

# ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE): PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LAS POLÍTICAS DE ANTIBIÓTICOS HOSPITALARIAS Y COMUNITARIAS

POR LA ACADÉMICA ELECTA

ILUSTRE SRA. D.<sup>a</sup> NURIA BERENGUER TORRIJO

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN  
COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

EL DÍA 16 DE ABRIL DE 2024

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL  
ILMO. SR. D. JUAN CARLOS MAYO  
ACADÉMICO DE NÚMERO



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2024

# ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE): PAPEL DEL FARMACÉUTICO EN LAS POLÍTICAS DE ANTIBIÓTICOS HOSPITALARIAS Y COMUNITARIAS

POR LA ACADÉMICA ELECTA  
ILUSTRE SRA. D.<sup>a</sup> NURIA BERENGUER TORRIJO

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN  
COMO ACADÉMICA CORRESPONDIENTE

EL DÍA 16 DE ABRIL DE 2024

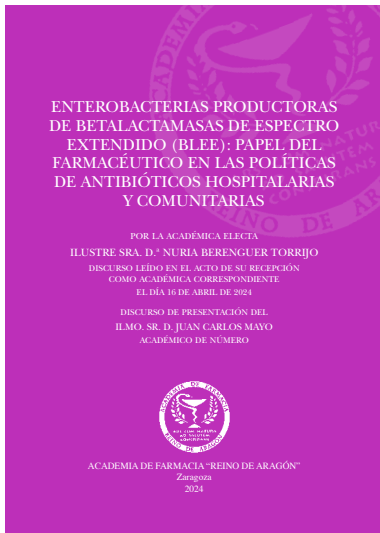
DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL  
ILMO. SR. D. JUAN CARLOS MAYO  
ACADÉMICO DE NÚMERO



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2024



*Edita:*

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

*Distribuye:*

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

*Imprime:*

Cometa, S.A.  
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

*Depósito Legal:*

Z. 694-2024

# Sumario

<i>Discurso de Presentación</i>	
Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Mayo .....	5
<i>Salutación</i> .....	9
<i>Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): papel del farmacéutico en las políticas de antibióticos hospitalarias y comunitarias</i>	
Ilustre Sra. D.ª Nuria Berenguer Torrijo .....	13
1. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES: HOSPITAL SI, PERO COMUNIDAD TAMBIÉN.....	15
2. INFECCIONES POR BLEE: ¿DÓNDE PODEMOS INTERVENIR? .....	19
2.A. Utilización de antibióticos y emergencia de BLEE.....	19
2.B. Optimización del tratamiento antibiótico en las infecciones por BLEE.....	21
3. POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS.....	22
3.A. El papel del farmacéutico en las políticas de antibióticos.....	22
3.B. Estrategias en política de antibióticos y su impacto en las infec- ciones por BLEE.....	24
• Intervenciones educativas .....	24
• Intervenciones restrictivas.....	26
– Guía farmacoterapéutica.....	27
– Restricción de determinados antibióticos o familias de antibióticos .....	27
– “Cycling” y “Mixing” .....	28
• Intervenciones de ayuda a la prescripción .....	31
– Elaboración de guías y protocolos .....	31
– Auditorías terapéuticas.....	32
– Recomendaciones de Desescalada terapéutica .....	34
– Programas informáticos de ayuda a la prescripción .....	34
• Optimización en base a criterios farmacocinéticos-farma- codinámicos (PKPD) .....	36
4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39



*Discurso de Presentación*

Ilmo. Sr. D. Juan Carlos Mayo

Académico de número



Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón»  
Excmas. e Ilmas. Autoridades Académicas, Colegiales y de la Administración  
Señoras y Señores:

Quiero comenzar agradeciendo a la Academia de Farmacia «Reino de Aragón», haber confiado en mí para presentar y dar la bienvenida a la Academia a mi admirada Nuria.

Es para mí un honor presentar a la Doctora Nuria Berenguer, no sólo por sus méritos académicos y profesionales, sino por ese vínculo tan especial que une para siempre al doctorando con su Directora de tesis. Se cierra hoy un ciclo, permítanme que lo denomine virtuoso, iniciado hace unos años en la Universidad San Jorge, cuando junto a la D<sup>a</sup> Loreto Sáez-Benito Suescun nos veíamos inmersos en el reto de mi tesis doctoral; y se cierra hoy cuando los tres nos encontramos juntos otra vez, pero en esta ocasión, como académicos de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”.

En primer lugar, les comento que Nuria es Farmacéutica y que junto con su madre ejerce su labor asistencial en la Farmacia Torrijo.

Nuria Berenguer cursó sus estudios de licenciatura en Barcelona, donde posteriormente realizó la especialización en Farmacia Hospitalaria en el Hospital del Mar y también ejerció su especialidad; doctorándose en Medicina Interna por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Además de ello, ha realizado cursos oficiales Máster en Aplicación y Control de la Terapéutica Antimicrobiana Intrahospitalaria y Diploma de Estudios Avanzados, ambos en la Universitat Autònoma de Barcelona.

Ha sido investigadora en el desarrollo de métodos cromatográficos para determinar niveles de fármacos en fluidos biológicos y su análisis clínico y farmacocinético: “Utilidad de la monitorización de niveles plasmáticos de colistina y colistimetato sódico en pacientes con infecciones por bacilos Gram negativos multirresistentes tratados con colistina”.

También ha colaborado en proyectos centrados en la colaboración multidisciplinar en los que se incorporan servicios profesionales farmacéuticos, como la farmacocinética y la farmacogenética para el abordaje del paciente crónico en pacientes en tratamiento con anticoagulantes cumarínicos, en colaboración con médicos y enfermeros de Atención Primaria” en colaboración



con el Instituto de Investigación Sanitaria Aragón y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza. Además de colaborar en proyectos de farmacocinética clínica en el ámbito de las enfermedades infecciosas (“Monitorización de niveles plasmáticos de linezolid en pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa: proyecto piloto”; “Monitorización de niveles plasmáticos de Levofloxacino en pacientes en programa de Hemodiálisis Intermitente del Hospital San Juan de Dios de Zaragoza”).

Esta actividad investigadora ha quedado reflejada en distintas Revistas Internacionales como *J Chemother*, *BMC Infect Dis*, *Indian J Pharmacol*, *HIV Med* y nacionales como *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, *Farmacía Hospitalaria*, *Revista Española de quimioterapia*.

Su actividad docente e investigadora se ha centrado en la farmacología clínica y asistencial, primero impartiendo clases de farmacología como colaboradora en la Universitat Autònoma de Barcelona (2003-2009), posteriormente como profesora titular en la Universidad San Jorge de la asignatura de Farmacología Clínica, en los grados de Farmacia y de Enfermería, desde 2011. También ha participado en la educación farmacéutica del paciente con Insuficiencia Cardíaca (proyecto financiado por telefónica (programa multidisciplinar, ensayo iCOR) (2007-11)

No quiero terminar con una mera enumeración de sus méritos académicos y profesionales, dignos sin la menor duda de alabanza, y pasar por alto lo que para mí es su principal cualidad junto a su generosidad, su espíritu crítico, entendiéndolo como la capacidad del ser humano de cuestionar los hechos, principios, valores y normas que se le ofrecen en el entorno en el que se desenvuelve, siendo capaz de formarse un criterio propio que le permita tomar sus propias decisiones de manera constructiva en las distintas situaciones que se le presentan y haciendo participe de sus enseñanzas a los que le rodean. Sin duda esta cualidad le capacita de forma superlativa para las labores de docencia e investigación, doy fe, que realiza en la actualidad y en el futuro.

Es para mí un motivo de alegría darte Nuria la bienvenida a la Academia.

*Salutación*



Excmo. Sr. Presidente de la Academia de Farmacia “Reino de Aragón”.  
Excmas. e Ilmas. Autoridades Académicas, Colegiales y de la Administración  
Estimados familiares, amigos y compañeros,  
Sras y Sres:

Es para mi un gran honor y responsabilidad el poder optar a ser recibida como Académica en la Ilustre Academia de Farmacia del “Reino de Aragón” y por ello, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a su Presidente, el Dr. Santiago Andrés, a su Secretario, el Dr. Ignacio Andrés, y todos los miembros que la constituyen, que han considerado mi trayectoria investigadora merecedora de esta distinción.

En primer lugar quiero agradecer de una forma muy especial al Dr. Juan Carlos Mayo, no solo por el orgullo que para mi supone que avale mi candidatura y realice la presentación a mi discurso de ingreso, sino por el maravilloso recuerdo que tengo de cuando trabajamos juntos en su tesis doctoral. Para mi, colaborar en la dirección de tesis de una persona a la que admiro y respeto tanto, en todos los aspectos, me llena de una inmensa satisfacción.

Y es precisamente en momentos como éste cuando reflexionas sobre todas aquellas personas valiosas que te has encontrado durante el camino y te han impulsado en tu vida profesional y personal. Y también cuando te das cuenta de todas las posibilidades que te ofrece “*ser farmacéutica*”. He tentido la posibilidad de ver nuestra profesión desde distintas perspectivas y me siento por ello una privilegiada: desde la farmacia hospitalaria, desde la docencia e investigación y ahora, también, desde la farmacia comunitaria. Creo que eso te ofrece una gran perspectiva y te das cuenta de la importancia de saber trabajar conjuntamente.

Y cuando pienso en etapas profesionales de la vida que han sido realmente importantes para mi, siempre pienso en mi paso por el Hospital del Mar, momento de mi vida en el que encontré, no solo a profesionales insuperables, referentes a nivel internacional, sino más importate todavía, personas excepcionales: Santiago Grau y Esther Salas, siempre los recordaré por como me impulsaron y todas la oportunidades que me brindaron en mis comienzos profesionales pero también por el gran cariño que me han mostrado a lo largo de los años. También a mi coR Sonia Luque, compañera de batallas en aquellos

momentos emocionantes peleándonos con el HPLC y descubriendo un PKPD en sus orígenes, y avanzándonos a nuestro tiempo. Y también siento agradecimiento y esbozo una sonrisa cuando pienso en cada una de las personas que me acompañaron durante todos esos años.

La siguiente etapa profesional que marcó mi vida fue la llegada a la Universidad. Otra etapa emocionante. Aterricé en los comienzos de una universidad joven, con profesionales implicados, entusiastas y llenos de conocimiento, con los que he compartido grandes momentos pero también el crecimiento de nuestra universidad, la Universidad San Jorge. Me siento orgullosa de pertenecer a ella y también de haber participado en la formación de 10 generaciones de alumnos, que ahora son ya compañeros de profesión. Aquí, además, tengo la gran suerte de trabajar en el grupo de investigación INIM.SEFapp con las hermanas Sáez-Benito, Loreto y Ana, conocidas por su labor profesional, son farmacéuticas pero con mayúsculas, personas más que inteligentes, implicadas, justas, y volcadas con la profesión, y eso hace que disfrute cada proyecto que compartimos. Agradezco también a Alejandro Sastre y Tránsito Salvador por mantenerme conectada con el ámbito hospitalario y gracias también a Merche Arenere y Marian Allende, que es un verdadero placer y privilegio trabajar con personas así.

La última gran etapa, la farmacia comunitaria. Llegué en un momento difícil, justo cuando comenzó la pandemia de COVID 19, y fue una experiencia enriquecedora, que te hace pensar en el gran valor que tiene nuestra profesión. En este sentido, a mi madre tengo que agradecerle por partida doble, por ser la mejor madre que se puede tener y también por su apoyo y confianza en esta nueva etapa profesional. Gracias también a Nuria, Rosa Mari y Olga, por ese gran equipo que formáis y por vuestra generosidad y profesionalidad más allá de lo esperable. Sin vosotras, esto no sería posible y os estoy inmensamente agradecida.

Para terminar, cómo no agradecer a mis hijos, padre, familia, pareja y amigos, que al fin y al cabo son el eje central de mi vida y de mi felicidad.

*Enterobacterias productoras de  
betalactamasas de espectro extendido  
(BLEE): papel del farmacéutico  
en las políticas de antibióticos  
hospitalarias y comunitarias*

Ilustre Sra. D.<sup>a</sup> Nuria Berenguer Torrijo

Académica electa



## 1. MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES: HOSPITAL SI, PERO COMUNIDAD TAMBIÉN

La resistencia a los antibióticos es un problema creciente y cada vez más preocupante en el ámbito hospitalario y el comunitario (1,2), constituyendo un factor determinante en la mortalidad de los pacientes y en los costes sanitarios (3). Actualmente, el control de las resistencias a los antibióticos se considera uno de los mayores objetivos en la salud pública y aunque es un fenómeno evolutivo natural, este grave problema está originado en gran parte debido al uso excesivo e inadecuado de antibióticos en humanos, animales y agricultura (4). Se estima que en el año 2050, la resistencia a los antibióticos provocará la muerte de 10 millones de personas a nivel mundial, superando así el número anual de muertes por cáncer (5,6).

Numerosos estudios han mostrado un progresivo incremento de resistencias de los microorganismos más prevalentes a un gran número de antibióticos, destacando la incidencia de bacilos gramnegativos multirresistentes, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE o ESBL) y carbapenemasas. Tampoco es despreciable la incidencia de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (7). En 2017 la OMS publicó una lista con las bacterias resistentes a los antibióticos más problemáticas, con el objetivo de orientar en la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos. Esta lista muestra la máxima preocupación con los microorganismos anteriormente citados (Figura 1)

*Pseudomonas aeruginosa* es intrínsecamente resistente a la mayoría de las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y muchas de las de tercera generación (salvo ceftazidima), las tetraciclinas, el cotrimoxazol y la rifampicina (9). El mecanismo de resistencia más frecuente de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenémicos es la pérdida de porinas (10). Sin embargo, en los últimos años está creciendo en importancia la resistencia por producción de carbapenemasas. Algunos autores también han relacionado la resistencia a carbapenémicos en *Pseudomonas aeruginosa* con una alteración en la expresión de las PBP (11), pero no se conoce en profundidad la importancia de las alteraciones de las PBPs en este microorganismo.

La tasa de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenémicos en España ha permanecido estable en los últimos años, situándose entre en 10-25%



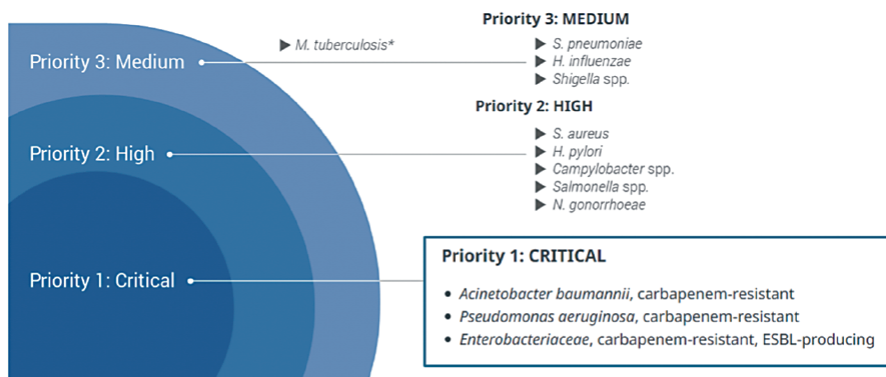


Figura 1. Lista de bacterias resistentes problemáticas a nivel mundial (OMS).

Figura de WHO adaptada de <https://vaccinesforamr.org/read-the-report/>

(Figura 2). En el resto del continente europeo, el incremento de este tipo de resistencia también ha sido moderado (12). Si bien estas infecciones se asocian a la adquisición intrahospitalaria, ciertas experiencias con *Pseudomonas aeruginosa* muestran el aumento en su adquisición fuera del ámbito hospitalario (13).

El problema de la resistencia a los carbapenémicos no se relaciona únicamente con los bacilos gram negativos no fermentadores (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*), sino que actualmente está afectando cada vez más a las enterobacterias, lo que supone un grave problema de salud pública.

De las distintas clases de carbapenemasas identificadas, las más determinantes en la resistencia en enterobacterias a carbapenémicos con las metalo- $\beta$ -lactamasas de clase A (KPC o *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa), las de clase D (OXA o oxacilinasas) y las de última aparición, las de clase B (IMP, VIM y NDM (New Delhi metaloproteinasas)). Las KPC se han descrito en *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* y otras enterobacterias (14). Las OXA, tienen relevancia clínica principalmente en *Acinetobacter spp* y en menor medida en *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. Las KPC y las OXA fueron las primeras en aparecer, y se distribuyeron por todo el mundo (15). En el año 2008 se describió un nuevo tipo de carbapenemasa, la NDM-1, en un paciente sueco pero que había estado hospitalizado en Nueva Delhi (16), distribuyéndose rápidamente en 5 continentes y en la actualidad se asocia también con infecciones adquiridas en la comunidad (17,18). Los genes que codifican estas resistencias generalmente están asociados a plásmidos con estructuras genéticas de elevada movilidad (secuencias de inserción, integrones y transposones) lo que explica su rápida diseminación, pasando de brotes esporádicos a situaciones endémicas en algunos hospitales, y en la actualidad en infecciones extrahospitalarias (19).

En la actualidad la tasa de resistencias de *Escherichia coli* a carbapenémicos en la mayor parte del continente europeo es inferior al 1% (12), relacionándose con brotes esporádicos. Sin embargo, la situación es diferente para *Klebsiella pneumoniae*, con un incremento progresivo en los últimos años (figura 3) y algunas regiones europeas (Grecia e Italia) ya son consideradas como zonas endémicas.

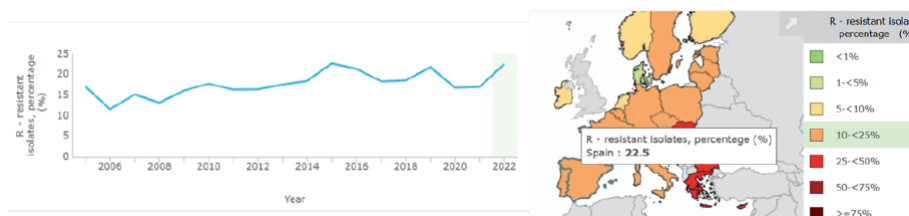


Figura 2. (A) Evolución sensibilidad de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenémicos en España; años 2005 – 2022. (B) Proporción de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en Europa año 2022

Fuente: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

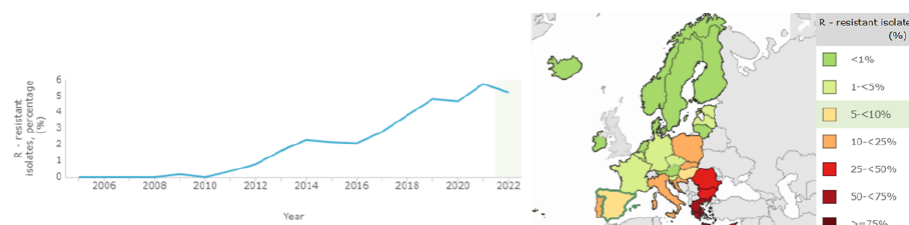


Figura 3. (A) Evolución sensibilidad de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* a carbapenémicos en España; años 2005-2022. (B) Proporción de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenémicos en Europa año 2022 (España: 5,2% R)

Fuente: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

Sin embargo, en España, el principal mecanismo de resistencia de enterobacterias es la producción de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Tabla 1).

La resistencia debida a la producción de BLEE es un problema muy preocupante en la actualidad, con un creciente aumento de enterobacterias resistentes a múltiples antibióticos. Cuando se introdujeron las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima), surgieron al mercado como antibióticos estables frente a las  $\beta$ -lactamasas habituales. Sin embargo, tras unos años, *Klebsiella pneumoniae* y otras enterobacterias produjeron mutantes resistentes estables frente a estas enzimas, que les confirieron resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y a aztreonam (20). La resistencia a cefalosporinas de tercera generación se relaciona con la producción de BLEE. Se estima que en Europa el 85% de los aislamientos de *Escherichia coli* resistente

a cefalosporinas de tercera generación son productoras de BLEE y en España, este porcentaje se sitúa en el 82% (21).

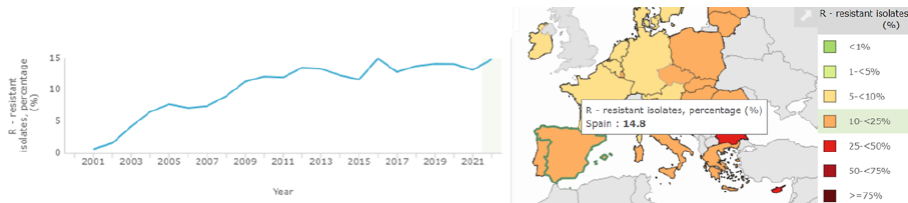


Figura 4. (A) Evolución sensibilidad de los aislamientos de *Escherichia coli* a cefalosporinas de 3ª Generación en España; años 2005 – 2022. (B) Proporción de aislamientos de *Escherichia coli* a cefalosporinas de 3ª Generación en Europa año 2022

Fuente: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

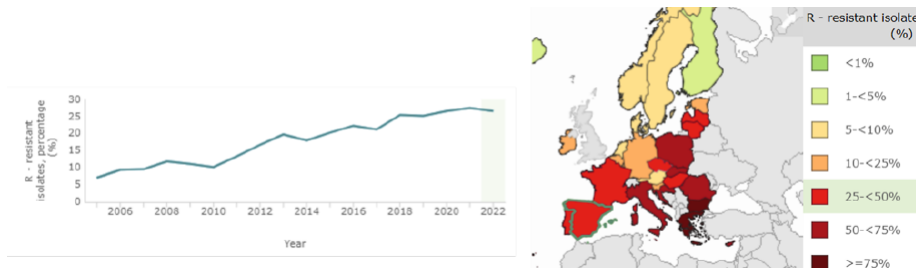


Figura 5. (A) Evolución sensibilidad de los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* a cefalosporinas de 3ª Generación en España; años 2005-022. (B) Proporción de aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de 3ªG en Europa año 2022 (España: 26,6% R)

Fuente: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

Aunque no se puede saber con seguridad cuántos de estos aislamientos proceden del ámbito extrahospitalario, la contribución parece ser muy elevada, especialmente en relación con los aislamientos de *Escherichia coli* (22). Hasta finales de los años 90 la mayoría de las BLEE (principalmente de tipo TEM y SHV) se aislaban en cepas de *K pneumoniae* implicadas en brotes nosocomiales, sobre todo en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, a lo largo de los años se ha estabilizado la incidencia de este tipo de BLEE, incrementándose de una manera muy importante las cepas pertenecientes a la clase CTX-M, con elementos genéticos con mayor facilidad de transmisión y actualmente constituyen la clase predominante, denominada en ocasiones como la pandemia de CTX-M y afectando también al ámbito comunitario, especialmente en aislamientos de muestras urinarias (23, 26).

El preocupante incremento de pacientes que requieren un ingreso hospitalario por una infección por enterobacterias productoras de BLEE adquirida

en la comunidad, lo muestran los datos proporcionados por EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España), encargado de realizar estudios epidemiológicos, transversales, de prevalencia de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) y que permite conocer la prevalencia de IRAS a nivel nacional. El último informe de EPINE pone de manifiesto como la mayor prevalencia de microorganismos multirresistentes en los hospitales se relaciona con enterobacterias productoras de BLEE (aproximado por la resistencia a cefalosporinas de 3ªG), tanto en infección adquirida en el hospital como en la adquirida en la comunidad, poniendo de manifiesto esta preocupante situación en infecciones que requieren un ingreso hospitalario, especialmente con *Escherichia coli*, pero también con *Klebsiella pneumoniae* (tabla 1).

Tabla 1. Información sobre microorganismos resistentes de adquisición nosocomial y comunitaria (EPINE 2023) C3g-R: resistencia a cefalosporinas de 3ª generación; OXA-R: oxacilino-resistente (equivalente a meticilino-resistente); CAR-R: resistencia a carbapenémicos.

MICROORGANISMO (MO)	Nº MO Resistentes ADQUISICIÓN NOSOCOMIAL	%	Nº MO Resistentes ADQUISICIÓN COMUNITARIA	%
<i>Escherichia coli</i> , C3G-R	142	22,79	251	18,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , C3G-R	134	40,36	134	32,29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , CAR-R	98	24,26	67	17,59
<i>Staphylococcus aureus</i> , OXA-R (SARM)	92	25,48	131	23,35
<i>Enterobacter cloacae</i> , C3G-R	47	39,83	32	35,16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , CAR-R	35	11,63	28	7,61
<i>Acinetobacter baumannii</i> , CAR-R	19	65,52	4	40

Una de las consecuencias más graves del incremento de BLEE en las infecciones adquiridas en la comunidad, radica en la dificultad de elección del tratamiento empírico en el ingreso hospitalario. Este hecho conlleva un retraso en el inicio de un tratamiento adecuado por no considerarse la presencia de estos microorganismos, relacionándose con un incremento en la mortalidad de los pacientes (24).

## 2. INFECCIONES POR BLEE: ¿DÓNDE PODEMOS INTERVENIR?

### 2.A. Utilización de antibióticos y emergencia de BLEE

La aparición de resistencias a los antibióticos es un proceso complejo en el que están implicados múltiples factores. Los más destacados en la literatura en humanos son la utilización de antibióticos, hospitalizaciones prolongadas, presencia de mecanismos invasivos (intubación endotraqueal, instauración de

catéteres...), residencia en instituciones de pacientes crónicos y el incumplimiento de las medidas de control de infecciones. De todos ellos, la utilización de antibióticos parece contribuir de forma notable en la emergencia de resistencias bacterianas, siendo además un factor sobre el que se puede intervenir.

En el caso de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE, en un estudio llevado a cabo en un hospital de tercer nivel, se realizó un análisis de correlaciones de series temporales entre el consumo de antibióticos y la prevalencia de *E. coli* productora de BLEE en la orina. El resultado fue el desarrollo de un modelo en el que se demostró que el uso excesivo de antibióticos afectaba la prevalencia de BLEE dos trimestres después (25). Múltiples estudios han mostrado que el uso de antibióticos, principalmente el uso de cefalosporinas de tercera generación, son un importante factor de riesgo para la infección y colonización por este microorganismo, tanto en infección nosocomial como en la adquirida en la comunidad (26). También se ha mostrado el uso de tetraciclinas como un factor de riesgo para la colonización por BLEE, con un riesgo incrementado de una infección posterior por este microorganismo (27).

Si analizamos los datos más actuales proporcionados por el Plan Nacional de Resistencia a Antibióticos (PRAN), podemos observar que, gracias a las estrategias del Plan Nacional, en los últimos años se ha producido una disminución del consumo de antibióticos tanto a nivel hospitalario como comunitario (Figura 6). Sin embargo, aunque a nivel hospitalario se ha mantenido estable, se ha producido un incremento de cefalosporinas de 3ª generación y tetraciclinas, fundamentalmente en atención primaria.

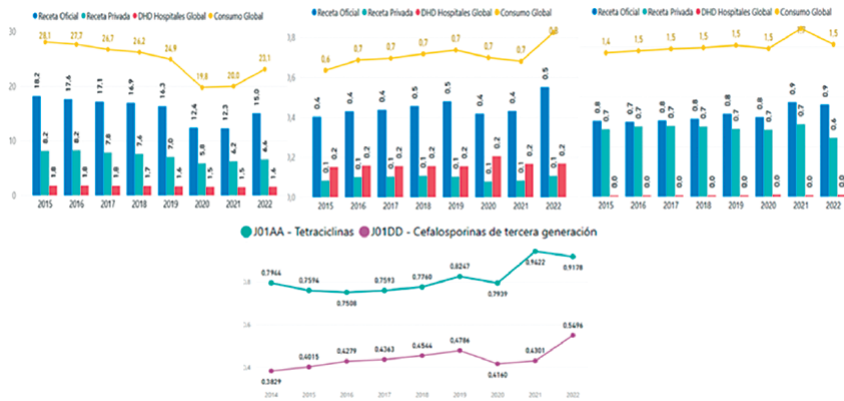
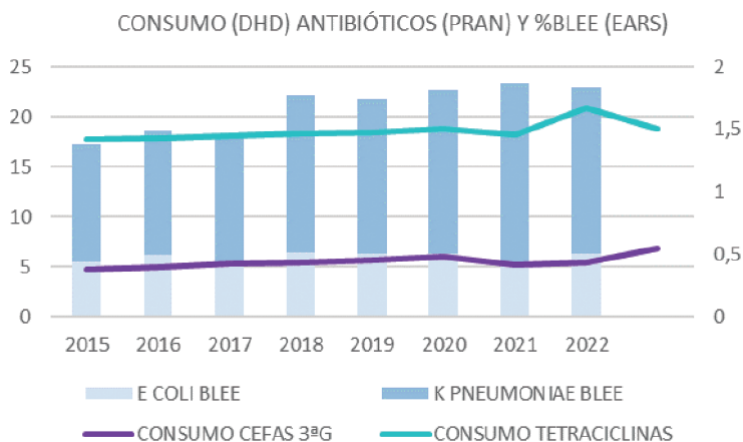


Figura 6. A) Consumo total de antibióticos para uso sistémico (hospital y atención primaria) B) consumo de cefalosporinas (hospital y atención primaria) C) consumo de tetraciclinas (hospital y atención primaria) D) consumo de cefalosporinas y tetraciclinas en atención primaria (PRAN)

Aunque no podemos afirmar con los datos de los que se dispone para este análisis, que el consumo de antibióticos sea un factor independientemente asociado al incremento de BLEES, al correlacionar los datos proporcionados

por el EARS de porcentaje de enterobacterias productoras de BLEE ( $\approx$ R a Cefalosporinas 3<sup>a</sup>G) y los datos de consumo de antibióticos en la comunidad, proporcionados por el PRAN, observamos una tendencia entre el consumo de cefalosporinas de 3<sup>a</sup>G y la emergencia de *E coli* resistente a Cefalosporinas de 3<sup>a</sup>G (coeficiente Pearson=0,62; p=0,068) y *K pneumoniae* R a Cefalosporinas de 3<sup>a</sup>G (coeficiente Pearson=0,62; p=0,078). Así mismo, encontramos una correlación entre el uso de tetraciclinas en la comunidad y *K pneumoniae* (coeficiente Pearson=0,75; p=0,021) (Gráfico 1).

Gráfico 1: Consumo de cefalosporinas y tetraciclinas en la comunidad en DHD (datos PRAN) y % de enterobacterias resistentes a Cefalosporinas de 3<sup>a</sup> generación ( $\approx$ BLEE) (Datos EARS)



Múltiples experiencias, principalmente en infecciones urinarias y bacteriemias, aunque también en infección respiratoria, han investigado los factores relacionados con la adquisición de enterobacterias productoras de BLEES tanto de adquisición nosocomial como adquirida en la comunidad (26, 28-31, 33). En todos ellos, el consumo previo de cefalosporinas de 3<sup>a</sup>G fue un factor independientemente asociado a infección por BLEE. Otros factores que se asociaron independientemente fueron el consumo previo de quinolonas (32), el consumo previo de macrólidos (33), el consumo previo de otros betalactámicos (29), el uso de catéter urinario (32) y la colonización por BLEE (34).

Por tanto, la gestión del uso de estos antibióticos por parte del farmacéutico, tanto en el hospital como en la comunidad, es fundamental en el control de las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE.

## 2.B. Optimización del tratamiento antibiótico en las infecciones por BLEE

Los farmacéuticos desempeñan un papel imprescindible en la utilización segura y efectiva de los fármacos antiinfecciosos, y por ello son piezas clave en las políticas de antibióticos y en los programas de optimización de antimicrobianos.

Un aspecto crucial en este sentido son las intervenciones de ayuda a la prescripción para seleccionar tratamientos empíricos más apropiados, lo cual es especialmente dificultoso en el contexto de las enterobacterias productoras de BLEE. En este tipo de infecciones, además del conocimiento puramente farmacológico, es imprescindible tener en cuenta el mapa epidemiológico del entorno del paciente y sus antecedentes, especialmente en infecciones graves adquiridas en la comunidad. La presencia de enterobacterias productoras de BLEE es un factor independientemente asociado a la mortalidad de los pacientes tanto en el hospital como en la comunidad, precisamente debido al retraso en el inicio de un tratamiento apropiado por una cobertura empírica insuficiente frente a estos microorganismos (35).

Además, como con el uso de otros medicamentos, es esencial identificar y manejar los problemas relacionados con los medicamentos, como la adherencia, los efectos adversos, las interacciones y los ajustes posológicos en base a las características de los pacientes, tareas intrínsecas de la profesión farmacéutica. En el ámbito de la antibioticoterapia, es de especial relevancia garantizar concentraciones adecuadas en el lugar de la infección, imprescindible para lograr la eficacia terapéutica sin producir efectos adversos ni promover la selección de cepas resistentes. Como veremos más adelante, los servicios de farmacocinética desempeñan un papel clave en este sentido, al ayudar a optimizar las dosis y la administración de los antibióticos. También en esta área de la farmacología es de vital importancia no alargar los tratamientos antibióticos más de lo necesario, ni utilizar antibióticos de espectro más amplio de lo necesario en los tratamientos dirigidos, ya que contribuye a un incremento de la presión selectiva y a la emergencia de cepas resistentes. Los farmacéuticos de forma rutinaria son los encargados de comprobar que esto no ocurra, siempre en colaboración con otros profesionales sanitarios (médicos, microbiólogos y enfermeros).

Para finalizar, el farmacéutico, a través de su labor educativa, puede formar a otros profesionales y puede ser fundamental para garantizar el cumplimiento adecuado de las pautas terapéuticas por parte de los pacientes, lo que contribuye a maximizar los resultados terapéuticos y minimizar los riesgos asociados con el uso de medicamentos. En conjunto, estas acciones fortalecen la seguridad y la eficacia de la terapia farmacológica, promoviendo así la salud de los pacientes y ayudando a controlar el incremento de las cepas resistentes.

A continuación, se explicarán aquellas estrategias de las que dispone el farmacéutico para lograr los objetivos expuestos, y que queda englobado dentro de las políticas antibióticas hospitalarias y comunitarias.

### **3. POLÍTICA DE ANTIBIÓTICOS**

#### **3.A. El papel del farmacéutico en las políticas de antibióticos**

Las estrategias dirigidas a optimizar la terapia antiinfecciosa se incluyen en el término conocido como Política de Antibióticos, esencial para preservar la



eficacia de los tratamientos antibióticos. En la actualidad, la política de antibióticos se considera un pilar básico en los hospitales, proporcionando beneficios no solamente clínicos, sino también epidemiológicos y económicos. Los resultados de un metaanálisis, mostraron que los resultados clínicos en términos de mortalidad son mejores cuando estas medidas se llevan a cabo (36).

En los hospitales españoles, esta labor es responsabilidad de la Comisión de Infecciones y Política Antimicrobiana, encargada de diseñar Programas para la Optimización de Antimicrobianos (PROA) (38).

Las estrategias desarrolladas por la Comisión de Infecciones y Política Antimicrobiana se pueden dividir en dos grandes grupos: las destinadas a utilizar los antibióticos de forma adecuada para así intentar reducir la emergencia de bacterias resistentes a éstos y, por otro lado, las destinadas a prevenir la transmisión horizontal de estas bacterias resistentes.

En un intento de evitar la transmisión horizontal entre los pacientes hospitalizados se llevan a cabo medidas de control de infecciones, como el lavado de manos, aislamiento de determinados pacientes infectados, realización de cultivos ambientales, etc. Otro factor determinante que favorece la transmisión de bacterias multirresistentes es una estancia hospitalaria prolongada, por lo que debe procurarse reducir los días de hospitalización de los pacientes, siempre que sea posible.

Con el fin de optimizar la utilización de antibióticos, hay publicadas diversas estrategias, que se analizarán en el siguiente apartado, y que deberían estar incluidas en los PROA de los hospitales. Estas medidas no se aplican individualmente, suelen combinarse para que el resultado sea óptimo.

Los profesionales principales de estos programas multidisciplinarios a menudo incluyen médicos especialistas en enfermedades infecciosas, farmacéuticos clínicos, profesionales de control de infecciones y epidemiólogos hospitalarios (37).

En una revisión de la Cochrane que analizaba la relación entre las políticas de antibióticos y la reducción del uso de los mismos (37), se mostró que, de las 221 intervenciones realizadas, el 51% (112) fueron llevadas a cabo por equipos multidisciplinarios, mientras que el 24% (54) estuvieron a cargo de médicos especialistas, ya sea en enfermedades infecciosas o microbiología. Por su parte, el 16% (35) fueron realizadas por médicos del departamento, como por ejemplo del área de emergencias o cuidados críticos, y el 9% (20) fueron gestionadas por farmacéuticos.

Los farmacéuticos, con su experiencia en farmacoterapia y conocimiento de los antimicrobianos, desempeñan un papel clave en estos equipos. Su actuación engloba diversas actividades de gestión, auditorías prospectivas para el ajuste de dosis, transición de la administración intravenosa a oral o desescalada terapéutica, y también el desarrollo de guías y protocolos, o labores de educación. Una revisión sistemática reciente del papel del farmacéutico en estos programas mostró que la intervención del farmacéutico mejora significativamente la prescripción de antibióticos, reduciendo su uso innecesario, optimizando



la terapia y mejorando los resultados clínicos y los costes. Además, las tasas de aceptación de las recomendaciones son altas (39). Los resultados de esta revisión sistemática de la literatura muestran que los farmacéuticos desempeñan un papel fundamental en los Programas de Optimización de Antimicrobianos (PROA), lo que conduce a una mejor utilización de antibióticos y resultados para los pacientes.

En el ámbito de la farmacia comunitaria, los resultados también son favorables, pero la información disponible es mucho más escasa y los resultados menos consistentes. En una revisión panorámica de la literatura (scoping review) analizando el impacto de las intervenciones farmacéuticas en un programa de control de antibióticos, se mostró la mejora en la prescripción de antibióticos con las intervenciones farmacéuticas en un PROA en comparación con la atención habitual ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, también concluían que los resultados obtenidos no son fácilmente generalizables por no encontrar una metodología consistente en la implantación de las intervenciones analizadas (40).

En este sentido, los farmacéuticos comunitarios tienen un gran potencial para intervenir en estos programas, y hay grandes esfuerzos dirigidos en ese sentido, pero todavía se deben superar algunas barreras para su implementación de forma general. En un estudio cualitativo llevado a cabo en Reino Unido, identificaban la falta de formación especializada, el tiempo y el espacio, como principales barreras en la implementación de los PROA en la farmacia comunitaria (41).

### **3.B. Estrategias en política de antibióticos y su impacto en las infecciones por blee**

#### **3.B.1. Intervenciones educativas**

##### **RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA DE LA IDSA (42,43)**

*“La formación de los clínicos es considerada un elemento esencial en cualquier programa diseñado para influenciar las conductas de prescripción y puede proveer un conocimiento que incrementa y mejora la aceptación de las estrategias de política de antibióticos (evidencia A-III). Sin embargo, los programas de formación aisladamente, sin la incorporación de intervenciones activas, tienen poco efecto en las pautas de prescripción y no han demostrado un impacto importante (evidencia B-II)\*.”*

\*Grado de evidencia científica para recomendar su utilización: A (buena evidencia); B (evidencia moderada); C (pobre evidencia). Calidad de la evidencia científica: I ( $\geq 1$  ensayo clínico randomizado); II ( $\geq$  ensayo clínico no randomizado); Series de tiempo múltiple; resultados llamativos de estudios no controlados); III (opiniones de expertos, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o comités de expertos).

Los programas de educación incluyen sesiones del servicio, conferencias, programas de formación continuada, entrevistas educativas, distribución de folletos y materiales educativos, diseñados para concienciar de la importancia

de la utilización adecuada de los antibióticos y su influencia en la aparición de resistencias (44).

Estos programas deberían integrarse en todos los PROA, dada la relación existente entre el nivel de conocimiento necesario para utilizar correctamente los antibióticos y la formación específica que tienen los médicos prescriptores. Sin embargo, a pesar de ser una de las principales áreas de actuación para lograr un uso apropiado de los antibióticos, es necesaria la aplicación de estrategias combinadas que engloben tanto planes de educación como otras estrategias de política de antibióticos (43). Se ha mostrado como las intervenciones educativas mejoran el cumplimiento de las políticas antibióticas establecidas y en especial, mejoran las intervenciones de carácter restrictivo, que como se explicará más adelante pueden ser rechazadas inicialmente por el médico prescriptor (45).

Los farmacéuticos son una pieza clave en los programas de educación a otros profesionales sanitarios, así como a los pacientes (46,47). En una revisión de la Cochrane (45) se demostró la efectividad de las intervenciones educativas, y muy especialmente cuando iban acompañadas de retroalimentación, mostrando una reducción de infecciones por gérmenes multirresistentes. En la mayoría de estas intervenciones el farmacéutico tenía un papel directo en las labores educativas. Ejemplo de ello, es el Programa Institucional para la Prevención y Control de Infecciones Asociadas a la Atención Sanitaria y Supervisión de Antimicrobianos (PIRASOA), implementado en 2014 en todos los centros de atención pública de Andalucía (31 hospitales y 27 distritos de atención primaria), de carácter multidisciplinar, con un papel fundamental del farmacéutico tanto a nivel hospitalario como en atención primaria y basado principalmente en entrevistas educativas presenciales sobre la prescripción de antimicrobianos. Este programa mostró una reducción de las tasas de tratamiento antimicrobiano inapropiado (3% trimestral;  $p < 0,001$ ), del consumo de antibióticos (-0,9%;  $p < 0,001$ ), así como de las resistencias (-1,8 ( $p = 0,002$ ) en todo el sistema de atención sanitaria (48).

Este mismo grupo de trabajo, llevó a cabo una intervención cuasiexperimental en 214 centros de salud, para analizar si un PROA en atención primaria sería sostenible a largo plazo y reduciría la incidencia de infecciones causadas por *E coli* productora de BLEE en la comunidad. La actividad principal del programa, igual que en la experiencia anterior, consistía en entrevistas educativas en el marco de un equipo multidisciplinario, con farmacéuticos de atención primaria. Se analizó el uso trimestral de antibióticos y la calidad de las prescripciones, así como la incidencia de infecciones por *E coli* productora de BLEE en la comunidad. Se observó una reducción significativa en el uso de ciprofloxacino y cefalosporinas y una disminución en la incidencia de infecciones por *E coli* BLEE después de la implementación del programa, por lo que los investigadores concluían que un PROA basado en entrevistas educativas en atención primaria mejora el uso de antibióticos y reduce la incidencia de resistencia en la comunidad (49).

En la farmacia comunitaria, los farmacéuticos también tienen un papel fundamental en la educación de la salud, al ser el primer profesional sanitario de contacto para el paciente y tienen la responsabilidad de proporcionar información y educación sobre el uso adecuado de los antibióticos y la resistencia a los mismos. Esto incluye educación para evitar el uso innecesario de antibióticos, asegurar el cumplimiento terapéutico, asegurar que comprenden las pautas posológicas, etc. Por tanto, tienen un papel crucial como fuente de información, evitando visitas médicas no necesarias y contribuyendo a la efectividad, seguridad y prevención de las resistencias. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el hospital, la falta de recursos suele dificultar la implementación de estas estrategias, que requieren un tiempo considerable para llevarlas a cabo, por lo que es imprescindible un mayor apoyo de estas estrategias a nivel comunitario (50).

#### **Conclusiones intervenciones educativas**

- *Los farmacéuticos tienen un papel clave en las intervenciones educativas, proporcionando información a otros profesionales sanitarios y a los pacientes*
- *Los programas de educación son imprescindibles en combinación con otras estrategias, mejorando el cumplimiento de las políticas antibióticas y potenciando el buen uso de los antibióticos.*
- *Los programas basados en entrevistas educativas pueden reducir el consumo de determinados antibióticos, observándose como resultado una disminución de las infecciones.*

### **3.B.2. Intervenciones restrictivas**

#### **RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA DE LA IDSA (42, 43)**

*“Las políticas restrictivas pueden conducir a una inmediata y significativa disminución en la utilización de antibióticos y en los costes (evidencia A-II) y pueden ser beneficiosas como parte de la estrategia para superar un brote de una infección nosocomial (evidencia B-II)”.*

*“No hay datos suficientes para recomendar de forma rutinaria la rotación cíclica de antibióticos como estrategia para disminuir las resistencias antimicrobianas durante largos períodos de tiempo (evidencia C-II). Sustituir un antimicrobiano por otro puede disminuir la presión antibiótica y reducir las resistencias al antibiótico restringido, sin embargo, la reintroducción del agente puede seleccionar nuevamente resistencias en la población bacteriana”.*

\*Grado de evidencia científica para recomendar su utilización: A (buena evidencia); B (evidencia moderada); C (pobre evidencia). Calidad de la evidencia científica: I ( $\geq 1$  ensayo clínico randomizado); II ( $\geq$  ensayo clínico no randomizado; Series de tiempo múltiple; resultados llamativos de estudios no controlados); III (opiniones de expertos, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o comités de expertos).

Las estrategias restrictivas se basan en limitar el uso de determinados antibióticos o familias de antibióticos. Las decisiones sobre los fármacos a restringir se llevan a cabo por los miembros de los Comités de Farmacia y Terapéutica, en los que el farmacéutico tiene un papel central.

#### *Guía farmacoterapéutica*

Los hospitales disponen de Comités de Farmacia y Terapéutica que tienen, entre sus objetivos, la actualización periódica de la Guía Farmacoterapéutica (GFT).

Una buena selección de antibióticos, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), debe reducir la guía al mínimo número de agentes necesarios, evitar duplicidades, considerar la sensibilidad de la propia flora hospitalaria y limitar el uso de determinados antibióticos en base a indicaciones especiales, toxicidad o coste excesivo.

Los fármacos no incluidos en la GFT, deben ser solicitados específicamente para un uso y un paciente determinado y aprobados antes de su adquisición. Este hecho constituye una política restrictiva habitual en la gran mayoría de los hospitales.

#### *Restricción de determinados antibióticos o familias de antibióticos*

Esta estrategia se basa en limitar el uso de determinados antibióticos a unas indicaciones específicas, generalmente mediante la aprobación previa a la dispensación por parte del equipo de seguimiento de tratamientos antibióticos, o mediante la dispensación inicial pero posterior revisión por este equipo en días posteriores. Las políticas restrictivas se aplican generalmente a los antibióticos de mayor espectro, como es el caso de los carbapenémicos, a los antibióticos que conllevan una rápida emergencia de resistencias, como las cefalosporinas, y a los antibióticos que llevan asociada una mayor toxicidad, como los aminoglucósidos. La restricción de antibióticos suele tener un efecto inmediato y directo sobre el consumo de estos fármacos y es una estrategia dirigida a reducir la resistencia a los antibióticos y los costes. Estas políticas suelen asociarse a buenos resultados en determinadas condiciones, especialmente en la aparición de brotes por bacterias resistentes, aunque presentan otras limitaciones. En una revisión sistemática Cochrane sobre el impacto de las estrategias de política de antibióticos, se realizó un metaanálisis con metaregresión de 221 estudios, de los cuales 58 eran ensayos clínicos aleatorizados (45). Las intervenciones se dividieron en dos categorías: intervenciones restrictivas e intervenciones de ayuda a la prescripción. Los investigadores mostraron que ambos tipos de intervenciones tuvieron buenos resultados, reduciendo el número de tratamientos inapropiados al incrementar la proporción de pacientes tratados de acuerdo con las recomendaciones. Las intervenciones de política de antibióticos mostraron una reducción de la duración de los tratamientos (1.95 días menos por participante (IC del 95%: 2.22 a 1.67), la duración de la estancia hospitalaria (1.1 días menos por participante (IC del 95%: 1,5 a 0.7), y ello sin afectar la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, consideran que las inter-

venciones restrictivas podrían dar lugar a retrasos a la hora de implementar un tratamiento antibiótico apropiado y no hay evidencia suficiente que indique su impacto en la mortalidad, ya que solamente en uno de los ensayos clínicos analizados con intervenciones de tipo restrictivo se analizaba este resultado. Además, también concluyen que este tipo de intervenciones, podrían fomentar la falta de comunicación y de confianza entre los médicos prescriptores y los equipos PROA.

Otra consecuencia de las políticas restrictivas es que suele producirse una reducción significativa de los antibióticos restringidos, sin embargo, esto va acompañado un aumento compensatorio, de otros antibióticos para suplir esa restricción. Esto fue mostrado hace muchos años por Peterson, que lo denominó “squeeze the antibiotic balloon”, término que sigue utilizándose desde entonces por otros investigadores (51).

Diversas experiencias muestran este tipo de estrategias en un intento de controlar las infecciones por BLEE. En esta línea están los resultados de un programa de restricción del uso de cefalosporinas (52) para hacer frente a un brote de cepas de *Klebsiella spp.* productoras de BLEE. Se compararon las tasas de colonización por cepas de *Klebsiella spp.* resistentes a ceftazidima del año anterior a la implantación de la medida con las del año posterior. Los resultados mostraron una reducción en el número de cepas de *Klebsiella spp.* productoras de BLEE del 44,0% ( $p < 0,01$ ). Esta disminución se observó de forma más acusada en la UCI. En este estudio, la utilización de cefalosporinas disminuyó en un 80,1%, pero de forma paralela la utilización de imipenem aumentó en un 140,6%, lo que se asoció a un aumento del 69% en el número de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a este antibiótico. Otros estudios han mostrado la restricción de cefalosporinas o quinolonas con buenos resultados en el control de enterobacterias productoras de BLEE, pero con consecuencias en el incremento de otros antibióticos y la aparición de otras cepas resistentes (“squeeze the antibiotic balloon”)(53, 54).

Estos estudios ponen de manifiesto una de las limitaciones más importantes de las estrategias restrictivas, que consiste en la posible sobreutilización de antibióticos de amplio espectro disponibles en el hospital, para paliar la carencia del antibiótico restringido (51).

Es por ello, que se buscaron estrategias con un enfoque global, como las que se muestran a continuación, con una vigilancia detallada del consumo del resto de los antimicrobianos, y que tienen por objetivo la diversificación en la prescripción de antibióticos

#### “Cycling” y “Mixing”

La rotación cíclica de antibióticos, conocida con el término inglés de “antibiotic cycling”, consiste en la sustitución periódica de una clase de antibiótico por otra clase, o combinación, que presente un espectro de actividad similar, pero que no compartan el mismo mecanismo de resistencia. Durante cada periodo o ciclo, de duración entre unas semanas y pocos meses, sólo pueden utilizarse aquellos antibióticos correspondientes a ese ciclo. Esta estrategia se

ha descrito principalmente en las UCI, en un intento de disminuir las resistencias bacterianas, sustituyendo el antibiótico antes de que éstas se produzcan y preservando su actividad para volver a ser introducido en el hospital en un ciclo posterior.

Esta estrategia tiene su origen en la década de los años 80, en una experiencia llevada a cabo por Gerding y colaboradores durante 10 años (55). En este estudio la elevada resistencia a gentamicina constituía una limitación en la utilización del aminoglucósido, por lo que se realizó la rotación cíclica de amikacina y gentamicina durante el periodo de estudio. Mediante la utilización de ciclos de 12-51 meses, se observó una disminución significativa en la tasa de resistencia a gentamicina cuando el aminoglucósido utilizado fue amikacina. No obstante, los valores de resistencia a gentamicina se recuperaron rápidamente tras la primera reintroducción del aminoglucósido. Por ello, la posterior reintroducción de gentamicina se realizó de forma más gradual, no observándose entonces la rápida recuperación de resistencia al aminoglucósido detectada en la primera reintroducción. Este trabajo sugiere que la rotación cíclica de antibióticos pertenecientes a la misma clase puede ser una buena estrategia para frenar las resistencias en determinadas circunstancias.

Estudios posteriores han mostrado resultados controvertidos. En algunos de ellos se han observado beneficios en la aplicación de esta estrategia, principalmente en la reducción en la resistencia a los antibióticos y la disminución de infecciones nosocomiales por bacterias resistentes (56), pero en otros estudios se han obtenido resultados menos favorables, mostrando como principal limitación, que aunque se observa una mejoría durante la estrategia, las resistencias se incrementan nuevamente al regresar a la política estándar, cuestionando esta estrategia de política de antibióticos (57). En una revisión sistemática y metanálisis analizando la rotación cíclica de antibióticos, evaluando 12 estudios con criterios estrictos de calidad metodológica, la estrategia mostró ser eficaz en la reducción de bacterias multirresistentes ( $p = 0.028$ ), observándose este beneficio en *Pseudomonas aeruginosa* y SARM, pero no hubo diferencias en otras bacterias como *Acinetobacter baumannii*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli*, *BLEE*, *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Enterococcus resistente a vancomicina*. En un subanálisis de este metanálisis, la rotación cíclica o “antibiotic cycling” se comparaba con otra estrategia que todavía proporciona una mayor heterogeneidad de los antibióticos, “antibiotic mixing” sin observarse diferencias entre ambas estrategias ( $p = 0.758$ ) (58).

La estrategia de “antibiotic mixing”, consiste en tratar a cada paciente consecutivo con un antibiótico diferente dentro del arsenal terapéutico disponible en el hospital. El orden de los antimicrobianos está preestablecido de modo similar a como ocurre en la rotación de antibióticos. Sin embargo, de esta forma se consigue una distribución heterogénea, ya que todos los antimicrobianos son utilizados simultáneamente en proporciones similares. Esta estrategia surge debido a que ciertos modelos matemáticos han demostrado que una utilización más heterogénea de los antibióticos, es decir, un uso más equilibrado de todos los antibióticos disponibles es el modo más adecuado de disminuir la

presión antibiótica y, por tanto, las resistencias bacterianas (59). En un estudio a gran escala que analizó datos de 20 hospitales en Suiza se mostró una correlación negativa entre la tasa de resistencia a los medicamentos y la diversidad en el uso de antibióticos (coeficiente =  $-0.52$ ;  $p < 0.05$ ) (60). También otros estudios han mostrado que alternar antibióticos estructuralmente similares podría restaurar la susceptibilidad de las bacterias resistentes a los antibióticos (61). En concordancia a los resultados de los modelos matemáticos, se encuentran los de un estudio llevado a cabo en 2.621 pacientes críticos (62). En este trabajo se analizó el grado de heterogeneidad antibiótica de cuatro estrategias diferentes y su impacto en el control de resistencias. La prescripción específica por paciente, la rotación de antibióticos no restrictiva, la rotación de antibióticos con un antimicrobiano restringido y el “mixing” constituyeron las cuatro estrategias evaluadas. Los resultados mostraron que la rotación de antibióticos, tanto la preferente como la restrictiva, se asociaron a unas pautas de prescripción más homogéneas, mientras que el “mixing” y la prescripción específica por paciente se asoció a unas pautas más heterogéneas. Además, se observó que un alto grado de homogeneidad en la prescripción facilitaba la colonización por enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores, incluyendo brotes de *Acinetobacter baumannii* en el periodo de prioridad de imipenem, así como de enterobacterias productoras de BLEE en el periodo de prioridad de cefalosporinas antipseudomónicas. Los resultados de este estudio sugieren una eficacia superior de las estrategias que implican una mayor heterogeneidad en la prescripción de antibióticos.

#### **Conclusiones intervenciones restrictivas**

- *Los Comités de Farmacia y Terapéutica son los encargados de tomar las decisiones referentes a la restricción de determinados antibióticos. Los farmacéuticos son parte integral en estos equipos multidisciplinares.*
- *Las intervenciones restrictivas aumentan el cumplimiento de las políticas de antibióticos, reducen la duración de los tratamientos, la estancia hospitalaria y son útiles en frenar brotes por bacterias multiresistentes. Sin embargo, a largo plazo, estas políticas presentan otras limitaciones, entre ellas la falta de comunicación y confianza entre médicos prescriptores y equipos PROA.*
- *Restringir el uso de quinolonas y/o cefalosporinas tiene un impacto positivo en la selección de enterobacterias productoras de BLEE. Sin embargo, esto suele ir acompañado un aumento compensatorio de otros antibióticos para suplir esa restricción, con la aparición de otras cepas resistentes («squeeze the antibiotic balloon»)*
- *Las intervenciones restrictivas que proporcionan una mayor heterogeneidad de los antibióticos prescritos (“cycling”, “mixing”) parecen tener un mayor impacto en el control de la resistencia, aunque estos resultados son controvertidos. En la literatura existe alguna experiencia favorable en la disminución de enterobacterias productoras de BLEE, sin embargo, no hay suficiente evidencia para recomendar esta estrategia para su control.*



### 3.B.3. Intervenciones de ayuda a la prescripción

#### **Recomendaciones basadas en la evidencia de la IDSA (42, 43)**

*“El desarrollo mediante un equipo multidisciplinar de guías prácticas basadas en la evidencia, que incorporen los microorganismos y patrones de resistencia locales, pueden mejorar la utilización de antimicrobianos (evidencia A-I).”*

*“Las auditorías de utilización de antibióticos, mediante interacción directa y feedback con el prescriptor, llevadas a cabo por el infectólogo o por el farmacéutico clínico especializado en enfermedades infecciosas, puede reducir la utilización inapropiada de antimicrobianos (evidencia A-I).”*

*“La desescalada terapéutica de la terapia empírica antimicrobiana en base a los resultados del estudio microbiológico y la eliminación de tratamientos combinados redundantes consiguen centralizarse de manera más efectiva en el patógeno causal, resultando en una disminución de la exposición a los antibióticos y un ahorro sustancial de los costes (A-II).”*

*“La tecnología de la información sanitaria mediante las órdenes médicas electrónicas (A-III), la CPOE (Computer Physician Order Entry) (B-II) y el soporte de las decisiones clínicas (clinical decision support) (B-II), pueden mejorar la toma de decisiones mediante la incorporación de información específica de cada paciente, como información de cultivos microbiológicos y sensibilidades, función renal y hepática, interacciones farmacológicas, alergias y costes.*

*“El seguimiento a través de programas informáticos puede facilitar una buena política de antibióticos centrándose eficientemente en las intervenciones antimicrobianas, realizando un seguimiento de las cepas resistentes de los microorganismos e identificando las infecciones nosocomiales y los acontecimientos adversos de los medicamentos (B-II).”*

\*Grado de evidencia científica para recomendar su utilización: A (buena evidencia); B (evidencia moderada); C (pobre evidencia). Calidad de la evidencia científica: I ( $\geq 1$  ensayo clínico randomizado); II ( $\geq 1$  ensayo clínico no randomizado); Series de tiempo múltiple; resultados llamativos de estudios no controlados); III (opiniones de expertos, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o comités de expertos).

Los equipos PROA de los hospitales llevan a cabo intervenciones orientadas a los médicos para mejorar las prácticas de prescripción de antibióticos, proporcionando asesoramiento y recomendaciones para la optimización de los tratamientos antimicrobianos.

#### *Elaboración de guías y protocolos*

La utilización de guías de práctica clínica es cada vez más frecuente en los hospitales y otros ámbitos sanitarios. Muchas de las guías actuales han introducido los criterios de medicina basada en la evidencia, siendo en muchas ocasiones recomendaciones fundamentales para el desarrollo de estos programas en muchos centros y para la toma correcta de decisiones. Estas guías son elaboradas por equipos multidisciplinarios, en los que el farmacéutico tiene una participación destacada en su elaboración (38,63) y suelen tener una alta aceptación (64).



Aunque el cumplimiento de estas recomendaciones por norma general se relacionan con unos mejores resultados clínicos (58), existe alguna experiencia con resultados poco favorables. En un estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo en pacientes críticos con elevado riesgo de neumonía por microorganismos multirresistentes, evaluaron la adherencia a guías de práctica clínica de la IDSA en pacientes con neumonía nosocomial y las repercusiones clínicas de esta adherencia (65). Para ello compararon 129 pacientes en los que el tratamiento empírico se realizó en base a las recomendaciones de las guías frente a 174 pacientes que no cumplieron dichas recomendaciones. La mortalidad a los 28 días fue mayor en el grupo de adherencia a las guías (34% vs. 20%). El análisis de Kaplan-Meier estimó una supervivencia a los 28 días del 65% en el grupo de cumplimiento frente al 79% en el grupo de no cumplimiento ( $p=0,0042$ ), diferencia que se mantuvo también al ajustar por la gravedad de los pacientes. Estos resultados podrían haber estado relacionados con la falta de cobertura de determinados microorganismos multirresistentes. Ante la mayor mortalidad en el grupo de pacientes de cumplimiento de las guías, los autores recomendaban la realización de un ensayo clínico randomizado para confirmar los resultados.

Es por ello por lo que puede que tenga mayor relevancia la elaboración de protocolos y guías por parte del equipo PROA del hospital en base la epidemiología del ámbito donde va a ser aplicado. Estos protocolos deben actualizarse periódicamente en función de los patrones de resistencia e incluir las novedades terapéuticas. Algunos estudios han demostrado la eficacia de estos protocolos, tanto para evitar la utilización innecesaria de antibióticos como para incrementar la efectividad de los antibióticos prescritos. Ejemplo de ello es un estudio prospectivo llevado a cabo en un hospital de 1500 camas con una elevada tasa de aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE (30% para *E coli* y 40% para *K pneumoniae*), en el que se analizó protocolo clínico para el manejo de estas infecciones. El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad y los resultados clínicos tras la implantación del protocolo, observándose resultados favorables en el grupo de implantación, con una duración más corta del tratamiento con carbapenémicos (6 versus 8 días,  $P<0.001$ ), y menor proporción de efectos adversos (5,4% vs.12,5%;  $p=0,037$ ). No se observaron diferencias significativas en las tasas de éxito ni en la mortalidad (66).

#### *Auditorías terapéuticas*

Las auditorías terapéuticas, se basan en recomendaciones personalizadas por parte del equipo multidisciplinar de PROA al médico prescriptor. Se han descrito varias experiencias mostrando un modelo de participación farmacéutica en el área de las enfermedades infecciosas para extender la cobertura integral proporcionada por los especialistas clínicos en farmacoterapia. En estas experiencias combinan fundamentalmente tareas de ayuda a la prescripción.

Dubrovskaya y colaboradores llevaron a cabo un estudio retrospectivo observacional en un hospital terciario analizando la intervención del farmacéutico en un programa de política de antibióticos. El programa que desarrollaron

era muy amplio, e incluía también preautorizaciones de determinados medicamentos y sesiones educativas, pero se fundamentaba primordialmente en auditorías prospectivas y retroalimentación como estrategias centrales. Estas intervenciones de ayuda a la prescripción incluían recomendaciones de ajuste de dosis en base a protocolos, información farmacocinética, recomendaciones suspensión de antibióticos, recomendaciones de desescalada terapéutica, etc. Se llevaron a cabo un total de 14.552 intervenciones. La aceptación de las intervenciones por los médicos prescriptores superó el 90%. Tras la implementación del programa se logró reducir el uso de antimicrobianos (el uso anual de antimicrobianos disminuyó en 6,4 días de terapia/1000 días-paciente) y la tasa de ingreso a los 30 días disminuyó en un 0,6% ( $p=0,019$ ) (67).

Otros autores también han descrito experiencias similares, integrando a los farmacéuticos en el equipo multidisciplinario para realizar intervenciones de ayuda a la prescripción. En muchas de estas experiencias se logra reducir el uso de antibióticos (68-72), los tratamientos inapropiados (70, 73, 74), la estancia hospitalaria (74,75) y los costes (71, 77).

Es evidente que el ámbito hospitalario, el papel del farmacéutico en los equipos PROA es fundamental en la toma de decisiones, pero también en el ámbito comunitario encontramos experiencias del importante papel que ejerce el farmacéutico en el manejo de los fármacos antiinfecciosos. En un estudio llevado a cabo por farmacéuticos de atención primaria, tuvo como objetivo disminuir la tasa de prescripción de antibióticos inapropiada en la bronquitis aguda, mediante auditorías y retroalimentación prospectiva, observándose una reducción significativa en el objetivo propuesto (75% vs. 60%;  $p<0,01$ ) (78).

También están descritas en la literatura experiencias favorables con este tipo de intervenciones en el manejo de infecciones por BLEE. En un estudio llevado a cabo por Ronda y colaboradores en la unidad de urología de un hospital español, se llevó a cabo un estudio cuasiexperimental pre-post intervención, para evaluar un programa de política de antibióticos basado en una intervención de auditoría y retroalimentación prospectiva (79). Tras la implementación del programa se observó una reducción del 9% de carbapenémicos ( $p=0,007$ ) y también disminuyó la incidencia de infecciones por gérmenes multirresistentes (microorganismos productores de carbapenemasas, *E faecium*, *C difficile* y enterobacterias productoras de BLEE).

Como muestran todas estas experiencias, los farmacéuticos dedican gran parte de su tiempo a optimizar las prescripciones de antibióticos, analizando los antibióticos más apropiados, y determinando las dosis y duración de tratamiento óptimo para la curación de la infección. Entre las estrategias de optimización de tratamientos antibióticos llevadas a cabo por los farmacéuticos, en el control de infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE destacan las recomendaciones de desescalada terapéutica. En una revisión sistemática de la literatura analizando el papel del farmacéutico en la desescalada terapéutica, se mostró que la intervención se acompañó de una reducción de la duración de los antibióticos, y de la estancia hospitalaria (39).

### *Recomendaciones de Desescalada terapéutica*

La selección de un tratamiento antibiótico apropiado es complicada. Esto es debido a diversos factores, entre los que se incluyen el elevado número de moléculas disponibles, el incremento de patógenos resistentes y la tendencia a la prescripción de las últimas novedades aparecidas en el mercado de los antibióticos. Numerosos estudios han mostrado que la prescripción empírica inadecuada de antibióticos está asociada a unos resultados terapéuticos desfavorables, mostrando una relación directa entre el retraso del inicio del tratamiento empírico adecuado y la mortalidad de los pacientes con infecciones graves. Es por ello que para el tratamiento de estas infecciones cada vez es más frecuente la prescripción empírica de tratamientos de amplio espectro para garantizar de esta manera la adecuada cobertura de todos los patógenos potenciales, incluso aquellos multirresistentes.

Sin embargo, tras valorar la respuesta clínica y obtener los resultados microbiológicos de susceptibilidad del microorganismo aislado, se debe valorar sustituir el tratamiento antibiótico empírico inicial por un antibiótico de espectro reducido, o bien su retirada cuando no hay evidencia de infección. El principio en el que se basa es que, si el paciente puede ser tratado eficazmente con tratamientos de espectro más reducido sin comprometer el resultado clínico final, se conseguirá preservar estos antibióticos de elevada utilidad y disminuir la selección de patógenos resistentes debido a una menor presión antibiótica. También se ha observado una disminución de costes y una reducción del riesgo de efectos adversos (66). La desescalada terapéutica, es cada vez más recomendada por las sociedades más reconocidas a nivel nacional e internacional (38,43,80).

Los pacientes con infecciones graves podrían ser los más beneficiados de esta estrategia debido a que en este tipo de pacientes, para que el tratamiento antibiótico sea eficaz, además de ser el apropiado, debe instaurarse lo antes posible.

Múltiples estudios han mostrado que la presencia de BLEE, tanto adquirida en el hospital como en la comunidad, se asocia a un retraso en proporcionar un tratamiento empírico adecuado con el consiguiente incremento de la estancia hospitalaria o mortalidad (34).

En un estudio prospectivo observacional, en un hospital español de tercer nivel, se analizó el impacto de la recomendación de desescalada terapéutica por parte del farmacéutico, en infecciones urinarias causadas por enterobacterias productoras de BLEE. En este estudio, la tasa de aceptación de la recomendación farmacéutica fue elevada (69.1%) y la duración de la estancia hospitalaria se redujo en 5 días ( $p=0,003$ ). La desescalada de carbapenémicos se asoció como un factor protector contra la mortalidad hospitalaria (74).

### *Programas informáticos de ayuda a la prescripción*

Una estrategia que resulta muy efectiva para promover la correcta utilización de los antibióticos es la intervención llevada a cabo con la ayuda de pro-

gramas informáticos. Un estudio prospectivo evaluó un programa informático de selección y dosificación de antibióticos en una UCI durante 12 meses (81). Dicho programa emitía avisos cuando las condiciones clínicas o fisiológicas de un paciente podían verse afectadas por el antibiótico o pauta antibiótica seleccionados. Un total de 545 pacientes fueron incluidos en el grupo sometido al soporte informático, mientras que 1.136 pacientes fueron asignados al grupo control. Los resultados mostraron en el grupo sometido a la estrategia una reducción en la prescripción de antibióticos (67% frente a 73%; $p<0,03$ ), una reducción en la prescripción de antibióticos para los que el paciente resultaba ser alérgico (6,4% frente a 13%; $p<0,01$ ), una reducción en la prescripción de dosis excesivas (16% frente a 36%; $p<0,01$ ) y una menor discordancia entre el antibiótico administrado y las sensibilidad del microorganismo frente al mismo (2,2% frente a 18%; $p<0,01$ ). Además, cuando se compararon frente a los pacientes que no recibieron el tratamiento propuesto mediante la aplicación informática y frente a los pacientes del grupo control, los sujetos que recibieron el tratamiento recomendado presentaron una reducción significativa en los costes del tratamiento antibiótico (102\$ frente a 427 y 340\$; $p<0,001$ ), en el total de costes hospitalarios (23.315\$ frente a 46.865 y 35.283\$; $p<0,001$ ), en la duración de la estancia en UCI (2,7 días frente a 8,3 y 4,9 días;  $p<0,001$ ) y en la duración de la estancia hospitalaria (10,0 frente a 16,7 y 12,9 días;  $p<0,001$ ).

Experiencias posteriores han mostrado resultados similares (82,83). Otras experiencias han mostrado incluso una reducción en las tasas de resistencia. En una experiencia llevada a cabo durante 7 años en un hospital universitario de tercer nivel en Australia, se relacionó la utilización de programas informáticos con una reducción de las resistencias, asociado la disminución de antibióticos de amplio espectro (84). En un estudio prospectivo pre-post intervención, llevado a cabo en un hospital de 750 camas en Corea, se analizó el impacto de un programa informatizado en el control de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, que incluía la restricción del uso de cefalosporinas de tercera generación. Los investigadores mostraron una disminución significativa del uso de cefalosporinas ( $P < 0.05$ ), sin embargo, por el efecto “Squeezing the antibiotic balloon” se incrementó el uso de carbapenems y betalactámicos con inhibidores de beta-lactamasas. La proporción de aislamientos de *K. pneumoniae* BLEE disminuyeron significativamente ( $P < 0.05$ ), sin embargo, La proporción de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a imipenem o piperacilina/tazobactam aumentó (85).

La utilización de soportes informáticos por parte de los farmacéuticos también es habitual en la farmacia comunitaria, la herramienta BOT PLUS© es un ejemplo de ello, herramienta utilizada a diario para identificar interacciones y otros problemas relacionados con los medicamentos, muchas veces instalados en los programas de dispensación, que alertan de estos problemas en las prescripciones de los pacientes. Existen en la literatura experiencias con el uso de programas informáticos en la farmacia comunitaria, también en el área de la antibioticoterapia, que presentan una gran aceptación por parte de estos profesionales (86).

### **Conclusiones de intervenciones de ayuda a la prescripción**

- *El farmacéutico tiene un papel clave en la elaboración de guías, protocolos y en las auditorías terapéuticas, con un gran impacto clínico y proporcionando resultados favorables en el manejo de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE.*
- *Las recomendaciones del farmacéutico de desescalada terapéutica reducen la duración de los tratamientos antibióticos y la estancia hospitalaria. Además, es fundamental en pacientes con infecciones por BLEE, disminuyendo el tiempo hasta la instauración de un tratamiento empírico apropiado, disminuyendo la mortalidad de los pacientes y disminuyendo la aparición de resistencias.*
- *La revisión de tratamientos por el farmacéutico a través de programas informáticos proporciona excelentes resultados tanto en el hospital como en la comunidad, fundamentalmente en la identificación de problemas relacionados con los medicamentos, pero también identificando errores relacionados con la sensibilidad antibiótica y contribuyendo a reducir las tasas de resistencias, incluidas las enterobacterias productoras de BLEE.*

### **3.B.4. Optimización en base a criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos (PKPD)**

#### **RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA DE LA IDSA (42, 43)**

*“El laboratorio de microbiología clínica juega un papel fundamental en la política de antibióticos proporcionando los resultados de los cultivos específicos de cada paciente y los datos de sensibilidades. De esta manera es posible optimizar el tratamiento antimicrobiano individual y ayudar en el control y seguimiento de microorganismos resistentes y en la investigación epidemiológica de los brotes bacterianos (evidencia A-III)”.*

*“La optimización individualizada de la posología es una parte fundamental”.*

\*Grado de evidencia científica para recomendar su utilización: A (buena evidencia); B (evidencia moderada); C (pobre evidencia). Calidad de la evidencia científica: I ( $\geq 1$  ensayo clínico randomizado); II ( $\geq 1$  ensayo clínico no randomizado; Series de tiempo múltiple; resultados llamativos de estudios no controlados); III (opiniones de expertos, basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o comités de expertos).

La selección del antibiótico más adecuado para el tratamiento de una infección es fundamental, pero igualmente relevante es la selección de la pauta posológica correcta, esto es, dosis, intervalo de administración y duración de tratamiento óptimos. En ausencia de estos requerimientos básicos se pueden obtener concentraciones que pueden ser subóptimas o excesivas, incrementando la posibilidad de resistencias en el primer caso o de toxicidad en el segundo, con la consiguiente ineficacia del tratamiento a pesar de que éste sea el apropiado desde el punto de vista microbiológico.

Es por ello por lo que los Servicios de Farmacocinética Clínica en los Servicios de Farmacia de los hospitales, llevan a cabo los ajustes posológicos y la monitorización de concentraciones plasmáticas de los fármacos, como herra-

mienta para la elección de una pauta posológica individualizada en determinados pacientes seleccionados. Esto es debido a que, en la práctica clínica, y muy especialmente en la terapéutica antiinfecciosa, nos encontramos con que, a pesar de la existencia de regímenes de dosificación estándar apropiados, se producen fallos del tratamiento por la imposibilidad de que el antibiótico alcance concentraciones adecuadas en el lugar de la infección. Es por ello por lo que desde hace unos años cada vez es más habitual la dosificación de antiinfecciosos en base a criterios farmacocinéticos-farmacodinámicos (PKPD), especialmente con antibióticos de margen terapéutico estrecho (aminoglucósidos, glicopéptidos, etc) y/o pacientes con infecciones graves y/o poblaciones especiales (obesos, insuficiencia renal, etc). Esta recomendación se basa en la relación entre la susceptibilidad *in vitro* del microorganismo (CMI), que representa la farmacodinamia y los indicadores farmacocinéticos *in vivo* de la cantidad de fármaco en el organismo (AUC, Cmax, %T).

Probablemente uno de los orígenes de su implantación en la práctica clínica se remonte al farmacéutico Federico Pea (87), que proponía el éxito terapéutico como la relación entre el antibiótico, la fisiopatología del paciente, el lugar de la infección y la CMI del microorganismo. El laboratorio de microbiología clínica, por tanto, juega un papel fundamental en la política de antibióticos, proporcionando los resultados de los cultivos específicos de cada paciente y los datos de sensibilidad a los antibióticos testados. De esta manera es posible optimizar el tratamiento antibiótico. Sin embargo, para que el tratamiento antibiótico sea eficaz en el paciente y potencialmente se evite la selección de cepas resistentes se debe tener en cuenta no solamente la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo causal de la infección, sino también las características farmacocinéticas y farmacodinámicas del antibiótico, influidas por la localización de la infección y las características fisiopatológicas del paciente.

Los resultados de numerosos estudios en las últimas décadas han permitido clasificar a los antibióticos en modelos o patrones de actividad (antibióticos tiempo-dependientes o concentración-dependientes, y efecto postantibiótico corto o más prolongado). Este tipo de comportamiento se traduce posteriormente en una fórmula desarrollada mediante modelos matemáticos (simulaciones de Montecarlo) que calculan las probabilidades de alcanzar la eficacia terapéutica en base a estos criterios PK (cmax, AUC, T) y PD (CMI). Una vez analizadas las concentraciones plasmáticas del paciente, el clínico, generalmente el farmacéutico, aplica la fórmula matemática y asegura que las concentraciones plasmáticas son óptimas para la erradicación bacteriana, modificando la dosis en caso de que no se logre el índice PKPD recomendado.

En este sentido, algunos antibióticos, como los betalactámicos, tienen un metabolismo saturable y son tiempo dependientes, además de tener un efecto post antibiótico corto. Así, la eficacia se mide por el tiempo durante el cual las concentraciones séricas se encuentran por encima de la concentración mínima inhibitoria ( $T > CMI$ ). La fórmula matemática que aplicaremos en la mayoría de los casos (aunque muy variable en función del antibiótico y gravedad de la in-

fección) es que el porcentaje de tiempo en el que el antibiótico tiene que estar por encima de la CMI del microorganismo, supere el 60% ( $fT > CMI = 60\%$ ), de esta forma aseguramos la efectividad del antibiótico, recomendando incrementar dosis si está por debajo de este índice, o reducirla en caso contrario. Por ello, estos antibióticos resultan más eficaces cuando se administran a intervalos posológicos cortos, en tiempos de infusión prolongados o en infusión continua. Otros antimicrobianos, como los aminoglucósidos, son concentración dependiente. Por ello, la eficacia es superior mediante la administración de una dosis alta para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) elevadas. En este tipo de antibióticos, aunque nuevamente depende de la gravedad de la infección y el foco, generalmente aplicaremos la fórmula matemática  $C_{max}/CMI > 10$ , que parece estar asociada a una disminución en la selección de cepas resistentes y a una mejor respuesta al tratamiento.

La optimización en base a principios PKPD parece ser especialmente relevante en pacientes críticos, con amplia variabilidad en sus parámetros farmacocinéticos (PK) (variaciones en el volumen de distribución, cambios en la concentración de proteínas plasmáticas, alteraciones en la eliminación renal...) y muchas veces con infecciones por microorganismos con CMI elevadas (PD). En una revisión llevada a cabo por Roberts y colaboradores (88), se evaluaron estos factores y cómo contribuían a una dosificación inadecuada de los antibióticos en estos pacientes. En esta revisión proponían la individualización posológica a partir de los parámetros PKPD, como una estrategia fundamental en la optimización de los tratamientos antibióticos en los pacientes críticos.

Múltiples estudios han analizado la optimización en base a criterios PKPD como parte de las políticas de antibióticos hospitalarias. En una revisión del coste beneficio de esta estrategia, se mostró que los protocolos de monitorización de vancomicina, aminoglucósidos y voriconazol resultaban ser coste efectivos debido a la reducción de la toxicidad y de la estancia hospitalaria. Además, la perfusión continua de betalactámicos (meropenem, piperacilina-tazobactam, ceftazidima y cefepime también suponían un beneficio económico por la disminución de la dosis necesaria para el paciente y porque también lograba disminuir la duración de la estancia hospitalaria (89).

En este sentido, la perfusión continua de betalactámicos también ha mostrado beneficios en el manejo de enterobacterias productoras de BLEE (90, 91). Esto se relaciona con el hecho de que alcanzar un objetivo pkpd del 100% por encima de 4 veces la CMI ( $100\% fT > 4 CIM$ ) maximiza la eficacia y suprime el desarrollo de resistencias (92). Este objetivo terapéutico se alcanza en una proporción muy superior tras la perfusión continua, siendo generalmente del 80% mediante esta estrategia, siendo muy inferior tras la pauta habitual (93)

En un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico llevado a cabo en 81 pacientes, para analizar la perfusión continua de cefoxitina (6 gramos/día) en infecciones por BLEE, se observó que todos los pacientes, con sensibilidad a cefoxitina con  $CIM \leq 6$  mg/L alcanzaron el objetivo terapéutico ( $100\% fT > 4 CIM$ ). Para aquellas cepas con  $CMI \geq 8$  mg/L, solo la perfusión continua logró alcanzar el objetivo terapéutico, lográndose un mejor resultado clínico en las



infecciones graves por BLEE, excepto en las infecciones urinarias en las que se lograban concentraciones suficientes en el foco infeccioso (91).

#### **Conclusiones en base a criterios PKPD**

- *La optimización de los tratamientos en base a los criterios PKPD es una labor de los farmacéuticos y se lleva a cabo en los Servicios de Farmacocinética Clínica en los Servicios de Farmacia hospitalarios.*
- *La dosificación en base a criterios PKPD, es decir, en base en la relación existente entre la susceptibilidad in vitro del microorganismo (CMI) y los indicadores farmacocinéticos in vivo de la cantidad de fármaco en el organismo (AUC, Cmax, %T), permite establecer objetivos terapéuticos para maximizar la eficacia y reducir el desarrollo de resistencias*
- *La perfusión continua de betalactámicos logra alcanzar el objetivo terapéutico 100% fT>4 CIM de forma más eficaz, logrando reducir costes y mejorar los beneficios clínicos en pacientes con infecciones graves causadas por enterobacterias productoras de BLEE.*

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. McDonald LC. Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect on treatment. Clin Infect Dis. 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S65-71. doi: 10.1086/499404. PMID: 16355319
2. Wyres KL, Lam MMC, Holt KE. Population genomics of Klebsiella pneumoniae. Nat Rev Microbiol. 2020 Jun;18(6):344-359. doi: 10.1038/s41579-019-0315-1. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055025,
3. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. Infect Drug Resist. 2019 Dec 20;12:3903-3910. doi: 10.2147/IDR.S234610. PMID: 31908502; PMCID: PMC6929930
4. World Medical Association (WMA). WMA statement on antimicrobial resistance. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-statement-on-resistance-to-antimicrobial-drugs>)
5. CDC: COVID-19: U.S. impact on antimicrobial resistance, special report 2022 . U.S. Department of Health and Human Services, CDC, Atlanta, GA; 2022
6. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: Lancet. 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637)
7. Darby EM, Trampari E, Siasat P, Gaya MS, Alav I, Webber MA, Blair JMA. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. Nat Rev Microbiol. 2023 May;21(5):280-295. doi: 10.1038/s41579-022-00820-y. Epub 2022 Nov 21. Erratum in: Nat Rev Microbiol. 2024 Apr;22(4):255. PMID: 36411397.
8. WHO. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [Internet]. Geneva; 2017 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>



9. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos gramnegativos no fermentadores [Interpretive reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Dec;28(10):726-36. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2010.05.001. Epub 2010 Jun 26. PMID: 20579775.)
10. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect*. 2002 Jun;8(6):321-31. doi: 10.1046/j.1469-0691.2002.00401.x. PMID: 12084099.)
11. Bellido F, Veuthey C, Blaser J, Bauernfeind A, Pechère JC. Novel resistance to imipenem associated with an altered PBP-4 in a *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolate. *J Antimicrob Chemother* 1990(25): 57-68
12. European Centre for Disease Prevention and Control [Internet]. Stockholm: ECDC; c2024 [cited año mes día]. Available from: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
13. Amati F, Bindo F, Stainer A, Gramegna A, Mantero M, Nigro M, Bussini L, Bartoletti M, Blasi F, Aliberti S. Identify Drug-Resistant Pathogens in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Adv Respir Med*. 2023 May 31;91(3):224-238. doi: 10.3390/arm91030018. PMID: 37366804; PMCID: PMC10295768.)
14. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Jul;20(3):440-58, table of contents. doi: 10.1128/CMR.00001-07. PMID: 17630334; PMCID: PMC1932750
15. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Fernández-Romero N, García-Rodríguez J, Pérez-Blanco V, Moreno-Ramos F, Mingorance J. Infections caused by OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a tertiary hospital in Spain in the setting of a prolonged, hospital-wide outbreak. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jan;68(1):89-96. doi: 10.1093/jac/dks364. Epub 2012 Oct 7. PMID: 23045224
16. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Dec;53(12):5046-54. doi: 10.1128/AAC.00774-09. Epub 2009 Sep 21. PMID: 19770275; PMCID: PMC2786356
17. Kim SY, Rhee JY, Shin SY, Ko KS. Characteristics of community-onset NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Med Microbiol*. 2014 Jan;63(Pt 1):86-89. doi: 10.1099/jmm.0.067744-0. Epub 2013 Oct 30. PMID: 24173426
18. Safavi M, Bostanshirin N, Hajikhani B, Yaslianifard S, van Belkum A, Goudarzi M, Hashemi A, Darban-Sarokhalil D, Dadashi M. Global genotype distribution of human clinical isolates of New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*; A systematic review. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020 Dec;23:420-429. doi: 10.1016/j.jgar.2020.10.016. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33157280.)
19. Rezzoug I, Emeraud C, Rodriguez C, Pawlotsky JM, Bonnin RA, Dortet L. Regional dissemination of NDM-1 producing *Enterobacter hormaechei* ST1740, with a subset of strains co-producing VIM-4 or IMP-13, France, 2019 to 2022. *Euro Surveill*. 2024 Mar;29(11):2300521. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.11.2300521. PMID: 38487887; PMCID: PMC10941310.
20. Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control*. 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S20-8; discussion S64-73. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.238. PMID: 16813978.)

21. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net))
22. Kaye KS, Gupta V, Mulgirigama A, et al.. Antimicrobial resistance trends in urine *Escherichia coli* isolates from adult and adolescent females in the United States from 2011 to 2019: rising ESBL strains and impact on patient management. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):1992-1999. doi: 10.1093/cid.
23. Rodríguez-Baño J, Alcalá J, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, Tórtola T, Mirelis B, Navarro G, Cuenca M, Esteve M, Peña C, Llanos AC, Cantón R, Pascual A. *Escherichia coli* producing SHV-type extended-spectrum beta-lactamase is a significant cause of community-acquired infection. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Apr;63(4):781-4. doi: 10.1093/jac/dkp028. Epub 2009 Feb 17. PMID: 19223299
24. Ciapponi A, Bardach A, Sandoval MM, Palermo MC, Navarro E, Espinal C, Quirós R. Systematic Review and Meta-analysis of Deaths Attributable to Antimicrobial Resistance, Latin America. *Emerg Infect Dis.* 2023 Nov;29(11):2335-2344. doi: 10.3201/eid2911.230753. PMID: 37877573; PMCID: PMC10617342.)
25. Kim JY, Yum Y, Joo HJ, An H, Yoon YK, Kim JH, Sohn JW. Impact of antibiotic usage on extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* prevalence. *Sci Rep.* 2021 Jun 22;11(1):13024. doi: 10.1038/s41598-021-91332-x. PMID: 34158540; PMCID: PMC8219833 ).
26. Larramendy S, Deglaire V, Dusollier P, et al.. Risk factors of extended-spectrum beta-lactamases-producing *Escherichia coli* community-acquired urinary tract infections: a systematic review. *Infect Drug Resist.* 2020;13:3945-3955. doi: 10.2147/IDR.S269033).
27. Tacconelli E, Górska A, De Angelis G, et al.. Estimating the association between antibiotic exposure and colonization with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing gram-negative bacteria using machine learning methods: a multicentre, prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(1):87-94. doi: 10.1016/j.cmi.2019.05.013
28. Lee SO, Lee ES, Park SY, Kim SY, Seo YH, Cho YK. Reduced use of third-generation cephalosporins decreases the acquisition of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004 Oct;25(10):832-7. doi: 10.1086/502304. PMID: 15518024 // Matsumoto H, Komiyama K, Ichihara S, Nagaoka Y, Yamanaka M, Nishiyama Y, Hiramatsu K, Kadota JI. Factors Associated with Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteria Isolated from Respiratory Samples. *Intern Med.* 2023 Jul 15;62(14):2043-2050. doi: 10.2169/internalmedicine.0690-22. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36476547; PMCID: PMC10400397//
29. Chopra T, Marchaim D, Johnson PC, Chalana IK, Tamam Z, Mohammed M, Alkatib S, Tansek R, Chaudhry K, Zhao JJ, Pogue JM, Kaye KS. Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime. *Am J Infect Control.* 2015 Jul 1;43(7):719-23. doi: 10.1016/j.ajic.2015.02.030. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25934068)//
30. Baek YJ, Kim YA, Kim D, Shin JH, Uh Y, Shin KS, Shin JH, Jeong SH, Lee GW, Lee EJ, Kim DS, Park YS. Risk Factors for Extended-Spectrum- $\beta$ -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Community-Onset Bloodstream Infection: Impact on Long-Term Care Hospitals in Korea. *Ann Lab Med.* 2021 Sep 1;41(5):455-462. doi: 10.3343/alm.2021.41.5.455. PMID: 33824233; PMCID: PMC8041596.//

31. Park YS, Bae IK, Kim J, Jeong SH, Hwang SS, Seo YH, Cho YK, Lee K, Kim JM. Risk factors and molecular epidemiology of community-onset extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia. *Yonsei Med J.* 2014 Mar;55(2):467-75. doi: 10.3349/ymj.2014.55.2.467. PMID: 24532519; PMCID: PMC3936615.
32. Namikawa H, Imoto W, Yamada K, Tochino Y, Kaneko Y, Kakeya H, Shuto T. Predictors for onset of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-induced bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Infect.* 2023 Dec;142:88-95. doi: 10.1016/j.jhin.2023.09.017. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37802238
33. Matsumoto H, Komiya K, Ichihara S, Nagaoka Y, Yamanaka M, Nishiyama Y, Hiramatsu K, Kadota JI. Factors Associated with Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteria Isolated from Respiratory Samples. *Intern Med.* 2023 Jul 15;62(14):2043-2050. doi: 10.2169/internalmedicine.0690-22. Epub 2022 Dec 7. PMID: 36476547; PMCID: PMC10400397
34. Holmbom M, Möller V, Kristinsdottir L, Nilsson M, Rashid MU, Fredrikson M, Berglund B, Östholm Balkhed Å. Risk factors and outcome due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing uropathogenic *Escherichia coli* in community-onset bloodstream infections: A ten-year cohort study in Sweden. *PLoS One.* 2022 Nov 3;17(11):e0277054. doi: 10.1371/journal.pone.0277054. PMID: 36327255; PMCID: PMC963283
35. Li D, Huang X, Rao H, Yu H, Long S, Li Y, Zhang J. *Klebsiella pneumoniae* bacteremia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Apr 20;13:1157010. doi: 10.3389/fcimb.2023.1157010. PMID: 37153146; PMCID: PMC10159367.
36. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW, Verduin CM, Stuart JWTC, Overdiek HWPM, van der Linden PD, Natsch S, Hertogh CMPM, Wolfs TFW, Schouten JA, Kullberg BJ, Prins JM. Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):847-856. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00065-7. Epub 2016 Mar 3. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):768. PMID: 26947617.).
37. Zay Ya K, Win PTN, Bielicki J, Lambiris M, Fink G. Association Between Antimicrobial Stewardship Programs and Antibiotic Use Globally: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2023 Feb 1;6(2):e2253806. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.53806. PMID: 36757700; PMCID: PMC9912134.
38. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, Cobo J, Delgado O, Garnacho-Montero J, Grau S, Horcajada JP, Hornero A, Murillas-Angoiti J, Oliver A, Padilla B, Pasquau J, Pujol M, Ruiz-Garbajosa P, San Juan R, Sierra R; Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 Jan;30(1):22.e1-22.e23. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22178010././
39. Dighriri IM, Alnomci BA, Aljahdali MM, Althagafi HS, Almatrafi RM, Altwairqi WG, Almagati AA, Shunaymir AM, Haidarah GA, Alanzi MH, Hadadi AA, Suwaydi HM, Aqdi MJ, Alharthi HN, Alshahrani AF. The Role of Clinical Pharmacists

- in Antimicrobial Stewardship Programs (ASPs): A Systematic Review. *Cureus*. 2023 Dec 8;15(12):e50151. doi: 10.7759/cureus.50151. PMID: 38186441; PMCID: PMC10771624.)
40. St Louis J, Okere AN. Clinical impact of pharmacist-led antibiotic stewardship programs in outpatient settings in the United States: A scoping review. *Am J Health Syst Pharm*. 2021 Jul 22;78(15):1426-1437. doi: 10.1093/ajhp/zxab178. PMID: 33889930; PMCID: PMC8083201.)
  41. Jones LF, Owens R, Sallis A, Ashiru-Oredope D, Thornley T, Francis NA, Butler C, McNulty CAM. Qualitative study using interviews and focus groups to explore the current and potential for antimicrobial stewardship in community pharmacy informed by the Theoretical Domains Framework. *BMJ Open*. 2018 Dec 28;8(12):e025101. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025101. PMID: 30593557; PMCID: PMC6318531.
  42. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for healthcare epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-77 //
  43. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10):e51-77. doi: 10.1093/cid/ciw118. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27080992; PMCID: PMC5006285.
  44. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S90-5. doi: 10.1086/499407. PMID: 16355322
  45. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, Gould IM, Ramsay CR, Michie S. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 9;2(2):CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub4. PMID: 28178770; PMCID: PMC6464541.)
  46. Gilchrist M, Wade P, Ashiru-Oredope D, Howard P, Sneddon J, Whitney L, et al. Antimicrobial stewardship from policy to practice: experiences from UK antimicrobial pharmacists. *Infect Dis Ther*. 2015;4(Suppl 1):51–64., ASHP. ASHP Statement on the pharmacist's role in antimicrobial stewardship and infection prevention and control. 2013.
  47. Medication Therapy and Patient Care: Specific Practice Areas-Statements. <https://www.ashp.org/-/media/asset/s/policy-guidelines/docs/state-ments-pharmacist-role-antimicrobial-stewardship.pptx>
  48. Rodríguez-Baño J, Pérez-Moreno MA, Peñalva G, Garnacho-Montero J, Pinto C, Salcedo I, Fernández-Urrusuno R, Neth O, Gil-Navarro MV, Pérez-Milena A, Sierra R, Estella Á, Lupión C, Irastorza A, Márquez JL, Pascual Á, Rojo-Martín MD, Pérez-Lozano MJ, Valencia-Martín R, Cisneros JM; PIRASOA Programme Group. Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecological study of time-trend analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Mar;26(3):358-365. doi: 10.1016/j.cmi.2019.07.009. Epub 2019 Jul 16. PMID: 31323260.
  49. Peñalva G, Fernández-Urrusuno R, Turmo JM, Hernández-Soto R, Pajares I, Carrión L, Vázquez-Cruz I, Botello B, García-Robredo B, Cámara-Mestres M, Domín-

- guez-Camacho JC, Aguilar-Carnerero MM, Lepe JA, de Cueto M, Serrano-Martino MC, Domínguez-Jiménez MC, Domínguez-Castaño A, Cisneros JM; PIRASOA-FIS team. Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in the community: an interrupted time-series analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Feb;20(2):199-207. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30573-0. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31767423.)
50. Garau J, Nicolau DP, Wullt B, Bassetti M. Antibiotic stewardship challenges in the management of community-acquired infections for prevention of escalating antibiotic resistance. *J Glob Antimicrob Resist*. 2014 Dec;2(4):245-253. doi: 10.1016/j.jgar.2014.08.002. Epub 2014 Sep 16. PMID: 27873683.
  51. Peterson LR. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Oct;11 Suppl 5:4-16. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01238.x. PMID: 16138814; PMCID: PMC7128169.)
  52. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, Mariano N, Marks S, Burns JM, Dominick D, Lim M. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*. 1998 Oct 14;280(14):1233-7. doi: 10.1001/jama.280.14.1233. PMID: 9786372.)
  53. Stanić Benić M, Palčevski D, Milanić R, Skočibušić N, Abram M, Vlahović-Palčevski V. Does Fluoroquinolones and Third-Generation Cephalosporins Restriction Reverse Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases *Klebsiella pneumoniae* Resistance Rates? *Microb Drug Resist*. 2021 Sep;27(9):1159-1166. doi: 10.1089/mdr.2020.0301. Epub 2021 Mar 19. Retraction in: *Microb Drug Resist*. 2022 Jan;28(1):152. PMID: 33739871 //
  54. Claeys KC, Hopkins TL, Vega AD, Heil EL. Fluoroquinolone Restriction as an Effective Antimicrobial Stewardship Intervention. *Curr Infect Dis Rep*. 2018 Mar 23;20(5):7. doi: 10.1007/s11908-018-0615-z. PMID: 29572691.
  55. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson LR. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991 Jul;35(7):1284-90. doi: 10.1128/AAC.35.7.1284. PMID: 1929283; PMCID: PMC245159.)
  56. Abel zur Wiesch P, Kouyos R, Abel S, Viechtbauer W, Bonhoeffer S. Cycling empirical antibiotic therapy in hospitals: meta-analysis and models. *PLoS Pathog*. 2014 Jun 26;10(6):e1004225. doi: 10.1371/journal.ppat.1004225. PMID: 24968123; PMCID: PMC4072793.)
  57. Conlon-Bingham GM, Aldeyab M, Scott M, Kearney MP, Farren D, Gilmore F, McElnay J. Effects of Antibiotic Cycling Policy on Incidence of Healthcare-Associated MRSA and *Clostridioides difficile* Infection in Secondary Healthcare Settings. *Emerg Infect Dis*. 2019 Jan;25(1):52-62. doi: 10.3201/eid2501.180111. PMID: 30561306; PMCID: PMC6302607.)
  58. Li XJ, Liu Y, Du L, Kang Y. The Effect of Antibiotic-Cycling Strategy on Antibiotic-Resistant Bacterial Infections or Colonization in Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2020 Aug;17(4):319-328. doi: 10.1111/wvn.12454. PMID: 32851794; PMCID: PMC7496894.)
  59. Beardmore RE, Peña-Miller R, Gori F, Iredell J. Antibiotic Cycling and Antibiotic Mixing: Which One Best Mitigates Antibiotic Resistance? *Mol Biol Evol*. 2017 Apr 1;34(4):802-817. doi: 10.1093/molbev/msw292. PMID: 28096304; PMCID: PMC5400377.)

60. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Apr;57(4):1709-13. doi: 10.1128/AAC.01348-12. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23357763; PMCID: PMC3623305.).
61. Goulart CP, Mahmudi M, Crona KA, Jacobs SD, Kallmann M, Hall BG, Greene DC, Barlow M. Designing antibiotic cycling strategies by determining and understanding local adaptive landscapes. *PLoS One.* 2013;8(2):e56040. doi: 10.1371/journal.pone.0056040. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23418506; PMCID: PMC3572165.
62. Sandiumenge A, Diaz E, Rodríguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, Rue M, Rello J. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Jun;57(6):1197-204. doi: 10.1093/jac/dkl097. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16565158.).
63. Cercenado E, Rodríguez-Baño J, Alfonso JL, Calbo E, Escosa L, Fernández-Polo A, García-Rodríguez J, Garnacho J, Gil-Navarro MV, Grau S, Gudiol C, Horcajada JP, Larrosa N, Martínez C, Molina J, Nuvials X, Oliver A, Paño-Pardo JR, Pérez-Rodríguez MT, Ramírez P, Rey-Biel P, Vidal P, Retamar-Gentil P. Antimicrobial stewardship in hospitals: Expert recommendation guidance document for activities in specific populations, syndromes and other aspects (PROA-2) from SEIMC, SEFH, SEMPSPGS, SEMICYUC and SEIP. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2023 Apr;41(4):238-242. doi: 10.1016/j.eimce.2022.05.013. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36610836
64. Tiseo G, Brigante G, Giacobbe DR, Maraolo AE, Gona F, Falcone M, Giannella M, Grossi P, Pea F, Rossolini GM, Sanguinetti M, Sarti M, Scarparo C, Tumbarello M, Venditti M, Viale P, Bassetti M, Luzzaro F, Menichetti F, Stefani S, Tinelli M. Diagnosis and management of infections caused by multidrug-resistant bacteria: guideline endorsed by the Italian Society of Infection and Tropical Diseases (SIMIT), the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA), the Italian Group for Antimicrobial Stewardship (GISA), the Italian Association of Clinical Microbiologists (AMCLI) and the Italian Society of Microbiology (SIM). *Int J Antimicrob Agents.* 2022 Aug;60(2):106611. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2022.106611. Epub 2022 Jun 11. PMID: 35697179..).
65. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, Cely CM, Ford KD, Scerpella EG, Ramirez JA; Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Investigators. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011 Mar;11(3):181-9. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70314-5. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21256086.).
66. Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, Ang B, Lye D, Teng CB. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr;70(4):1219-25. doi: 10.1093/jac/dku479. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25473028.)
67. Dubrovskaya Y, Scipione MR, Siegfried J, Jen SP, Pham V, Papadopoulos J, Decano A, Lewis T, Dabestani A. Multilayer Model of Pharmacy Participation in the Antimicrobial Stewardship Program at a Large Academic Medical Center. *Hosp Pharm.* 2017 Oct;52(9):628-634. doi: 10.1177/0018578717726993. Epub 2017 Aug 29. PMID: 29276300; PMCID: PMC5735737.



68. Díaz-Madriz JP, Cordero-García E, Chaverri-Fernández JM, Zavaleta-Monestel E, Murillo-Cubero J, Piedra-Navarro H, Hernández-Guillén M, Jiménez-Méndez T. Impact of a pharmacist-driven antimicrobial stewardship program in a private hospital in Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica*. 2020 Sep 23;44:e57. doi: 10.26633/RPSP.2020.57. PMID: 32973905; PMCID: PMC7498282.
69. Du Y, Li J, Wang X, Peng X, Wang X, He W, Li Y, Wang X, Yang Q, Zhang X. Impact of a Multifaceted Pharmacist-Led Intervention on Antimicrobial Stewardship in a Gastroenterology Ward: A Segmented Regression Analysis. *Front Pharmacol*. 2020 Apr 15;11:442. doi: 10.3389/fphar.2020.00442. PMID: 32351389; PMCID: PMC7174747.
70. Xu J, Huang J, Yu Y, Zhou D, Wang Y, Xue S, Shang E, Sun J, Ding X, Shi L, Duan L, Tang L, Zhou Q, Li X. The Impact of a Multifaceted Pharmacist-Led Antimicrobial Stewardship Program on Antibiotic Use: Evidence From a Quasi-Experimental Study in the Department of Vascular and Interventional Radiology in a Chinese Tertiary Hospital. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 28;13:832078. doi: 10.3389/fphar.2022.832078. PMID: 35295325; PMCID: PMC8919369.8
71. Sawada K, Inose R, Goto R, Nakatani T, Kono S, Muraki Y. Effectiveness of Noncertified Pharmacist-Led Antimicrobial Stewardship Programs in a Medium-Sized Hospital Without an Infectious Disease Specialist: A Retrospective Pre-Post Study. *Open Forum Infect Dis*. 2023 Mar 4;10(3):ofad116. doi: 10.1093/ofid/ofad116. PMID: 36949877; PMCID: PMC10026541.
72. Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 29;15:480. doi: 10.1186/s12879-015-1223-2. PMID: 26511839; PMCID: PMC4625716.
73. Arensman K, Dela-Pena J, Miller JL, LaChance E, Beganovic M, Anderson M, Rivelli A, Wiczorkiewicz SM. Impact of Mandatory Infectious Diseases Consultation and Real-time Antimicrobial Stewardship Pharmacist Intervention on *Staphylococcus aureus* Bacteremia Bundle Adherence. *Open Forum Infect Dis*. 2020 May 21;7(6):ofaa184. doi: 10.1093/ofid/ofaa184. PMID: 32548206; PMCID: PMC7288607.
74. Sadyrbaeva-Dolgova S, Aznarte-Padial P, Jimenez-Morales A, Expósito-Ruiz M, Calleja-Hernández MÁ, Hidalgo-Tenorio C. Pharmacist recommendations for carbapenem de-escalation in urinary tract infection within an antimicrobial stewardship program. *J Infect Public Health*. 2020 Apr;13(4):558-563. doi: 10.1016/j.jiph.2019.09.014. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31685404
75. Du Y, Li J, Wang X, Peng X, Wang X, He W, Li Y, Wang X, Yang Q, Zhang X. Impact of a Multifaceted Pharmacist-Led Intervention on Antimicrobial Stewardship in a Gastroenterology Ward: A Segmented Regression Analysis. *Front Pharmacol*. 2020 Apr 15;11:442. doi: 10.3389/fphar.2020.00442. PMID: 32351389; PMCID: PMC7174747.
76. Sadyrbaeva-Dolgova S, Aznarte-Padial P, Jimenez-Morales A, Expósito-Ruiz M, Calleja-Hernández MÁ, Hidalgo-Tenorio C. Pharmacist recommendations for carbapenem de-escalation in urinary tract infection within an antimicrobial stewardship program. *J Infect Public Health*. 2020 Apr;13(4):558-563. doi: 10.1016/j.jiph.2019.09.014. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31685404
77. Polidori P, Leonardi Vinci D, Adami S, Bianchi S, Faggiano ME, Provenzani A. Role of the hospital pharmacist in an Italian antimicrobial stewardship programme. *Eur*

- J Hosp Pharm. 2022 Mar;29(2):95-100. doi: 10.1136/ejpharm-2020-002242. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32900820; PMCID: PMC8899682
78. Pett RG, Silva F, D'Amico C. Audit and Feedback: A Quality Improvement Study to Improve Antimicrobial Stewardship. *Fed Pract.* 2021 Jun;38(6):276-281. doi: 10.12788/fp.0135. PMID: 34733075; PMCID: PMC8560048.)
  79. Ronda M, Padullés A, Grau I, Tubau F, Satorra P, Shaw E, Vigués F, Carratalà J. Impact of a prospective audit and feedback antimicrobial stewardship programme on carbapenem consumption: a quasi-experimental study (IPANEMA study). *J Antimicrob Chemother.* 2023 Jul 5;78(7):1705-1710. doi: 10.1093/jac/dkad160. PMID: 37248767).
  80. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S, Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papatthanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599691; PMCID: PMC8486643
  81. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF Jr, Lloyd JF, Burke JP. A computer-assisted management program for antibiotics and other anti-infective agents. *N Engl J Med.* 1998 Jan 22;338(4):232-8. doi: 10.1056/NEJM199801223380406. PMID: 9435330
  82. Nault V, Pepin J, Beaudoin M, Perron J, Moutquin JM, Valiquette L. Sustained impact of a computer-assisted antimicrobial stewardship intervention on antimicrobial use and length of stay. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar 1;72(3):933-940. doi: 10.1093/jac/dkw468. PMID: 27999034
  83. Sirard S, Nault V, Langlois MF, Perron J, Valiquette L. Impact of a hospital-wide computerised approach to optimise the quality of antimicrobial prescriptions in patients with severe obesity: a quasi-experimental study. *BMC Infect Dis.* 2021 Sep 18;21(1):972. doi: 10.1186/s12879-021-06682-8. PMID: 34537005; PMCID: PMC8449866
  84. Yong MK, Buising KL, Cheng AC, Thursky KA. Improved susceptibility of Gram-negative bacteria in an intensive care unit following implementation of a computerized antibiotic decision support system. *J Antimicrob Chemother.* 2010 May;65(5):1062-9. doi: 10.1093/jac/dkq058. Epub 2010 Mar 9. PMID: 20215130
  85. Kim JY, Sohn JW, Park DW, Yoon YK, Kim YM, Kim MJ. Control of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* using a computer-assisted management program to restrict third-generation cephalosporin use. *J Antimicrob Chemother.* 2008 Aug;62(2):416-21. doi: 10.1093/jac/dkn164. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18413317.)
  86. Sayood SJ, Botros M, Suda KJ, Foraker R, Durkin MJ. Attitudes toward using clinical decision support in community pharmacies to promote antibiotic stewardship. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2021 Sep-Oct;61(5):565-571. doi: 10.1016/j.japh.2021.04.008. Epub 2021 Apr 15. PMID: 33962894; PMCID: PMC8841115.



87. Pea F, Viale P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2006 Jun 15;42(12):1764-71. doi: 10.1086/504383. Epub 2006 May 10. PMID: 16705585
88. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, Hope WW, Farkas A, Neely MN, Schentag JJ, Drusano G, Frey OR, Theuretzbacher U, Kuti JL; International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014 Jun;14(6):498-509. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2. Epub 2014 Apr 24. PMID: 24768475; PMCID: PMC4181663
89. Telles JP, Morales R Jr, Yamada CH, Marins TA, D'Amaro Juodinis V, Sztajn bok J, Silva M Jr, Bassetti BR, Albiero J, Tuon FF. Optimization of Antimicrobial Stewardship Programs Using Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Protocols: A Cost-Benefit Review. *Ther Drug Monit.* 2023 Apr 1;45(2):200-208. doi: 10.1097/FTD.0000000000001067. Epub 2023 Jan 2. PMID: 36622029.
90. Gatti M, Rinaldi M, Tonetti T, Siniscalchi A, Viale P, Pea F. Could an Optimized Joint Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment of Continuous Infusion Piperacillin-Tazobactam Be a Valuable Innovative Approach for Maximizing the Effectiveness of Monotherapy Even in the Treatment of Critically Ill Patients with Documented Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacterales Bloodstream Infections and/or Ventilator-Associated Pneumonia? *Antibiotics (Basel).* 2023 Dec 14;12(12):1736. doi: 10.3390/antibiotics12121736. PMID: 38136770; PMCID: PMC10740629
91. Pilmis B, Mizrahi A, Mory C, Le Monnier A, El Helali N. How to optimize administration of cefoxitin for the treatment of extended spectrum producing Enterobacteriaceae-related infection? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021 Jul;40(7):1393-1397. doi: 10.1007/s10096-021-04165-x. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33502648.
92. Sumi CD, Heffernan AJ, Lipman J, Roberts JA, Sime FB. What Antibiotic Exposures Are Required to Suppress the Emergence of Resistance for Gram-Negative Bacteria? A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2019 Nov;58(11):1407-1443. doi: 10.1007/s40262-019-00791-z. PMID: 31325141.
93. Richter, D.C.; Frey, O.; Röhr, A.; Roberts, J.A.; Köberer, A.; Fuchs, T.; Papadimas, N.; Heinzl-Gutenbrunner, M.; Brenner, T.; Lichtenstern, C.; et al. Therapeutic Drug Monitoring-Guided Continuous Infusion of Piperacillin/Tazobactam Significantly Improves Pharmacokinetic Target Attainment in Critically Ill Patients: A Retrospective Analysis of Four Years of Clinical Experience. *Infection* 2019, 47, 1001-1011.

Edición patrocinada por:



Colegio  
Oficial  
Farmacéuticos  
Zaragoza