucósidos para conseguir actividad sinérgica. En nuestro estudio hasta el 85,2% en planta y el 62,8% en UCI de la amikacina prescrita con FR normal era a dosis subóptimas, siendo los aminoglucósidos el grupo con mayores tasas de inadecuación (92,9% y 64,9% en planta y UCI en pacientes con FR normal, respectivamente). Aunque en el centro se puede realizar la monitorización de niveles plasmáticos de aminoglucósidos y las guías locales de tratamiento recomiendan el inicio con dosis ajustadas al peso del paciente y posterior solicitud de niveles, es frecuente la prescripción de dosis estándar de 1g/24h por ejemplo para amikacina, y en muchos casos sin llegar a solicitar la determinación de niveles plasmáticos.

Meropenem fue el AB más prescrito en UCI, siendo el segundo grupo que menos se ajustaba a las recomendaciones de la guía en nuestro estudio, y el primero en el estudio de Viceconte et al. (17). Además, el concepto de administrarlo en PE es otro aspecto importante para incidir, sobre todo en planta, donde no se adecuaron hasta el 88,0% en pacientes con FR normal.

Munting et al. (18) demostraron que en su medio, se habían incrementado un 10% las prescripciones de meropenem a raíz de la implantación de la nueva clasificación EUCAST por ser de los pocos antibióticos para los que permanece el informe microbiológico como "S". En nuestro estudio, es complicado evaluar este aspecto ya que no se ha comparado con datos previos y además el período de inclusión ha supuesto el manejo de muchos pacientes con SARS-Cov-2 con estancias muy prolongadas en UCI, pero, analizando el uso de meropenem, se ha encontrado que en el 37,1% de los tratamientos dirigidos con un  $\beta$ -lactámico (incluyendo los carbapenems) en UCI se había utilizado meropenem cuando en el informe de sensibilidad aparecían otras opciones como cefepime, ceftazidima y P/T como "SEI".

Para los  $\beta$ -lactámicos NC encontramos mayores dificultades en aquellos AB en los que se recomienda acortar el intervalo posológico; el aztreonam (AB de elección en cepas resistentes incluso a las nuevas combinaciones de cefalosporinas), se recomienda aumentar la exposición administrándolo en forma de 2g/6h y, a pesar de ello, vemos que hasta el 83,3% en planta y el 80,0% en UCI (con FR normal) se ha utilizado cada 8h. Con P/T (2º más prescrito por detrás del

meropenem y para uno de los cuales ha desaparecido la categoría “S” en PA) vemos que, tanto en planta como en UCI, alrededor del 40% (con FR normal) de las prescripciones no han optimizado el intervalo. Sin embargo, para los  $\beta$ -lactámicos con recomendación de incremento de dosis (ceftazidima, cefepime y C/A) el grado de adecuación si ha sido favorable.

Un concepto muy poco integrado en nuestro hospital es el uso de la PE en los  $\beta$ -lactámicos. En el estudio de Valero et al. (19), en el que reinterpretaban los datos de susceptibilidad basándose en el análisis PK/PD de AB antipseudomónicos según criterios EUCAST 2021, se demostró que para los  $\beta$ -lactámicos (concretamente cefepime, ceftazidima y P/T) a dosis altas usadas en UCI, la probabilidad de logro del objetivo (PTA en inglés) >90% solo se alcanzaba si se administraban en PE.

En cuanto a las resistencias, el 65,0% de los pacientes de UCI que habían desarrollado resistencias durante el tratamiento recibieron previamente AB de forma no ajustada a la guía de recomendación; estos datos se apoyan por el estudio de Morata et al. (20) que determinaron como la TEI había sido significativamente más frecuente en bacteriemia por PA MDR que en PA no MDR (62,2% vs 27%;  $p=0,0001$ ). Además, Valero et al (19), establecían que se podían dar más fallos en el tratamiento si este estaba basado únicamente en las tasas de susceptibilidad que cuando se consideraba la exposición del antibiótico. Con los datos epidemiológicos de nuestro país, afirmaban que C/A y C/T eran los antibióticos con mayor probabilidad de alcanzar altas probabilidad de supresión de resistencias.

Existen diversos estudios que analizan el impacto de la TEI, con variaciones en la definición de TE apropiada. Morata et al. (20), definió apropiada cuando el paciente recibía al menos un AB activo in vitro antes de disponer de las pruebas de sensibilidad y si la dosificación era de acuerdo con las normas vigentes, y con estos criterios asociaron la TEI en bacteriemia por PA con una mayor mortalidad a los 30 días (OR=2,1; IC del 95% 1,3 a 3,5), datos similares a los obtenidos en nuestro estudio con la TEI en planta y la mortalidad durante el ingreso o a los 30 días (OR: 3,64; IC 95% 1,01-13,13).

Este estudio está limitado por su carácter retrospectivo y monocéntrico, lo que puede cuestionar la validez externa de sus resultados. No obstante, el problema de la multiresistencia en PA, unido a los cambios en los informes de sensibilidad que condicionan el modo de administración de los antimicrobianos, hacen necesarios estudios como este, que reflejan la práctica clínica habitual, y que pueden servir de punto de partida a los equipos PROA para orientar en el análisis de cómo se están manejando los AB antipseudomónicos en cada centro y pudiendo servir también de base para el planteamiento de estudios de carácter prospectivo.

## 10. CONCLUSIONES

-Tras la puesta en marcha de un documento de recomendación sobre el manejo de antibióticos antipseudomónicos, se sigue observando un elevado porcentaje de prescripciones con las que no se garantizarían los niveles de exposición adecuada que según EUCAST se requieren para el tratamiento de infecciones por PA.

-Los aminoglucósidos, por su infradosificación en relación al peso de los pacientes, y los carbapenems (principalmente se usa meropenem), porque no se adopta el sistema de perfusión extendida, son los antibióticos con peores tasas de adecuación a la guía local.

-Con los  $\beta$ -lactámicos NC en los que se recomendaba manejar dosis mayores la adecuación ha sido correcta, sin embargo, parece que cuesta más implementar el cambio en aquellos que necesitan acortar el intervalo posológico (aztreonam y piperacilina/tazobactam). Similar a lo que ocurre con las quinolonas.

Meropenem es el antipseudomónico más utilizado en nuestro hospital de forma global y especialmente en UCI, y, aunque es un aspecto difícil de valorar porque este dato puede estar condicionado por la gravedad de los pacientes y la intención de buscar cobertura antibiótica más amplia, si que los datos muestran que en el 37,1% de los tratamientos dirigidos con un  $\beta$ -lactámico (incluyendo los carbapenems) en UCI se había utilizado meropenem cuando en el informe de sensibilidad aparecían otras opciones como "SEI" (cefepime, ceftazidima y P/T) por lo que sería necesario incidir en los prescriptores que el informe en un antibiograma de un antibiótico como SEI no significa que se hayan de buscar otras alternativas de tratamiento.

-Con nuestros datos se observa que al no seguir las recomendaciones de la guía local sobre el uso de los antipseudomónicos es más probable que se desarrollen resistencias durante el tratamiento. En UCI, el 65,0% de los pacientes que habían desarrollado resistencias durante dicho tratamiento habían recibido previamente AB de forma no ajustada a la guía de recomendación. Diferentes estudios concluyen que la exposición requerida para la supresión de resistencias suele ser superior a la que se necesita para asegurar la eficacia del tratamiento. Por ello, para evitar resistencias, hay que utilizar estrategias de dosificación alternativas incluyendo las infusiones continuas para antibióticos tiempo dependientes y el uso de combinaciones que hayan demostrado mejores resultados in vitro.

-En cuanto a variables mas robustas como la mortalidad y pese a las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, también se observó que en planta, para el grupo de terapia empírica inadecuada la tasa de mortalidad durante el ingreso o a los 30 días fue mayor que en el grupo que lo recibió de forma adecuada (22,4% vs 7,3%, OR: 3,64; IC 95% 1,01-13,13). En UCI también hubo mayores tasas de mortalidad pero sin diferencias estadísticamente significativas.

En resumen, a pesar de las limitaciones debido principalmente al carácter retrospectivo y unicéntrico del estudio, nos proporciona una visión bastante clara sobre el manejo subóptimo del tratamiento con antipseudomónicos, en un medio donde el perfil de sensibilidad a este microorganismo es uno de los principales problemas en el área de la resistencia antimicrobiana. Los resultados muestran la necesidad de implementar medidas para garantizar una mejor difusión y conocimiento de los conceptos claves en el manejo de los antibióticos y así garantizar exposiciones incrementadas y hacen de esta tarea uno de los principales objetivos inmediatos de nuestro programa de optimización del uso de antimicrobianos (PROA).

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Paz-Zarza VM, Mangwani-Mordani S, Martínez-Maldonado A, Álvarez-Hernández D, Solano-Gálvez SG, Vázquez-López R. *Pseudomonasaeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista chilena de infectología*. 2019; 36(2): 180-189. doi: 10.4067/S0716-10182019000200180
2. Catalán M, Nuvials X, Gimeno R, Gracia MP, Mas N, Lobo J, et al. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-HELICIS). Informe 2021. España: Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC); 2021. Disponible en: <https://hws.vhebron.net/envin-helics/Help/Informe%20ENVIN-UCI%202021.pdf>
3. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev EspQuimioter*. 2018;31(1):78-100. PMID: 29480677
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, GiskeCG et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance *ClinMicrobiol Infect*. 2012;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
5. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, et al. National Institutes of Health Antimicrobial Resistance Outcomes Research Initiative (NIH-ARORI). Difficult-to-Treat Resistance in Gram-negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-line Agents. *Clin Infect Dis*. 2018 ;67(12):1803-1814. doi: 10.1093/cid/ciy378.
6. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022. 2020 data. [accessed on 11 April 2022]. Available online:<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-WHO-AMR-report.pdf>
7. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017; 7:39. doi:10.3389/fcimb.2017.00039
8. Milagro M. *Pseudomonasaeruginosa* multiresistente: aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos [Tesis doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona. 2012.
9. Del Barrio-Tofiño E, López-Causapé C, Cabot G, Rivera A, Benito N, Segura C, et al. Genomics and susceptibility profiles of extensively drug-resistant (XDR) *Pseudomonas aeruginosa* from Spain. *AntimicrobAgentsChemother*. 2017; 61 (11). doi: 10.1128/AAC.01589-17
10. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, Sorlí L, Luque S, Gómez-Zorrilla S, et al. Epidemiology and Treatment of Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *ClinMicrobiol Rev*. 2019;32(4). doi: 10.1128/CMR.00031-19
11. Cantón R. Puntos de corte y categorías clínicas. *Revista de la Sociedad Andaluza de Microbiología y Parasitología Clínica*. 2019; 2(1): 20-21.
12. Kahlmeter G; EUCAST Steering Committee. EUCAST proposes to change the definition and usefulness of the susceptibility category 'Intermediate'. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017; 23 (12): 894-895. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.015

13. EUCAST: European committee on antimicrobial susceptibility testing. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [accessed on 18 April 2022]. Available online: [https://www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
14. Mensa J, Soriano A, López-Suñé E, Llinares P, Barberán J, Zboromyrska Y. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2021. 31ª Edición. Madrid: Antares; 2021:540-541.
15. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*. 2004;4(1):94
16. Del Barrio-Tofiño E, Zamorano L, Cortes-Lara S, López-Causapé C, Sánchez-Diener I, Cabot G, et al. Spanish nationwide survey on *Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial resistance mechanisms and epidemiology. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(7):1825–35. doi: 10.1093/jac/dkz147
17. Viceconte G, Maraolo AE, Iula VD, Catania MR, Tosone G, Orlando R. Appropriateness of antibiotic prescription for targeted therapy of infections caused by multidrug-resistant bacteria: assessment of the most common improper uses in a tertiary hospital in southern Italy. *Infez Med*. 2017;25(3):224-233. PMID: 28956539
18. Munting A, Regina J, Lhopitallier L, Kritikos A, Guery B, Senn L, et al. Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):558-563. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.034
19. Valero A, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Barrasa H, Del Barrio-Tofiño E, Oliver A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility in Spain: Antimicrobial Activity and Resistance Suppression Evaluation by PK/PD Analysis. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1899. doi: 10.3390/pharmaceutics13111899
20. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4833-7. doi: 10.1128/AAC.00750-12

## 12. ANEXOS

**Anexo 1.** Tabla de dosificación de antibióticos antipseudomónicos del equipo PROA

	DOSIS ANTIPSEUDOMÓNICA	PERFUSIÓN EXTENIDA
Ciprofloxacino iv	400mg/8h	
Ciprofloxacino vo	750 mg/12h	
Levofloxacino iv	500 mg/12h	
Levofloxacino vo	500 mg/12h	
Ceftazidima	2g/8h	En 4h tras DC de 2g en 30 min
Cefepime	2g/8h	En 4h tras DC de 2g en 30 min
Piperacilina/tazobactam	4,5g/6h	En 4h tras DC de 4,5g en 30 min
Ceftolozano/tazobactam	1,5g/8h (3g en neumonía)	En 4h tras DC de 1,5g en 30 min
Ceftazidima/avibactam	2,5g/8h en 2h	En 2h tras DC de 2g en 30 min
Amikacina	20-30mg/kg/24h	
Gentamicina	7 mg/kg/24h	
Tobramicina	7mg/kg/24h	
Imipenem	1g/6h	
Meropenem	1-2g/8h en 3h	En 3h tras DC de 1-2g en 30 min
Aztreonam	2g/6h	
Colistina	DC: 9 MU DM:4,5 MU/12h	



