



Elena Herranz-Bayo¹
Rafael Huarte-Lacunza²
Andrea Pinilla-Rello¹
Irene Aguiló-Lafarga¹
Ana Isabel López-Calleja³

Adecuación de la prescripción de antibióticos antipseudomónicos tras los cambios en los criterios EUCAST 2019

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

²Servicio de Farmacia y PROA, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Article history

Received: 1 December 2022; Revision Requested: 11 January 2023; Revision Received: 4 April 2023;

Accepted: 10 April 2023; Published: 7 June 2023

RESUMEN

Introducción. En 2019, el Comité Europeo para el estudio de la sensibilidad antibiótica modificó las categorías de los test de sensibilidad antibiótica incluyendo el término "sensible con exposición incrementada". Tras la difusión de protocolos locales recogiendo estas modificaciones, el objetivo de nuestro estudio fue analizar si los prescriptores se han adecuado a los mismos y el posible impacto clínico en los casos de inadecuación.

Material y métodos. Estudio observacional y retrospectivo de los pacientes con infección por *Pseudomonas aeruginosa* y que hayan recibido antibiótico antipseudomónico desde enero a octubre de 2021 en un hospital terciario.

Resultados. La inadecuación a las recomendaciones de la guía fueron un 57,6% en planta y un 40,4% en UCI ($p < 0,05$). Tanto en planta como en UCI el grupo con más prescripción no ajustada a las recomendaciones de la guía fueron los aminoglucósidos (92,9% y 64,9% respectivamente) por utilizar dosis subóptimas, seguido de los carbapenémicos (89,1% y 53,7% respectivamente) por no administrarlo en perfusión extendida. En planta, la tasa de mortalidad durante el ingreso o a los 30 días en el grupo de terapia inadecuada fue de 23,3% vs 11,5% en los que recibieron los tratamientos de forma adecuada (OR: 2,34; IC 95% 1,14–4,82); en UCI no hubo diferencias estadísticamente significativas.

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

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, antibióticos antipseudomónicos, Redefinición EUCAST, resistencias

Adequacy of the consumption of antipseudomonal antibiotics after changes in the 2019 EUCAST criteria

ABSTRACT

Introduction. In 2019, the European Committee for the Study of Antibiotic Susceptibility modified the categories of antibiotic susceptibility tests to include the term "susceptible with increased exposure". Following the dissemination of local protocols reflecting these modifications, the aim of our study was to analyse whether prescribers have adapted to them and the clinical impact in cases of inadequacy.

Material and methods. Observational and retrospective study of patients with infection who received antipseudomonal antibiotics from January to October 2021 in a tertiary hospital.

Results. Non-adherence to the guideline recommendations was 57.6% in the ward and 40.4% in the ICU ($p < 0.05$). In both the ward and ICU, the group with the most prescriptions not by the guideline recommendations were aminoglycosides (92.9% and 64.9% respectively) for using suboptimal doses, followed by carbapenems (89.1% and 53.7% respectively) for not administering an extended infusion. On the ward, the mortality rate during admission or at 30 days in the inadequate therapy group was 23.3% vs 11.5% in those who received adequate treatment (OR: 2.34; 95% CI 1.14–4.82); in ICU there were no statistically significant differences.

Conclusions. The results show the need to implement measures to ensure better dissemination and knowledge of key concepts in antibiotic management, to ensure increased exposures, and to be able to provide better infection coverage, as well as to avoid amplifying resistant strains.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, anti-*ps*eudomonal antibiotics, EUCAST Redefinition, resistance

Correspondencia:

Elena Herranz Bayo

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

E-mail: eherranz@salud.aragon.es

INTRODUCCIÓN

En 2019, el Comité Europeo para el estudio de la sensibilidad antibiótica (EUCAST) [1], modificó las categorías de los test de sensibilidad antibiótica (AB), concretamente el término sensible (S) e intermedio (I), siendo con la nueva actualización: sensible con régimen estándar de dosificación (S) y sensible con exposición incrementada (EI). Esta exposición incrementada puede conseguirse de diversas formas, ya sea modificando el modo de administración, la dosis, los intervalos posológicos o el tiempo de perfusión, y requieren la adaptación a los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) que mejor optimicen la respuesta para cada tipo de antibiótico.

Tras estos cambios, el Programa de Optimización del Uso de los Antimicrobianos (PROA) de nuestro hospital, elaboró una guía de recomendaciones posológicas de los antibióticos antipseudomónicos [2].

En un medio con una alta prevalencia de aislamientos multirresistentes de PA, se nos planteó la necesidad de evaluar el grado de adecuación del manejo de los antipseudomónicos a lo establecido en la guía referida tras un año de implantación.

Este estudio tiene por objetivo principal detallar la inadecuación del tratamiento antipseudomónico, y, como objetivos secundarios, determinar si el nuevo modo de informar los antibióticos como EI condiciona su uso, así como tratar de analizar las posibles repercusiones clínicas de la inadecuación (sus consecuencias en la aparición de las resistencias durante la hospitalización, recurrencias a los 3 meses y mortalidad).

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo de los pacientes con cultivo microbiológico positivo para PA y que recibieron tratamiento antibiótico antipseudomónico desde enero del 2021 hasta octubre del 2021 en un hospital terciario. No se incluyeron en el estudio aquellos pacientes sin ingreso o en los que no había datos sobre el antibiótico recibido.

Las variables recogidas fueron género, edad, servicio médico, *índice de comorbilidad de Charlson* [3], puntuación en la escala Apache (para pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)), días de ingreso, foco de la infección, muestra y microorganismo aislado. Los pacientes se clasificaron según lugar donde recibieron el tratamiento (planta o UCI).

También se recogieron variables relacionadas con el proceso infeccioso: tipo de infección, presencia de sepsis/shock séptico, bacteriemia, ventilación mecánica invasiva (VMI), inmunosupresión, y si presentaban infección por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) durante el ingreso.

Respecto al antibiótico antipseudomónico recibido, se recogió el tipo de tratamiento (empírico o dirigido), en monoterapia o combinado (uso junto a otro antibiótico antipseudomónico durante más de 48h), pauta de prescripción (dosis, secuencia horaria y forma de administración), ajuste de dosis a

función renal y la duración del tratamiento.

Para evaluar los resultados en salud del tratamiento se recogió: curación microbiológica (2 muestras repetidas con cultivo negativo), curación clínica (ausencia de signos/síntomas tras finalizar el tratamiento) y recurrencia de la infección, definida como el aislamiento de PA en un nuevo cultivo microbiológico en los 3 meses posteriores al alta del ingreso. Se recogió la mortalidad durante el ingreso y a los 30 días del alta.

Los antibióticos analizados se clasificaron por grupo terapéutico: aminoglucósidos (amikacina, gentamicina y tobramicina), β -lactámicos no carbapenémicos (NC) (aztreonam, cefepima, ceftazidima, ceftazidima/avibactam (C/A) y piperacilina/tazobactam (P/T)), carbapenémicos (meropenem e imipenem-cilastina (I/C)), quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) y polimixinas (colistina). Ceftolozano/tazobactam (C/T) no se utilizó por desabastecimiento en ese período.

Además, se comparó la mortalidad durante el ingreso o a los 30 días del alta entre los grupos de terapia Inadecuada (TI) y terapia adecuada (TA). Para ello se establecieron dos criterios de inadecuación: la terapia empírica inadecuada (TEI) cuando el prescriptor no disponía aún de antibiograma (se incluyeron los casos de monoterapia ya que la guía recomienda inicio con biterapia y también aquellos en los que el informe microbiológico establecía que el aislado era resistente al antibiótico usado empíricamente) y la Inadecuación Posológica (IP) en los casos en que alguno de los antibióticos informados como "EI", no se administraban siguiendo las nuevas recomendaciones y por tanto no se garantizaba esa exposición incrementada (recomendaciones de dosificación elaboradas por el equipo PROA en Tablas 1 y 2 del Material suplementario).

Los datos identificativos de los pacientes con aislamientos de PA, así como su perfil de sensibilidad, fueron detallados por el servicio de Microbiología, y la información sobre el tratamiento antibiótico se obtuvo del programa de gestión farmacoterapéutica del Servicio de Farmacia. El resto de las variables se recogieron de la historia clínica electrónica (HCE).

En referencia a la implantación de los cambios en los criterios EUCAST y de las nuevas recomendaciones de dosificación de antipseudomónicos, el grupo PROA elaboró un documento informando con estas nuevas recomendaciones y se realizó una gran difusión de las mismas, mediante avisos en la intranet del hospital, sesiones multidisciplinarias realizadas por el equipo PROA en servicios clave y modificaciones en los informes de microbiología para incluir un texto con la definición de "EI".

El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics22®. Las variables cualitativas se dan en porcentaje y se realizó la prueba de Chi-cuadrado; las cuantitativas se representan mediante medidas de tendencia central. Se realizó un análisis de regresión logística binaria (*Odds Ratio* (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95%) para analizar la mortalidad durante el ingreso o a los 30 días del alta en los grupos de TI y TA.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (referencia PI22/003).

RESULTADOS

Del total de pacientes con aislamiento de PA y que recibieron antibiótico (n=340), se incluyeron en el estudio finalmente 313 (19 pacientes fueron excluidos del análisis por tener solo un episodio de urgencias, 4 por ser trasladados a otro hospital y otros 4 por no haber datos sobre el tratamiento recibido). El 33,0% de los pacientes requirieron ingreso en UCI, con una mediana en la escala APACHE de 16 [2-33].

En la tabla 1 se describe las características demográficas de los pacientes, el foco de la infección y variables relacionadas con la misma.

De los 313 pacientes se recogieron 392 aislamientos. En la tabla 2 se recoge el tipo de cepa y la sensibilidad microbiológica de los aislados incluidos en este estudio, según los criterios EUCAST 2021. Para el análisis se ha utilizado solo un aislado por persona, tomando de referencia el de mayor resistencia; en planta 3 pacientes desarrollaron resistencias (XDR) durante su estancia, mientras que en UCI 16 PA se hicieron resistentes (13 MDR y 3 XDR) y 9 MDR pasaron a XDR.

En cuanto al antibiótico recibido, en planta se utilizó sobre todo β -lactámicos NC (38,3%) de forma empírica, mientras que en UCI se usaron principalmente carbapenémicos (38,7%). Cabe remarcar que el 82,4% del meropenem prescrito en UCI fue iniciado empíricamente.

En el tratamiento dirigido predominó el uso de la monoterapia en planta (61,6%) frente a la biterapia en UCI (68,3%). En este caso, los β -lactámicos NC fue el grupo más prescrito de forma dirigida tanto UCI como en planta (36,3% y 35,2% respectivamente).

Respecto a los resultados clínicos, se recogen en la tabla 3 junto con las variables relacionadas con el ingreso hospitalario.

El porcentaje de tratamientos que no seguían las recomendaciones de la guía fueron un 57,6% en planta y un 40,4% en UCI ($p=0,02$). En el ajuste de dosis según función renal (FR), se observó prescripción no ajustada a las recomendaciones de la guía en el 55,6% de los pacientes de UCI y en el 39,1% de planta.

En pacientes con FR normal, tanto en planta como en UCI el grupo con más TI fueron los aminoglucósidos (92,9% y 64,9% respectivamente) seguido de los carbapenémicos (89,1% y 53,7% respectivamente), siendo este el grupo que más destaca como TI en los pacientes con FR alterada (94,1% en planta y 66,7% en UCI).

En la tabla 4 se muestran los porcentajes de TI para cada antibiótico y el motivo por el cual no se han ajustado (en los pacientes sin necesidad de ajuste renal).

En los pacientes que requerían ajuste por función renal, a parte de la falta de adecuación del meropenem por no administrarlo en perfusión extendida (PE), destacan los β -lactámicos NC en los que el ajuste se realizó siguiendo ficha técnica sin ajustarlo a dosis antipseudomónicas (46,2% planta y 38,5% UCI), y en planta al no espaciar el intervalo de dosificación en el ciprofloxacino (60,0%) y en la amikacina (80,0%).

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

VMI= Ventilación mecánica invasiva; UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; PA = *Pseudomonas aeruginosa*; XDR = Extremadamente resistente; MDR = Multiresistente

^aFoco respiratorio: PA aislado en muestras clínicas de aspirados bronquiales

^bBacteriemias de origen desconocido o dos focos diferentes con dificultad para establecer la periodicidad.

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

En cuanto a la valoración de si el cambio en los criterios EUCAST y la nueva expresión en el antibiograma pudieran resultar en una modificación del uso de antimicrobianos (rechazando los prescriptores aquellos con informe como "EI" si tenían otra alternativa que aparecía informada como S), cabe mencionar que de los tratamientos dirigidos en los que se

Tabla 2			
Perfil de sensibilidad de los aislados (%S) según criterios EUCAST 2021			
ANTIBIÓTICO	PA (N=288)	PA MDR (N=47)	PA XDR (N=57)
Amikacina	98,9	95,1	83,6
Aztreonam	99,1	31,4	26,4
Cefepima	97,8	43,5	0
Ceftazidima	98,6	51,1	5,3
Ceftazidima/avibactam	100	90,5	70
Ceftolozano/tazobactam	100	95,7	82,1
Ciprofloxacino	84,9	43,8	26,3
Colistina	100	100	100
Imipenem	89,3	57,4	10,5
Levofloxacino	78,8	28,3	3,6
Meropenem	96,7	71,4	10,5
Piperacilina/tazobactam	98,2	34,8	0
Tobramicina	96,8	78	61,1

MDR = Multirresistente; PA = *Pseudomonas aeruginosa*;

XDR = Extremadamente resistente;

Tabla 3			
Variables relacionadas con el ingreso y resultados clínicos			
	Global n=313	Planta n=210	UCI n=103
Días de ingreso (DE)	36,7 (35,8)	25,0 (26,4)	60,7 (40,0)
Días en UCI sobre total (DE)	N/A	N/A	37,4 (31,9)
Duración del tratamiento (DE)	15,7 (15,4)	11,5 (10,5)	22,0 (16,6)
Curación microbiológica (%)	248 (79,2%)	184 (87,6%)	64 (62,1%)
Recurrencia a los 3 meses (%)	43 (13,7%)	34 (16,2%)	9 (8,7%)
Curación clínica (%)	248 (79,2%)	184 (87,6%)	64 (62,1%)

prescribió un β -lactámico (incluyendo los carbapenémicos), el 29,0% en planta y hasta el 37,1% en UCI utilizaron meropenem cuando en el informe de sensibilidad aparecían otras opciones como "EI" a cefepima, ceftazidima y P/T.

De los 20 pacientes de UCI en los que los aislamientos iniciales fueron aumentando su perfil de resistencia durante el tratamiento, el 65,0% fue previamente tratado sin ajustarse a las recomendaciones. En la planta solo en 3 pacientes se observa ese aumento de la resistencia frente al aislamiento inicial, pero 2/3 recibieron TI.

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

En planta, la tasa de mortalidad durante el ingreso o a los 30 días en el grupo de TI fue de 23,3% frente a un 11,5% ($p=0,02$) en los que recibieron los tratamientos de forma adecuada (OR: 2,34; IC 95% 1,14-4,82), en UCI estas diferencias fueron menores (45,2% TI vs 41,0% TA, $p=0,59$) sin diferencias estadísticamente significativas (OR: 1,19; IC 95% 0,64-2,21). En el análisis del subgrupo de terapia empírica inadecuada, también se encontraron mayores diferencias en planta en relación a la tasa de mortalidad para el grupo de TEI respecto a los que lo recibieron de forma adecuada (22,4% vs 7,3% $p=0,04$, OR: 3,64; IC 95% 1,01-13,13).

DISCUSIÓN

De forma global los datos muestran un peor manejo antibiótico en planta que en UCI, con una tasa de TI del 57,6% vs 40,4% en UCI ($p<0,05$), resultado parecido al obtenido en el estudio de Viceconte et al. [4] donde encontraron un 61,0% de inadecuación antibiótica para bacterias MDR en planta, siguiendo al meropenem como el AB que menos se ajustaba a las recomendaciones, siendo este el segundo en nuestro estudio. No obstante, los criterios de inadecuación en ambos estudios no eran iguales y el estudio italiano estaba referido a distintos microorganismos y no solo a PA.

En planta ha predominado el uso de la monoterapia dirigida frente a la biterapia, representando el 61,6% de las prescripciones. Además, el 78,9% de las quinolonas dirigidas fueron en monoterapia, y a pesar de ser infecciones de carácter más leve que podrían justificar su uso en monoterapia, el 31,6% de ellas no se habían prescrito de forma que se garantizase una mayor exposición, aumentando el riesgo de una peor cobertura de la infección y la amplificación de subpoblaciones resistentes. Tanto la guía local como otras (por ejemplo, la de la Sociedad Española de Quimioterapia [5]), recomiendan, el inicio con un β -lactámico combinado con otro tipo de AB dada la alta prevalencia de cepas resistentes a β -lactámicos.

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

Con los β -lactámicos NC encontramos mayores dificultades en aquellos AB en los que se recomienda acortar el intervalo posológico; con aztreonam (AB de elección en cepas resistentes incluso a las nuevas combinaciones de cefalosporinas), solamente el 20,0% de las prescripciones (tanto en planta

Tabla 4		Porcentaje de prescripción no ajustada a las recomendaciones de la guía y el motivo por el cual no se han ajustado (en pacientes con FR normal).			
	Antibiótico	% Prescripción que no se ajusta a Guía	Motivo de no ajuste		
			Dosis ^a	Secuencia horaria ^b	Modo de administración ^c
PLANTA (373 AB) ^d	Amikacina	85,2%	92,0%	8,0%	
	Tobramicina	100,0%	54,2%	45,8%	
	Aztreonam	83,3%	18,8%	81,2%	
	Ceftazidima	27,0%	72,7%	27,3%	
	Piperacilina/tazobactam	39,7%		100,0%	
	Imipenem	100,0%	33,3%	66,7%	
	Meropenem	88,0%			100,0%
	Ciprofloxacino	41,3%	77,8%	22,2%	
	Levofloxacino	41,7%		100,0%	
UCI (324 AB) ^d	Amikacina	62,8%	100,0%		
	Tobramicina	69,2%	90,0%	10,0%	
	Aztreonam	80,0%		100,0%	
	Ceftazidima	14,3%	100,0%		
	Piperacilina/tazobactam	40,0%		100,0%	
	Imipenem	60,0%	60,0%	40,0%	
	Meropenem	53,2%			100,0%
	Ciprofloxacino	26,1%	16,7%	83,3%	
Levofloxacino	41,2%		100,0%		

AB = Antibiótico; UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

^aMotivo de no ajuste por dosis, referido a que se han utilizado dosis más bajas a las recomendadas: aminoglucósidos no ajustados por peso, aztreonam y ceftazidima 1g en vez de 2g, imipenem/cilastina 0,5g en vez de 1g y ciprofloxacino vía oral 0,5g en vez de 0,75g.

^bMotivo de no ajuste por secuencia horaria, referido a intervalos terapéuticos más amplios que lo recomendado: aminoglucósidos cada 48h en vez de cada 24h, aztreonam, piperacilina/tazobactam e imipenem/cilastina cada 8h en vez de cada 6h, ceftazidima y ciprofloxacino intravenoso cada 12h en vez de cada 8h y levofloxacino intravenoso cada 24h en vez de cada 12h.

^cModo de administración referido a meropenem, administrado en infusión intravenosa directa en vez de en una perfusión continua de 3 horas.

^dEl número de antibióticos prescritos duplica al número de aislados, esta circunstancia se puede deber a varios motivos: solo se detalla un aislado por persona, la utilización de biterapias, y el hecho de que se hayan incluido antibióticos posteriores (es decir, a partir del 2º aislado que no se computa, pero el antibiótico si se tiene en cuenta para el análisis de la inadecuación).

como en UCI) han sido prescritas de forma que se garantizase la exposición (cada 6h en vez de cada 8h). Problema similar nos encontramos con P/T, aún que en este caso con tasas mejores de prescripción (entorno al 60,0%), pero es un AB para el cual ha desaparecido la categoría "S" en PA, lo que acentúa la necesidad de optimizar el intervalo terapéutico.

Sin embargo, los β -lactámicos NC con recomendación de incremento de dosis (ceftazidima y cefepima) el grado de adecuación si ha sido favorable.

Un concepto muy poco integrado en nuestro hospital es el uso de la PE en los β -lactámicos NC. En el estudio de Valero et al. [6], en el que reinterpretaban los datos de susceptibilidad basándose en el análisis PK/PD de AB antipseudomónicos según criterios EUCAST 2021, se demostró que para los

β -lactámicos (concretamente cefepima, ceftazidima y P/T) a dosis altas usadas en UCI, la probabilidad de logro del objetivo >90% solo se alcanzaba si se administraban en PE.

Existe poca bibliografía acerca de cómo ha impactado esta nueva clasificación en la práctica clínica real. El estudio de Munting et al. [7] demostró que habían incrementado significativamente en un 10% las prescripciones de meropenem respecto al año 2019 y lo asociaron a que el meropenem es uno de pocos β -lactámicos que se sigue clasificando como "S", así como a la falta de adaptación de los prescriptores a esta nueva clasificación.

En nuestro estudio, analizando el uso de meropenem, se ha encontrado que en el 37,1% de los tratamientos dirigidos con un β -lactámico (incluyendo los carbapenémicos) en UCI

se había utilizado meropenem cuando en el informe de sensibilidad aparecían otras opciones como cefepima, ceftazidima y P/T como "EI". Aunque no se ha evaluado otros condicionantes del paciente que pueden justificar la decisión y asumiendo que meropenem ha sido tradicionalmente un antibiótico muy utilizado de forma empírica en infecciones graves en UCI, si es relevante, que en el análisis de consumos de antipseudomónicos en nuestro centro (expresado en DDD/100 estancias), los únicos para los que se incrementaron las cifras de consumo fueron meropenem (un 11,8 % de mayor consumo en 2021 frente a 2020 en plantas y un 19,0 % en UCI), y en mucha menor medida colistina. El resto de antipseudomónicos reflejaba cifras de consumo inferiores en 2021 frente a 2020 tanto en plantas como en UCI.

En cuanto a las resistencias, el 65,0% de los pacientes de UCI que habían desarrollado resistencias durante el tratamiento recibieron previamente AB de forma no ajustada a la guía de recomendación (se debe tener en cuenta que no se realizó una prueba de tipado molecular para corroborar que era la misma cepa PA); Valero et al. [6], establecían que se podían dar más fallos en el tratamiento si estaba basado únicamente en las tasas de susceptibilidad que cuando se consideraba la exposición del antibiótico. Con los datos epidemiológicos de nuestro país, afirmaban que C/A y C/T eran los antibióticos con mayor probabilidad de alcanzar altas probabilidad de supresión de resistencias.

Existen diversos estudios que analizan el impacto del tratamiento inadecuado con variaciones en su definición. Micek et al. [8], definieron la TI de una bacteriemia por PA, como la documentación microbiológica de la infección que no se trató de manera efectiva en el momento en que se conocía el microorganismo causante y su susceptibilidad a los antibióticos, definición consensuada para fines de investigación clínica por autores como Koffe [9]. Con estos criterios indicaron una mayor tasa de mortalidad hospitalaria en el grupo de terapia inicial inadecuada (30,7% vs 17,8% $p=0,018$) con un OR: 2,04 (IC 95% 1,42-2,92), datos muy similares a los obtenidos en nuestro estudio para la TI global en planta (OR: 2,34; IC 95% 1,14-4,82), así como para el análisis del subgrupo de tratamientos empíricos inadecuados en planta (OR: 3,64; IC 95% 1,01-13,13). Los autores concluían que el uso empírico del tratamiento combinado contra bacterias gram negativas se asociaba con un mayor porcentaje de adecuación final del tratamiento; sus datos de sensibilidad para PA eran notablemente mejores que las de nuestro medio, por lo que el criterio de recomendación de inicio con tratamiento combinado parece aún más recomendable con nuestra situación.

Otro estudio, en el cual la definición difiere más pero que tiene en cuenta la adecuación de la pauta posológica prescrita como en nuestro caso, es el estudio de Morata et al. [10], donde analizaron la TEI asociada a la bacteriemia por PA MDR, indicando que era adecuado cuando el paciente recibía al menos un AB activo *in vitro* antes de disponer de las pruebas de sensibilidad y si la dosificación era de acuerdo a las normas vigentes. Encontraron que la tasa de mortalidad a los 30 días en el grupo de TEI era del doble respecto a los que recibie-

ron un tratamiento adecuado (39,2% vs 20,8%), tasas que se correlacionan con la TEI en planta de nuestro estudio (22,4% vs 7,3%, $p=0,04$). Estos datos nos remarcan la relevancia de la optimización de la terapia antipseudomónica tanto en el uso empírico como en la adecuación posológica.

No obstante, se debe tener en cuenta que, la mortalidad atribuible a la dosificación es un concepto difícil de demostrar con certeza, ya que un desenlace desfavorable está influenciado por un conjunto de variables, aparte de la inadecuada prescripción de antibióticos, que influyen significativamente y que en nuestro caso no se realizó un análisis multivariante para descartar otras posibles causas.

Este estudio está limitado por su carácter retrospectivo y monocéntrico, lo que puede cuestionar la validez externa de sus resultados, así como por la falta de información comparativa previa a la implementación de los cambios EUCAST y la coincidencia con un período de tiempo en el que aún había una alta incidencia de pacientes SARS-Cov-2 en UCI.

A pesar de que ya existían referencias sobre la asociación entre una terapia antibiótica inadecuada y mayor mortalidad [8,10], la situación actual con una redefinición de la interpretación del antibiograma que condiciona el modo de administración de los antimicrobianos hace necesarios estudios como este, que reflejan la práctica clínica habitual, y que pueden servir de punto de partida a los equipos PROA para orientar en el análisis de cómo se están manejando los AB antipseudomónicos en cada centro.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. EUCAST: European committee on antimicrobial susceptibility testing. Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [Internet]. [accessed on 18 April 2022]. Available online: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
2. Dosificación adecuada de antibióticos antipseudomónicos en infecciones agudas. Equipo PROA-Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS). 2020.
3. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*. 2004;4(1):94
4. Viceconte G, Maraolo AE, Lula VD, Catania MR, Tosone G, Orlando R. Appropriateness of antibiotic prescription for targeted therapy of infections caused by multidrug-resistant bacteria: assessment of the most common improper uses in a tertiary hospital in southern Italy. *InfezMed*. 2017;25(3):224-233. PMID: 28956539

5. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Linares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev EspQuimioter*. 2018;31(1):78-100. PMID: 29480677
6. Valero A, Rodríguez-Gascón A, Isla A, Barrasa H, Del Barrio-Tofiño E, Oliver A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Susceptibility in Spain: Antimicrobial Activity and Resistance Suppression Evaluation by PK/PD Analysis. *Pharmaceutics*. 2021;13(11):1899. doi: 10.3390/pharmaceutics13111899
7. Munting A, Regina J, Lhopitallier L, Kritikos A, Guery B, Senn L, et al. Impact of 2020 EUCAST criteria on meropenem prescription for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections: an observational study in a university hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):558-563. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.034
8. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 ;49(4):1306-11. doi: 10.1128/AAC.49.4.1306-1311.2005
9. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2000; 31 (4): S131-S138. doi: 10.1086/314079.
10. Morata L, Cobos-Trigueros N, Martínez JA, Soriano A, Almela M, Marco F, et al. Influence of multidrug resistance and appropriate empirical therapy on the 30-day mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteriemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(9):4833-7. doi: 10.1128/AAC.00750-12