

# **TESIS DOCTORAL**

## **DESESCALADA TERAPÉUTICA EN PACIENTES QUE INGRESAN EN URGENCIAS CON INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO TRATADOS DE INICIO CON IMIPENEM**

**Doctoranda: Nuria Berenguer Torrijo**

**Directores:**

**Dr. Santiago Grau Cerrato**

**Dr. Pere Saballs Radresa**

**Dra. Loreto Sáez-Benito**

# ÍNDICE DE ABREVIATURAS

APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

BLEE: Betalactamasa de Espectro Extendido

CCS: *Charlson Comorbidity Index Score*

CDC: *Centers for Diseases Control*

CMI: Concentración Mínima Inhibitoria

CPIS: *Clinical Pulmonary Infection Score*

DE: Desescalada terapéutica

EARSS: European Antimicrobial Resistance Surveillance System

ENVIN: Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial.

EPINE: Estudio de la Prevalencia de la Infección Nosocomial en España.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ERV: Enterococo Resistente a Vancomicina

FC: Frecuencia Cardiaca

PCR: Proteína C Reactiva. 2 GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa.

GPT: glutamato piruvato transaminasa. 4 GGT: gamma glutamil transpeptidasa

HD: Hemodiálisis

IACS: Infección Asociada a los Cuidados Sanitarios

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

ICE: Infección Comunitaria Estricta

IC95% intervalo de confianza del 95%

ITU: Infección Tracto Urinario

MR: Multirresistente

NAV: Neumonía Asociada a Ventilación mecánica

NDE: Pacientes no sometidos a desescalada terapéutica

OR: Odds Ratio

PAS: Presión Arterial Sistólica

PCR: Proteína C Reactiva

PKPD: Farmacocinética/farmacodinámica

PROA: Programas de Optimización de Antimicrobianos

R: Resistente

ROC: Receiver Operating Characteristic

S: sensible

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SARM-AC: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina Adquirido en la Comunidad

SARM-ACS: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina Asociado a Cuidados Sanitarios

SIDA: Síndrome Inmunodeficiencia Adquirida

SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>1. POLÍTCA ANTIBIÓTICA HOSPITALARIA.....</b>	<b>9</b>
<b>2. LA DEESCALADA TERAPÉUTICA.....</b>	<b>29</b>
<b>2.1. ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS EMPÍRICOS DE AMPLIO</b>	
<b>ESPECTRO.....</b>	<b>29</b>
<b>2.2. DEESCALADA TERAPÉUTICA A PARTIR DE ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS DE</b>	
<b>AMPLIO ESPECTRO.....</b>	<b>45</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>62</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>66</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>68</b>

**RESULTADOS.....86**

**1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE INGRESAN EN URGENCIAS  
CON INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO Y  
QUE SON TRATADOS DE INICIO CON IMIPENEM.....88**

**1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS .....88**

*1.1.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes en función  
del lugar de adquisición de la infección.....97*

*1.1.2. Características demográficas y clínicas de los pacientes en función  
de la existencia de información bacteriológica.....100*

**1.2. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS .....103**

*1.2.1. Estudio de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se  
inició el tratamiento empírico con imipenem.....103*

- Descripción de la multiresistencia en el ámbito extrahospitalario.
- Descripción de la multiresistencia en relación al lugar de adquisición de la infección.
- Análisis de los factores relacionados con la adquisición de microorganismos multiresistentes en el ámbito extrahospitalario.
- Análisis del impacto clínico de las infecciones producidas por microorganismos multiresistentes en el ámbito extrahospitalario.

1.2.2. Estudio de las infecciones por flora emergente durante el ingreso hospitalario.....	120
<b>1.3 CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.....</b>	<b>123</b>
<b>2. DEESCALADA TERAPÉUTICA PACIENTES QUE INGRESAN EN URGENCIAS CON INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO Y SON TRATADOS DE INICIO CON IMPENEM.....</b>	<b>128</b>
<b>2.1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTRATIFICADOS EN GRUPOS DE TRATAMIENTO EN BASE A CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS Y DE TOMA DE DECISIONES SOBRE LA ESTRATEGIA DE DEESCALADA TERAPÉUTICA,.....</b>	<b>128</b>
<b>2.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA DECISIÓN DE NO IMPLEMENTAR LA ESTRATEGIA DE DEESCALADA TERAPÉUTICA.....</b>	<b>135</b>
2.2.1 Factores que pueden condicionar el no llevar a cabo la desescalada terapéutica en el total de la cohorte de estudio.....	135
2.2.2 Factores que pueden condicionar el no llevar a cabo la desescalada terapéutica en pacientes con un resultado positivo del estudio microbiológico, con el aislamiento de un microorganismo cuyo tratamiento es susceptible de ser desescalado.....	138
2.2.3 Factores que pueden condicionar el no llevar a cabo la desescalada terapéutica en pacientes en los que el cultivo	

microbiológico fue negativo.....	142
<b>2.3. IMPACTO CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DE LA ESTRATEGIA DE DESESCALADA TERAPÉUTICA.....</b>	<b>143</b>
2.3.1 <i>Impacto clínico y microbiológico de la desescalada terapéutica en el total de la cohorte de estudio.....</i>	<i>143</i>
2.3.2 <i>Impacto clínico y microbiológico de la desescalada terapéutica en pacientes con un resultado positivo del estudio microbiológico, con el aislamiento de un microorganismo cuyo tratamiento es susceptible de ser descalado.....</i>	<i>151</i>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>153</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>201</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>204</b>

# INTRODUCCIÓN

## 1. POLÍTICA ANTIBIÓTICA HOSPITALARIA

La resistencia a los antibióticos es un problema creciente y cada vez más preocupante en el ámbito hospitalario y el comunitario (1), constituyendo un factor determinante en la mortalidad de los pacientes. Esta relación con la mortalidad está asociada a las limitadas opciones de tratamiento y a la dificultad de elección de un tratamiento empírico adecuado ante la presencia de estos microorganismos, con el consiguiente retraso en el inicio de una terapia antibiótica adecuada (2-13).

Varios estudios han evaluado el incremento de resistencias de los microorganismos más prevalentes a un gran número de antibióticos (1, 14, 15) mostrando un llamativo aumento en la incidencia de resistencias de los bacilos gramnegativos multiresistentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia* y enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Especialmente en EEUU, aunque incrementándose de forma llamativa también en los hospitales españoles, observamos así mismo una elevada incidencia de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM), aunque estabilizándose en los últimos estudios de prevalencia (16)

La aparición de resistencias a los antibióticos en los hospitales es un proceso complejo en el que están implicados múltiples factores. Los más destacados en la literatura 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. Otro factor que también favorece este incremento de las resistencias a nivel hospitalario es el creciente y preocupante aumento de infecciones causadas por cepas resistentes adquiridas en la comunidad. 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. El último Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España (EPINE 2014=16), en el que se incluyeron 269 hospitales y 55700 pacientes, mostró que el 45,4% de los pacientes hospitalizados, fueron tratados con antibióticos durante el ingreso. Los antibióticos más prescritos fueron las penicilinas junto con inhibidor de betalactamasas, fluorquinolonas, cefalosporinas de 3ª generación y carbapenémicos. Diversas experiencias han mostrado la presión ejercida por estos grupos terapéuticos en la selección de estas cepas resistentes. Ejemplo de ello son la asociación entre la utilización de fluorquinolonas y el aislamiento de SARM y neumococo o la utilización de carbapenémicos y la emergencia de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente.

A pesar de que para las bacterias grampositivas hay nuevas alternativas de tratamiento con la introducción a inicios del siglo XXI de antibióticos como quinupristina/dalfopristina, linezolid y posteriormente tigeciclina y los lipopéptidos daptomicina, dalbavancina y telavancina, la situación es diferente para los bacilos gramnegativos. Para estos últimos únicamente se ha introducido en los últimos años con interés farmacológico la tigeciclina, antibiótico de amplio espectro que incluye además de los cocos grampositivos los bacilos gramnegativos, a excepción de *Pseudomonas spp*, *Proteus spp* y *Morganella spp*.

En este sentido, es de especial relevancia la relación existente entre la emergencia de resistencias a *Pseudomonas aeruginosa* y la utilización de carbapenémicos (17), a excepción de ertapenem, con un espectro inferior al resto y sin cobertura frente a este bacilo gramnegativo no fermentador (18). *Pseudomonas aeruginosa*, destaca por las escasas alternativas terapéuticas para el tratamiento de las infecciones en las que se halla implicada (19).

En un estudio evaluando el impacto de varios antibióticos (aminoglucósidos, ceftazidima, ciprofloxacino, imipenem y piperacilina) en la selección de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, se observó que imipenem fue el

antibiótico que presentó mayor riesgo de selección de estas cepas, mientras que ceftazidima fue el que seleccionó menor proporción (20). Estos resultados concuerdan con los obtenidos en un estudio prospectivo llevado a cabo durante 7 años en la UCI de un hospital universitario de tercer nivel en Australia, donde se realizó una intervención con soporte informático con el objetivo de disminuir la utilización de antibióticos de amplio espectro. Tras la implementación del programa se observó una disminución de la dosis diaria definida (DDD) de carbapenémicos ( $p=0,04$ ), que se relacionó con un aumento de la sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem del 18.3%/año ( $p=0.009$ ) (21).

También es muy preocupante el notable incremento de las resistencias de enterobacterias a carbapenémicos. Diversos estudios han evaluado los factores relacionados con este hecho, apareciendo nuevamente la utilización previa de antibióticos como factor determinante. Varias experiencias han mostrado una relación directa entre la aparición de *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenémicos y la utilización de los mismos (22-24).

Los antibióticos carbapenémicos, a excepción de ertapenem, son los antibióticos disponibles en la actualidad que poseen el mayor espectro antimicrobiano, siendo los más utilizados para el tratamiento de las infecciones graves en las que se hallan implicados principalmente microorganismos gramnegativos. Por esta razón, la aparición de resistencias a estos fármacos es uno de los problemas más preocupantes en la actualidad. El tratamiento de las infecciones causadas por estas bacterias resistentes a carbapenémicos es difícil por lo que en muchas ocasiones debe recurrirse a la utilización de antibióticos que se habían abandonado y que ha sido necesario volver a introducir en el mercado farmacológico, como es el caso de colistina, con un perfil de toxicidad elevado y una eficacia terapéutica cuestionable en el tratamiento de estas infecciones.

Existen múltiples factores que influyen en la aplicación de una prescripción de

antibióticos apropiada. Entre estos factores, cabe destacar no solamente la selección del antibiótico más adecuado sino también la dosis y duración de tratamiento óptimo para la curación de la infección. Las estrategias dirigidas a optimizar la terapia de las infecciones se incluyen en un término conocido como Política de Antibióticos, esencial para preservar la eficacia de los tratamientos antibióticos (25). Los resultados de un meta-análisis reciente, mostraron que los resultados clínicos en términos de mortalidad son mejores cuando estas medidas se llevan a cabo (26). Por tanto, 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.

En los hospitales, esta labor es responsabilidad de la Comisión de Infecciones y de la de Antimicrobianos, encargada de diseñar programas para la optimización de antimicrobianos (PROA) (27,28). Las estrategias desarrolladas por la Comisión de Infecciones y la de Antimicrobianos 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 los antibióticos y por otro lado las destinadas a prevenir la transmisión horizontal de estas bacterias resistentes.

Con el fin de intentar 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 deberían estar incluidas en los PROA de los hospitales (tabla 1). Estas medidas no se aplican individualmente, suelen combinarse para que el resultado sea óptimo.

## INTERVENCIONES EDUCATIVAS

- **Programas de educación y formación continuada en el área de la antibioticoterapia**

Los programas de educación incluyen sesiones del servicio, conferencias y programas de formación continuada, diseñados para concienciar a los médicos de la importancia de la utilización adecuada de los antibióticos y su influencia en la aparición de resistencias (29). Estos programas pueden ser la clave en los PROA de los hospitales, dada la relación existente entre el nivel de conocimiento necesario para utilizar correctamente los antibióticos y la formación específica que tienen los médicos prescriptores (30). Se ha mostrado que cuando estas actividades educativas involucran activamente al médico en la toma de decisiones, se obtienen mejores resultados (31).

Sin embargo, los programas de educación presentan algunas limitaciones, muchas veces relacionadas con la falta de soporte institucional, o con la influencia de las pautas de prescripción del médico. Además, es complicado demostrar la relación entre la aplicación de estos programas y la disminución de las resistencias a antibióticos. Por todo ello, 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 (29).

## INTERVENCIONES RESTRICTIVAS

Las estrategias restrictivas se basan en limitar el uso de determinados antibióticos o familias de antibióticos.

- **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 el formulario 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 solicitud. 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 aquellos antibióticos de mayor espectro, como es el caso de los carbapenémicos, a antibióticos que conllevan una rápida emergencia de resistencias, como las cefalosporinas, y a antibióticos que llevan asociada una mayor toxicidad, como los aminoglucósidos. La restricción de determinados antibióticos, suele tener un efecto inmediato y directo sobre el consumo de determinados antibióticos y es una estrategia dirigida a reducir la resistencia a los antibióticos y los costes (32). Estas políticas suelen asociarse a buenos

resultados en determinadas condiciones, especialmente en la aparición de brotes por bacterias resistentes. En una revisión sistemática Cochrane sobre el impacto de las estrategias de política de antibióticos (26), se incluyó un meta-análisis de 52 estudios comparando estrategias restrictivas frente a persuasivas (educacionales o de ayuda a la prescripción). Las estrategias restrictivas tuvieron un impacto en las pautas de prescripción significativamente mayor en el primer mes tras la implantación (32%; IC95%: 2%-61%;  $p = 0.03$ ) y con resultados de impacto microbiológico durante los 6 primeros meses (53%, IC95%: 31%-75%;  $p = 0.001$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas a los 12 y 24 meses, por lo que podría ser cuestionable su efectividad en situaciones no endémicas. En una revisión evaluando el impacto de determinadas políticas restrictivas, se observó una reducción significativa de los antibióticos restringidos, sin embargo también mostraron un aumento compensatorio, entre 200-300%, de otros antibióticos con espectro similar (34). En esta misma línea, están los resultados de un programa de restricción del uso de cefalosporinas (35) 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. De forma paralela, la utilización de cefalosporinas disminuyó en un 80,1%. Por otro lado, la utilización de imipenem aumentó en un 140,6% durante el periodo de restricción de cefalosporinas, lo que se asoció a un aumento del 69% en el número de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a este antibiótico.

Otros ejemplos son estudios de restricción de fluorquinolonas que resultaron en un aumento de la utilización de cefepime (36) o aminoglucósidos/macrólidos (37). En ambos estudios se observó una disminución de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a ciprofloxacino. En el estudio llevado a cabo por

Nitagiopopulos, con una restricción de ciprofloxacino de 18 meses, observaron asimismo una disminución de las resistencias a ciprofloxacino de *Acinetobacter baumannii* y de *Klebsiella pneumoniae*. En el estudio de Aubert con una restricción de ciprofloxacino de 6 meses, no se observó una disminución de las resistencias de enterobacterias a este antibiótico.

Otros ejemplos con resultados similares son la restricción de ceftazidima (38) o cefepime (39), que resultó en un aumento de la utilización de piperacilina/tazobactam.

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 (40).

Es por ello, que en general, estas estrategias han dado paso a un sistema más moderno, mostrado a continuación, en el que se realiza un enfoque global, con una vigilancia detallada del consumo del resto de los antimicrobianos, y 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 Unidades de Cuidados Intensivos, 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 ´80, en una experiencia

llevada a cabo por Gerding y colaboradores durante 10 años (41). 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 (42-45). Sin embargo, otros estudios han obtenido resultados menos favorables (46-48). En un estudio prospectivo que incluyó 1160 pacientes (48) se evaluó el impacto de la rotación cíclica de antibióticos en las tasas de infección y colonización intestinal por bacterias gramnegativas, principalmente enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, resistentes a los antibióticos. Los antibióticos ciclados fueron cefepime, fluorquinolonas, imipenem y piperacilina/tazobactam, en ciclos de 3-4 meses durante 1 año. A pesar de que en el hospital aumentaron los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los antibióticos ciclados, en el entorno de la UCI no se observaron diferencias significativas en las tasas de infección y colonización por bacterias gramnegativas.

Las revisiones publicadas hasta el momento sobre la rotación de antibióticos,

remarcan la gran variabilidad en los resultados obtenidos en las distintas experiencias, sin poder recomendar la rotación cíclica de forma rutinaria. Además destacan los problemas metodológicos de dichos estudios, que imposibilitan la evaluación real del impacto de la estrategia en la disminución de las resistencias (49-53). Por otro lado, 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 (54, 55). Según estos modelos, la efectividad de la rotación cíclica de antibióticos en la reducción de emergencia de cepas resistentes es inferior a la del "mixing". Esta estrategia 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. En concordancia a los resultados de los modelos matemáticos, se encuentran los de un estudio llevado a cabo en 2.621 pacientes críticos (56). 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 asociaron 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 *A. 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 heterogenicidad en la prescripción de antibióticos.

## **INTERVENCIONES DE AYUDA A LA PRESCRIPCIÓN**

- **Elaboración de guías y protocolos**

La utilización de guías de práctica clínica para el diagnóstico, manejo y tratamiento de las infecciones es en la actualidad una práctica habitual en los hospitales y otros ámbitos sanitarios. Muchas de las guías actuales han introducido los criterios de medicina basada en la evidencia y suelen tener una gran aceptación.

Sin embargo, los resultados no siempre han sido 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 (57). 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.

En base a estos resultados, es probable que en los hospitales pueda tener mayor relevancia la elaboración de protocolos y guías en base la epidemiología del hospital 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 en el que se evaluó prospectivamente durante 10 meses la aplicación de una guía clínica para el tratamiento de neumonía asociada a ventilación mecánica (58). El objetivo principal del estudio fue evaluar la administración de tratamientos empíricos apropiados, obteniendo unos resultados más favorables tras la implantación de la guía (94,2% vs. 48%;  $p < 0,001$ ). También observaron una menor duración del tratamiento antibiótico ( $8,6 \pm 5,1$  vs.  $14,8 \pm 8,1$  días;  $p < 0,001$ ) y menor número de segundos episodios de NAV (7,7% vs. 24,0%;  $p = 0,030$ ) después de la implantación de la guía clínica.

Como ocurre con otras estrategias, la adherencia por parte de los clínicos a estas guías y protocolos es variable. Se han descrito experiencias sobre el por qué del no cumplimiento de los protocolos y las guías terapéuticas (59). En un estudio multicéntrico randomizado que incluyó 1906 pacientes con infección respiratoria adquirida en la comunidad (60), la adherencia a los protocolos fue del 50,3%. Cuando se instauraron otras medidas concomitantes de ayuda a la prescripción (dosificación ajustada a la función renal, desescalada terapéutica, terapia secuencial y solicitud de muestras microbiológicas), la adherencia a las guías se incrementó hasta el 64,3% (O.R:2,63; C95%:1,57-4,42;  $p = 0,0008$ ). Por tanto, como suele ocurrir con otras estrategias antibióticas, el éxito es mayor cuando se aplica combinada con otras medidas, incrementándose la adherencia y potenciando los resultados.

## ▪ Auditorías terapéuticas

Las auditorías terapéuticas, se basan en recomendaciones personalizadas por parte del equipo de infecciones al médico prescriptor. En el estudio llevado a cabo por Cisneros y colaboradores en un hospital español de tercer nivel, se evaluó un programa de política de antibióticos basado en intervenciones de ayuda a la prescripción, en el que se elaboraron guías locales y se realizaron auditorías terapéuticas (61). En el periodo post-intervención se observó una disminución de tratamientos empíricos inapropiados (53% vs. 26,4%;  $p < 0.001$ ; RR = 0.38; IC95%: 0.23-0.43) y una reducción del consumo de antibióticos. Así mismo los cuestionarios de satisfacción mostraron una gran aceptación por parte de los médicos.

Generalmente estas recomendaciones se llevan a cabo en tratamientos considerados susceptibles de su optimización.

### Reevaluación de los tratamientos

De forma general se realiza una evaluación del tratamiento al tercer día, cuando ya suele haber datos microbiológicos disponibles, y al séptimo día, momento en el que se puede valorar la suspensión del tratamiento antibiótico en determinadas infecciones.

En un estudio, se evaluó la introducción de un feedback formal en el día 14 de tratamiento (62). Esta medida supuso una finalización de los tratamientos antibióticos del 90%, en comparación con el 48% sin la intervención ( $p < 0,001$ ).

### 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 patógenos resistentes debido a una menor presión antibiótica. Algunos estudios muestran también una disminución de costes y una reducción del riesgo de efectos adversos (63). La desescalada terapéutica, base de nuestro estudio y desarrollada ampliamente en un apartado posterior, es cada vez más recomendada por las sociedades más reconocidas a nivel nacional e internacional (27,64,65). 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.

#### Recomendaciones de terapia secuencial o "switch therapy"

La terapia secuencial, conocida comunmente con el término inglés "switch therapy", consiste en la sustitución de un determinado antibiótico administrado por vía parenteral por su equivalente terapéutico de administración por vía oral (66). Generalmente el objetivo es la disminución de los costes y la retirada del catéter intravenoso.

Aunque en determinados casos es difícil analizar la relación que existe entre el coste y la eficacia de estos programas, en general pueden admitirse buenos resultados en control del gasto de antibióticos.

- **Programas informáticos de apoyo a la prescripción**

Una estrategia muy efectiva para promover la correcta utilización de los antibióticos es la intervención llevada a cabo con la ayuda de programas informáticos (67). Constan generalmente de tres bases de datos que incluyen la historia farmacológica del paciente, información contrastada referente al fármaco y datos de laboratorio del paciente. Mediante este programa, el farmacéutico realiza una revisión de los tratamientos antibióticos prescritos por el médico y puede sugerir cambios a éste en caso de que sea necesario. Por otro lado, el médico, además de disponer de forma automática de información general acerca del antibiótico, puede acceder a las sugerencias realizadas a tiempo real, así como realizar intercambio de recomendaciones con el farmacéutico clínico sobre pacientes individuales. Un estudio prospectivo evaluó un programa informático de selección y dosificación de antibióticos en una UCI durante 12 meses (68). 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;  $p < 0,001$ ). Resultados similares se obtuvieron cuando el mismo programa se instaló en una UCI pediátrica (69).

En otro estudio con soporte informático de ayuda a la prescripción que incluyó 536 pacientes críticos, se mostró una disminución de errores relacionados con la sensibilidad antibiótica (70). Estos mismos investigadores llevaron a cabo una revisión analizando los sistemas de soporte informático para la prescripción antibiótica, mostrando el beneficio de su utilización, con mejoras en la prescripción y aumento de la adherencia a los protocolos del hospital (71).

Experiencias más recientes 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 (21).

Las intervenciones con soportes informáticos también han mostrado beneficios en la reducción de efectos adversos producidos por la antibioticoterapia.

## OPTIMIZACIÓN PKPD

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 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 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.

La selección del antibiótico más adecuado para el tratamiento de una infección es fundamental, pero es igualmente relevante 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.

La optimización de los regímenes antibióticos en base a los principios farmacocinéticos/farmacodinámicos (PKPD) puede jugar un papel importante en la reducción de emergencia de resistencias. Algunos antibióticos, como los betalactámicos y los glucopéptidos, son tiempo dependientes. Así, la eficacia se mide por el tiempo durante el cual las concentraciones séricas se encuentran por encima de la concentración mínima inhibitoria ( $T > CMI$ ). 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 dependientes. Por ello, la eficacia es superior mediante la administración de una dosis alta del aminoglucósido para alcanzar concentraciones plasmáticas elevadas. La obtención de una relación  $C_{max}/CMI > 10-12$  tras la administración en dosis única diaria parece estar asociada a una disminución en la selección de cepas resistentes, a una mejor respuesta al tratamiento y a una disminución en la nefrotoxicidad y ototoxicidad causada por estos antibióticos.

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 (72), 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 lo pacientes críticos.

Todas estas estrategias presentan el objetivo de potenciar el uso racional de los antibióticos para prevenir la emergencia de bacterias multirresistentes, que suelen relacionarse con fracasos terapéuticos, especialmente en los pacientes críticos.

De entre todas ellas, la desescalada terapéutica, suele considerarse como una de las estrategias más adecuadas porque además pretende optimizar los tratamientos antibióticos empíricos. Es por ello que es recomendada por mayoría de guías de práctica clínica y va a mostrarse detalladamente a continuación.

**Tabla 1. Principales estrategias de política de antibióticos y recomendaciones basadas en la evidencia de la IDSA (64)**

ESTRATEGIA	Recomendación IDSA (evidencia)
<b>INTERVENCIONES EDUCATIVAS</b>	
Programas de educación y formación continua en el área de la antibióticoterapia	"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 incremente y mejore 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)."
<b>INTERVENCIONES RESTRICTIVAS</b>	
Restricción de determinados antibióticos o familias de antibióticos.	<p>"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)".</p> <p>"Su utilidad para el control de las resistencias a los antibióticos está menos clara y el beneficio a largo plazo no está bien establecido, incluso en algunas circunstancias ha resultado en un incremento de resistencias (evidencia B-II)".</p> <p>"Cuando se llevan a cabo estas políticas restrictivas es necesaria la monitorización constante de todas las tendencias en la utilización de antibióticos para valorar los formularios en curso (evidencia B-III)."</p>
Órdenes de retirada de un antibiótico	"Puede ser un componente efectivo de política de antibióticos (evidencia B-II) y puede facilitar la implementación de guías prácticas."
Rotación cíclica, mixing o diversificación,	"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 (≥1 ensayo clínico randomizado); II (≥ 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)

**Tabla 1 (continuación). Principales estrategias de política de antibióticos y recomendaciones basadas en la evidencia de la IDSA (64)**

ESTRATEGIA	Recomendación IDSA (evidencia)
<b>INTERVENCIONES DE AYUDA A LA PRESCRIPCIÓN</b>	
Elaboración de guías y protocolos	<i>"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)."</i>
Consultorías a infectólogos Programas de auditorías. Recomendaciones de Desescalada terapéutica, terapia secuencial o "switch", etc	<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)."</i> <i>"La desescalada terapéutica de la terapia empírica antimicrobiana en base a los resultados del estudio microbiológico y la eliminación de tratamientos combinados redundantes consigue 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)."</i>
Programas informáticos de apoyo a la prescripción	<i>"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."</i> <i>"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)"</i>
<b>OPTIMIZACIÓN PKPD</b>	
Optimización individualizada de la posología basada en las características del paciente, el microorganismo, el lugar de la infección y las características farmacocinéticas del antibiótico.	<i>"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)."</i> <i>"la optimización individualizada de la posología es una parte fundamental de las políticas de antibióticos (evidencia A-II)"</i>
Grado de evidencia científica para recomendar su utilización: A (buena evidencia); B (evidencia moderada); C (pobre evidencia). Calidad de la evidencia científica: I (≥1 ensayo clínico randomizado); II (≥ 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)	

## **2. LA DESESCALADA TERAPÉUTICA**

Tal como se ha comentado previamente, una estrategia antibiótica propuesta en los últimos años, es la denominada "desescalada terapéutica". Esta estrategia, dirigida a reducir la emergencia de resistencias bacterianas optimizando el tratamiento antibiótico empírico administrado, en pocos años ha ido implementándose de forma rutinaria en la mayoría de los hospitales y en diversas situaciones clínicas. Sin embargo, la evaluación de su impacto se centra fundamentalmente en pacientes críticos con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVIM) y más recientemente con sepsis grave.

La desescalada terapéutica incluye dos procesos consecutivos, el primero consiste en proporcionar la máxima cobertura antibiótica de forma empírica, basada en las características del paciente y en las bacterias predominantes en esa situación y sus perfiles de sensibilidad antibiótica, para una cobertura de los patógenos más frecuentemente relacionados con la infección a tratar, incluidos los multirresistentes. Posteriormente, esta terapia de amplio espectro debe sustituirse por otra de menor espectro en el momento en el que se reciben los resultados del estudio microbiológico (a ser posible, tras 72h, como máximo, desde la instauración del tratamiento antibiótico inicial).

### **2.1. ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTOS EMPÍRICOS DE AMPLIO ESPECTRO**

#### **RELACIÓN ENTRE LOS TRATAMIENTOS EMPÍRICOS INAPROPIADOS Y LA MORTALIDAD**

Una de las bases de la desescalada terapéutica se fundamenta en la relación existente entre el retraso en la administración de un tratamiento empírico correcto y la evolución clínica de los pacientes.

La influencia en la mortalidad de la instauración precoz de tratamientos empíricos correctos ha sido ampliamente demostrada en pacientes sépticos o con otras infecciones graves, principalmente neumonía nosocomial (5,9,73-81). Este hecho ya quedó demostrado a finales de la década de los '90 en un estudio prospectivo realizado por Kollef y colaboradores en 655 pacientes críticos (5). Estos autores mostraron que la tasa de mortalidad asociada a neumonía por ventilación mecánica fue significativamente mayor en aquellos pacientes en los que el tratamiento recibido fue inadecuado (mortalidad cruda 42% frente a 18%; OR=2,37; p<0,001).

Uno de los principales motivos de la administración de tratamientos empíricos inapropiados radica en la necesidad del conocimiento de la epidemiología del ecosistema bacteriano de cada hospital en concreto, así como las distintas sensibilidades a los antibióticos, para de esta forma, seleccionar la terapia antibiótica empírica más adecuada. Es por ello, que la presencia de microorganismos multirresistentes es la principal razón de la administración de tratamientos empíricos inapropiados.

La mayoría de los estudios que han evaluado la relación entre el tratamiento empírico administrado y la mortalidad, se centran en infecciones nosocomiales, principalmente adquiridas en las unidades de cuidados intensivos. Sin embargo, la creciente aparición de microorganismos multirresistentes de adquisición extrahospitalaria, especialmente en las infecciones asociadas a los cuidados sanitarios (IACS), hace especialmente vulnerable a esta población. Estudios recientes también han mostrado una relación directa entre la administración de tratamientos empíricos inapropiados y el incremento de la mortalidad en estos pacientes (4,10-13,82-85).

Es por ello que cada vez se observa con mayor frecuencia una cobertura mucho más amplia también en infecciones adquiridas en el ámbito comunitario, precisamente para asegurar la cobertura de estos

microorganismos de difícil tratamiento.

En base a lo expuesto, de igual modo que ocurre en los hospitales, el conocimiento de la situación de las resistencias en el ámbito comunitario es de vital importancia para la selección de un tratamiento empírico apropiado, especialmente en los pacientes con infecciones más graves.

## **MULTIRRESISTENCIA BACTERIANA EN INFECCIONES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD**

La información epidemiológica es imprescindible para la elaboración de protocolos adaptados al área donde van a ser aplicados, para la cobertura de los microorganismos más prevalentes, incluyendo los multirresistentes. Es por ello que tradicionalmente las infecciones se han clasificado en función del lugar de adquisición de la infección, como comunitarias o nosocomiales, para de esta manera guiar el diagnóstico y el tratamiento empírico en base a los microorganismos más probables implicados en la infección a tratar (86).

Sin embargo, cada vez es más frecuente en el ámbito comunitario, la utilización de recursos sanitarios. Ejemplo de ello es la residencia en centros socio-sanitarios, la realización de tratamientos parenterales o curas en atención domiciliaria o tratamientos invasivos en los hospitales de día (hemodiálisis, quimioterapia o radioterapia). Además, el envejecimiento de la población, con más enfermedades crónicas y, en ocasiones, frecuentes ingresos hospitalarios, ha derivado en este nuevo grupo, las IACS(12,82,84,87,88).

En infecciones graves adquiridas en la comunidad, principalmente bacteriemias, se ha demostrado que las IACS tienen un mayor riesgo de estar originadas por microorganismos multirresistentes que las infecciones estrictamente comunitarias. Varios estudios recientes muestran que estas infecciones podrían presentar más similitud con las infecciones adquiridas en el hospital que con las adquiridas estrictamente en la comunidad, sin relación con los cuidados sanitarios (89). A pesar de ello, varias experiencias han

relacionado microorganismos multirresistentes también con las infecciones estrictamente comunitarias, principalmente enterobacterias productoras de BLEE e infecciones por SARM (90,91).

El problema de la multirresistencia bacteriana adquirida estrictamente en la comunidad es relativamente reciente. Es probable que la alarma se originase en la década de los '90 en relación a la adquisición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en la comunidad (SARM-AC) en pacientes sanos sin ningún contacto con el medio sanitario. Desde entonces hasta la actualidad, han emergido y se han diseminado de forma muy rápida en este ámbito. Estas cepas, molecularmente distintas a las de adquisición sanitaria (92), actualmente son endémicas en muchas zonas de Estados Unidos y constituyen la principal causa de infecciones de piel y partes blandas en personas jóvenes sanas. Un aspecto relevante en la epidemiología de este patógeno es su introducción y diseminación entre pacientes hospitalizados. Esta situación ya se ha producido en hospitales estadounidenses y de forma esporádica en Europa (93,94). A pesar de ello, aunque algunos autores sugieren que su prevalencia podría verse incrementada igual que ha ocurrido en otros países, de momento, en la mayoría de los países europeos, incluida España, su incidencia es moderada (93,95,96), situándose en torno al 10-25%, según los últimos datos del EARS (European Antimicrobial Resistance Surveillance) pertenecientes al año 2013 (97). Otro patógeno a destacar, tanto por la prevalencia en el ámbito comunitario como por el incremento de la resistencia es *Streptococcus pneumoniae*. Este microorganismo es el principal microorganismo causal de la neumonía adquirida en la comunidad, representando aproximadamente el 50% de los aislamientos (98). En España la prevalencia de las resistencias de *S. pneumoniae* está estimada en un 25-50% a penicilina y a macrólidos (97). Sin embargo, la pérdida de sensibilidad a las quinolonas y a amoxicilina-clavulánico es muy baja, y casi despreciable para cefotaxima (99). Por tanto, la presencia de neumococo multirresistente, en principio, no representa un problema en la actualidad en nuestro país para el

tratamiento empírico ni dirigido de las infecciones en las que se halla implicado.

La problemática actual en el medio comunitario y muy especialmente en Europa, parece relacionarse de manera más importante con la adquisición de bacterias gram negativas multirresistentes, especialmente enterobacterias productoras de BLEE y en menor medida enterobacterias y bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenémicos (100). La familia de las enterobacterias es la causa más frecuente de infecciones adquiridas en la comunidad que requieren un ingreso hospitalario. Dentro de esta familia, *Escherichia coli* es la que se aísla de forma más predominante en este ámbito, especialmente en Infecciones del tracto urinario e infecciones intraabdominales. *Klebsiella spp.* y *Enterobacter spp.* son causas frecuentes de neumonía extrahospitalaria y *Salmonella spp.* es con frecuencia causante de gastroenteritis y en algunos casos bacteriemia comunitaria. Por tanto la resistencia por parte de microorganismos pertenecientes a la familia de las enterobacterias es de especial relevancia en infecciones graves de adquisición extrahospitalaria (101).

El principal mecanismo de resistencia de enterobacterias es la producción de  $\beta$ -lactamasas, diferenciándose tres grupos (102): (A) Cefamicinasas de clase C (AmpC): cromosómicas, inducibles y no inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas; (B) Beta-lactamasas de espectro ampliado (BLEE): plasmídicas e inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas; (C) Beta-lactamasas con actividad carbapenemasa (CPE): dentro de este grupo se ubican las metalo-beta-lactamasas de clase B (MBL), codificadas en plásmidos o integrones y no inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas.

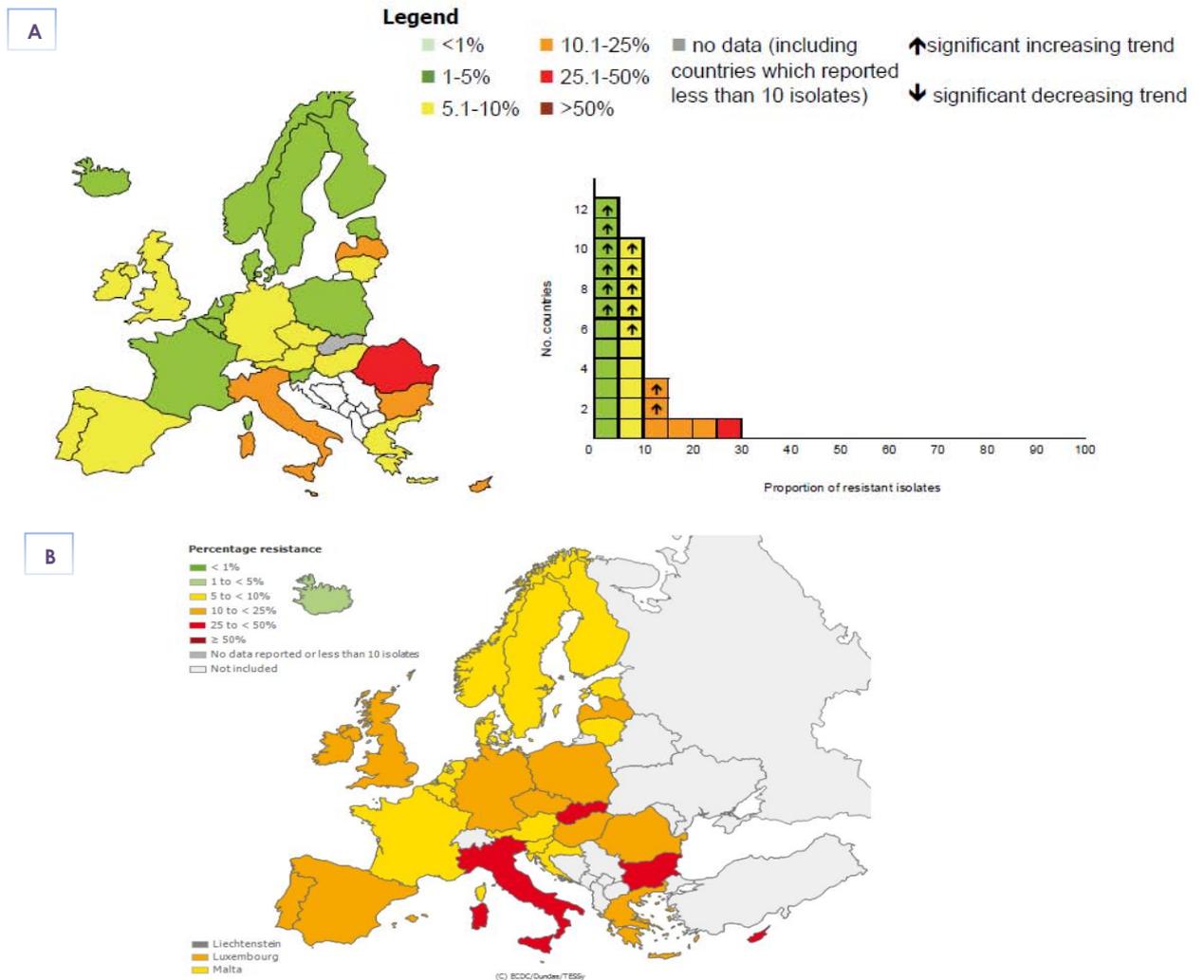
La resistencia debida a la producción de BLEE es un problema muy preocupante en la actualidad, con un creciente aumento de enterobacterias resistentes a múltiples antibióticos. Cuando se introdujeron las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima), surgieron al

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 (101). La resistencia a cefalosporinas de tercera generación ha ido incrementándose con el paso de los años, especialmente *Escherichia coli*. Los datos registrados por el EARS (97) desde el año 2000 muestran en España un aumento del 0,6% al 13,3% de esta bacteria (figura 1). En el año 2007 (inicio del periodo de estudio), en la mayor parte de Europa la prevalencia de *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación estaba en ese periodo entre el 1-5%, siendo algo más alta en nuestro país, donde oscilaba entre el 5-10% (97). En los últimos años esta tendencia ha ido en aumento en todo Europa, situándose en la actualidad en el 10-25% de resistencia de *Escherichia coli* a cefalosporinas de tercera generación (97).

**Figura 1. Sensibilidad de los aislamientos de *Escherichia coli* a cefalosporinas de 3ª generación en España; años 2002 – 2013 (EARS)**

Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	%S	%I	%R
Spain	2001	3rd gen. cephalosporins	1440	5	9	1454	99.0 %	0.3 %	0.6 %
Spain	2002	3rd gen. cephalosporins	2421	15	39	2475	97.8 %	0.6 %	1.6 %
Spain	2003	3rd gen. cephalosporins	2532	6	112	2650	95.5 %	0.2 %	4.2 %
Spain	2004	3rd gen. cephalosporins	3229	5	226	3460	93.3 %	0.1 %	6.5 %
Spain	2005	3rd gen. cephalosporins	2762	3	232	2997	92.2 %	0.1 %	7.7 %
Spain	2006	3rd gen. cephalosporins	3103	19	240	3362	92.3 %	0.6 %	7.1 %
Spain	2007	3rd gen. cephalosporins	3384	8	273	3665	92.3 %	0.2 %	7.4 %
Spain	2008	3rd gen. cephalosporins	3288	11	327	3626	90.7 %	0.3 %	9.0 %
Spain	2009	3rd gen. cephalosporins	3383	6	432	3821	88.5 %	0.2 %	11.3 %
Spain	2010	3rd gen. cephalosporins	4992	14	690	5696	87.6 %	0.2 %	12.1 %
Spain	2011	3rd gen. cephalosporins	4917	12	671	5600	87.8 %	0.2 %	12.0 %
Spain	2012	3rd gen. cephalosporins	4885	21	766	5672	86.1 %	0.4 %	13.5 %
Spain	2013	3rd gen. cephalosporins	5123	20	789	5932	86.4 %	0.3 %	13.3 %

Figura 2. Proporción de aislamientos de *Escherichia coli* resistentes a cefalosporinas de tercera generación en hemocultivos (A) año 2007 y tendencias de 2005 a 2007; (B) año 2013 (97)



Los últimos datos del EARS muestran que en Europa el 85% de los aislamientos de *Escherichia coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación son productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE). En España, este porcentaje se sitúa en el 82% (103).

Aunque no se puede saber con seguridad cuántos de estos aislamientos proceden del ámbito extrahospitalario, tal como se ha mostrado con anterioridad la contribución parece ser muy elevada, especialmente en

relación a los aislamientos de *Escherichia coli*. Hasta finales de los años noventa 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 (104). Las cepas pertenecientes a la clase CTX-M han experimentado una amplia y rápida diseminación en este continente y actualmente constituyen la clase predominante, denominada en ocasiones como la pandemia de CTX-M (105,106). Este hecho afecta también al ámbito comunitario, especialmente en aislamientos de *Escherichia coli* de muestras urinarias (107,108).

Un estudio multicéntrico de cohortes evaluó los tipos predominantes de familias de BLEE adquiridas en la comunidad en España (108). En este estudio se observó una predominancia de cepas CTX-M (69%), sin embargo también se aisló un número importante de cepas de la familia inicial SHV (32%).

En España, de igual forma que en otros países europeos, se ha observado una estabilización en los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE y un incremento importante de la producción de estas enzimas en cepas de *Escherichia coli*, así como de otras enterobacterias como *Proteus mirabilis* o *Salmonella spp.*(109,110). Esto podría ser reflejo del incremento de enterobacterias productoras de BLEE fuera del hospital, destacando el aislamiento en esta ámbito de *Escherichia coli* BLEE. En un estudio multicéntrico en el que participaron 44 hospitales españoles analizando la evolución de la producción de BLEE en *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*(111), se observó una elevada proporción de *Escherichia coli* de adquisición extrahospitalaria (ICE: 31,5%; IACS 35,7% vs. 29,7% nosocomial). Sin embargo, los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* BLEE procedían mayoritariamente de infecciones adquiridas en el hospital (ICE: 10,5%; IACS: 17,9% vs. 68,5% nosocomial). En un estudio posterior, llevado a cabo prospectivamente entre

2009 y 2010 en un hospital español, también se observó una mayor proporción de aislamientos de *Escherichia coli* BLEE de adquisición extrahospitalaria (89). Sin embargo, en este estudio la proporción de aislamientos en infecciones estrictamente comunitarias (ICE) fue inferior a la relacionada con la asistencia sanitaria (IACS) (1,1% vs. 8,2%;  $p=0,003$ ). La proporción de aislamientos de *Escherichia coli* BLEE relacionados con la asistencia sanitaria no se diferenció estadísticamente de los aislamientos de adquisición nosocomial (8,2% vs. 7,6%;  $p=1.00$ ). En este estudio la presencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE fue muy baja con únicamente 2 aislamientos, uno de adquisición nosocomial y otro relacionado con los cuidados sanitarios.

Aunque las BLEE son la primera causa de multiresistencia en enterobacterias tanto dentro como fuera del hospital, otras betalactamasas de aparición más reciente, las carbapenemasas (CPE) que confieren resistencia a carbapenémicos están creciendo en importancia en los últimos años. La presencia de BLEE puede aumentar las CMI a carbapenémicos, pero no proporcionan resistencia a no ser que estén asociadas a bombas de expulsión activa. Esto se ha observado en el caso de ertapenem, pero no con el resto de los carbapenémicos (112). 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 (113). Las OXA, tienen relevancia clínica principalmente en *Acinetbacter spp* y en menor medida en *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. Las KPC y las OXA fueron las primeras en aparecer, primero las KPC en 1996 en Estados Unidos y después las de clase OXA en el año 2000 en

Estambul (114,115) y se distribuyeron por todo el mundo (116). 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, India (117). En el año 2010 la NDM-1 ya se había distribuido en 5 continentes y en la actualidad se asocia también con infecciones adquiridas en la comunidad. (118-122). 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 (123).

En la actualidad la tasa de resistencias de enterobacterias a carbapenémicos en la mayor parte del continente europeo es inferior al 1%, relacionándose con brotes esporádicos. Sin embargo, algunas regiones europeas (Grecia e Italia) ya son consideradas como zonas endémicas (figura 3). Aunque la situación en España no es tan importante como en estos países, se ha observado en los últimos años una disminución progresiva en la sensibilidad a carbapenémicos (figura 4). Este incremento de las resistencias podría trasladarse al ámbito extrahospitalario, tal como se ha observado en otros continentes con mayores tasas de enterobacterias productoras de carbapenemasas. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en cuatro hospitales de Chicago con epidemia de enterobacterias productoras de KPC se observó que los pacientes procedentes de centros de salud de larga estancia presentaban unas tasas de colonización por estas enterobacterias del 8,3%. Por el contrario, los pacientes que procedían de la comunidad y no habían tenido relación con el medio sanitario, la tasa de colonización fue del 0%. (124).

Figura 3. Enterobacterias productoras de carbapenemasas en Europa. Proyecto EuSCAPE, marzo 2013 (97)

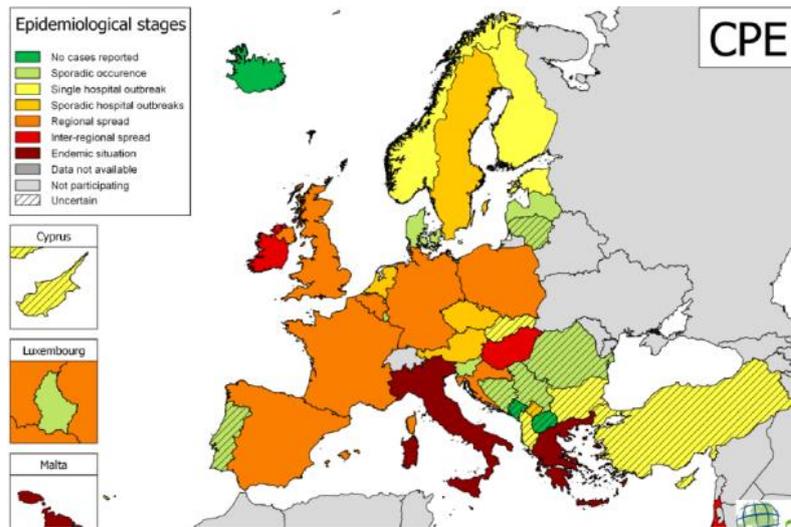


Figura 4. Sensibilidad a carbapenémicos en España de los aislamientos de (A) *Escherichia coli* y (B) *Klebsiella pneumoniae*; años 2000 – 2013 (97)

Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	%S	%I	%R
Spain	2001	Carbapenems	1052	1	1	1054	99.8 %	0.1 %	0.1 %
Spain	2002	Carbapenems	1460	0	0	1460	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2003	Carbapenems	1995	0	0	1995	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2004	Carbapenems	3055	0	0	3055	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2005	Carbapenems	2758	0	1	2759	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2006	Carbapenems	3095	0	1	3096	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2007	Carbapenems	3266	1	0	3267	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2008	Carbapenems	3334	0	0	3334	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2009	Carbapenems	3542	0	0	3542	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2010	Carbapenems	5695	0	1	5696	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2011	Carbapenems	5592	0	1	5593	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2012	Carbapenems	5650	17	3	5670	99.6 %	0.3 %	0.1 %
Spain	2013	Carbapenems	5876	1	44	5921	99.2 %	0.0 %	0.7 %

Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	%S	%I	%R
Spain	2005	Carbapenems	54	0	0	54	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2006	Carbapenems	468	0	0	468	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2007	Carbapenems	570	0	0	570	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2008	Carbapenems	586	0	0	586	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2009	Carbapenems	574	0	1	575	99.8 %	0.0 %	0.2 %
Spain	2010	Carbapenems	1161	0	0	1161	100.0 %	0.0 %	0.0 %
Spain	2011	Carbapenems	1138	2	4	1144	99.5 %	0.2 %	0.3 %
Spain	2012	Carbapenems	1136	7	9	1152	98.6 %	0.6 %	0.8 %
Spain	2013	Carbapenems	1212	9	20	1241	97.7 %	0.7 %	1.6 %

El grave problema de las resistencias por producción de carbapenemasas no solamente afecta a las enterobacterias, sino también a los bacilos gram negativos no fermentadores, principalmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. 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 (125,126).

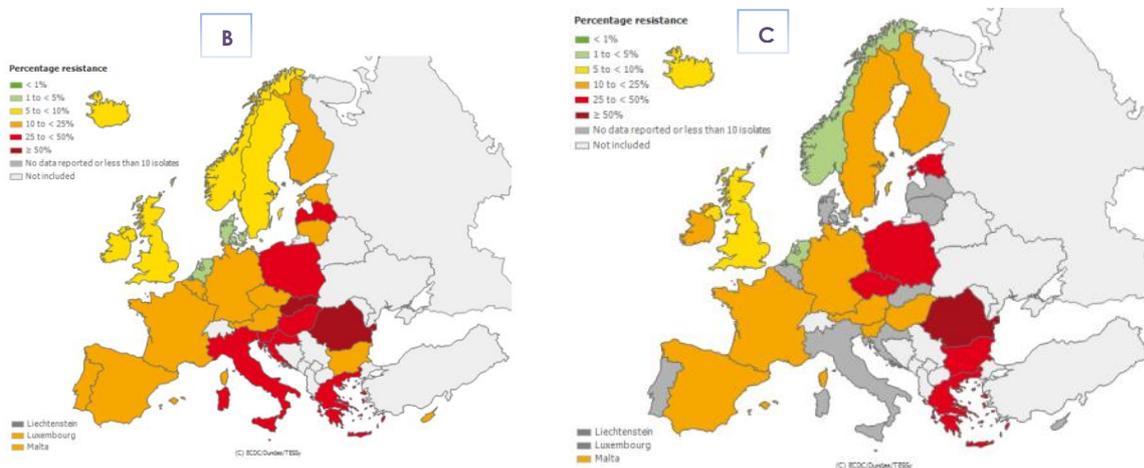
*Pseudomonas aeruginosa* es intrínsecamente resistente a la mayoría de las penicilinas, cefalosporinas de primera, segunda y muchas de las de tercera generación (salvo ceftazidima), las tetraciclinas, el cotrimoxazol y la rifampicina (128). El mecanismo de resistencia más frecuente de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenémicos es la pérdida de porinas (129). Sin embargo, en los últimos años está creciendo en importancia la resistencia por producción de carbapenemasas. La producción de carbapenemasas generalmente posee carácter local (IMP-1 en Japón, VIM en Grecia, etc.) pero tiene el grave inconveniente de que confiere resistencia a todos los  $\beta$ -lactámicos excepto monobactámicos (130).

Algunos autores también han relacionado la resistencia a imipenem en *Pseudomonas aeruginosa* con una alteración en la expresión de las PBPs (131), pero no se conoce en profundidad la importancia de las alteraciones de las PBPs en este microorganismo.

La resistencia en España parece estar más relacionada con la pérdida de la porina OprD, que confiere resistencia a estos antibióticos y no afecta a otros beta-lactámicos (132). Aunque se estima que el porcentaje de cepas productoras de carbapenemasas no es muy elevado en nuestro país, se han identificado cepas productoras de metalobetalactamasas, en especial de la clase VIM (133). La tasa de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenémicos en España ha permanecido estable en los últimos años, situándose entre en 10-25%. En el resto del continente europeo, el incremento de este tipo de resistencia también ha sido moderado (figuras 6, 7).

**Figura 5. (A) Sensibilidad de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* a carbapenémicos en España; años 2005 – 2013. (B) Proporción de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en Europa año 2005 (C) Proporción de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos en Europa año 2013(97)**

A									
Country	Year	Antibiotic Group	S	I	R	Total N	%S	%I	%R
Spain	2005	Carbapenems	57	1	12	70	81.4 %	1.4 %	17.1 %
Spain	2006	Carbapenems	333	11	45	389	85.6 %	2.8 %	11.6 %
Spain	2007	Carbapenems	360	14	67	441	81.6 %	3.2 %	15.2 %
Spain	2008	Carbapenems	462	13	72	547	84.5 %	2.4 %	13.2 %
Spain	2009	Carbapenems	435	18	87	540	80.6 %	3.3 %	16.1 %
Spain	2010	Carbapenems	595	21	133	749	79.4 %	2.8 %	17.8 %
Spain	2011	Carbapenems	677	25	137	839	80.7 %	3.0 %	16.3 %
Spain	2012	Carbapenems	678	35	140	853	79.5 %	4.1 %	16.4 %
Spain	2013	Carbapenems	648	32	145	825	78.5 %	3.9 %	17.6 %



En el ámbito comunitario *Pseudomonas aeruginosa* es poco frecuente y suele aislarse en pacientes con múltiples reingresos, siendo anecdótico su aislamiento en pacientes no relacionados con los cuidados sanitarios. En un estudio llevado a cabo durante los años 2005-2008 en Grecia, se estudiaron 45 pacientes con infección urinaria por *Pseudomonas aeruginosa* de las cuales 40 se aislaron en pacientes con IACS. Sin embargo 5 de ellos no habían tenido ningún contacto con centros sanitarios en los doce meses previos. Se observó la producción de metalobetalactamasas (VIM) en la mayoría de los aislamientos, incluidos en los pacientes procedentes de la comunidad sin relación previa con cuidados sanitarios (127).

## EL PAPEL DE LOS CARBAPENÉMICOS EN LA ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA EN EL ÁMBITO COMUNITARIO.

El incremento en la comunidad de los microorganismos multirresistentes dificulta mucho la elección de los tratamientos empíricos, creando incertidumbre en el médico conector de la relación existente entre el retraso en el inicio de un tratamiento empírico apropiado y la mortalidad en estos pacientes. Es por ello que cada vez se observa con mayor frecuencia una cobertura mucho más amplia también en infecciones adquiridas en el ámbito comunitario, precisamente para asegurar la cobertura de estos microorganismos de difícil abordaje. Los carbapenémicos, especialmente imipenem y meropenem, son los antibióticos más utilizados para el tratamiento de las infecciones graves en las que se hallan implicados principalmente microorganismos gramnegativos. Tienen el espectro antimicrobiano más amplio de todos los antibióticos, exhibiendo actividad bactericida in vitro frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos, tanto aerobios como anaerobios y espiroquetas. Estos antibióticos son especialmente útiles para el tratamiento de infecciones en las que: (1) Se hallan implicados microorganismos productores de BLEE o de AmpC que desarrollan resistencia a las cefalosporinas de tercera generación; (2) Pacientes que han recibido previamente antimicrobianos de amplio espectro y han seleccionado cepas MRs. (3) Infecciones de etiología polimicrobiana o mixta (134-137).

En este sentido, se ha observado desde hace unos años, un importante incremento en la utilización de imipenem o meropenem como tratamientos empíricos en los servicios de urgencias, probablemente relacionado con el incremento de enterobacterias productoras de BLEE en el ámbito comunitario. Los carbapenémicos, considerados como los antibióticos de elección en el tratamiento de infecciones producidas por BLEE, son en ocasiones el único tratamiento posible (138). Las BLEE son capaces de hidrolizar las cefalosporinas de tercera generación, así como el resto de cefalosporinas (excepto

cefamicinas), las monobactamas y las penicilinas. Además, los genes que confieren resistencia a  $\beta$ -lactámicos, generalmente se encuentran en los mismos plásmidos que los genes que confieren resistencia a aminoglucósidos y sulfonamidas, y muchas especies de enterobacterias adquieren resistencia rápidamente a quinolonas (102,137,139,140). Por tanto, las enterobacterias productoras de BLEE son generalmente multiresistentes, incrementando la posibilidad de administrar un tratamiento empírico inapropiado de determinadas infecciones adquiridas en la comunidad, en las que con menos frecuencia se sospecha la presencia de estos microorganismos.

Otra circunstancia que podría justificar el incremento de carbapenémicos en los servicios de urgencias es el creciente aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en las infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario. Aunque la infección por este microorganismo en el ámbito comunitario es muy poco frecuente, en pacientes con múltiples reingresos y otras situaciones relacionadas con los cuidados sanitarios, esta bacteria debe ser considerada.

Es por ello que hoy en día los carbapenémicos, especialmente imipenem y meropenem, juegan un papel fundamental en el tratamiento de las infecciones graves adquiridas en el medio comunitario, muy especialmente en aquellas en las que puedan estar involucrados microorganismos multiresistentes, relativamente frecuentes en las IACS.

Sin embargo, esta estrategia presenta ciertas limitaciones. En primer lugar se asocia a una mayor selección de cepas resistentes a estos antibióticos, especialmente en especies de *Pseudomonas aeruginosa* o en *Acinetobacter baumannii* y/o con superinfecciones por otros patógenos intrínsecamente resistentes como *Stenotrophomonas maltophilia*. En segundo lugar, se tiene que tener en cuenta el incremento de resistencias por la posible pérdida de determinadas porinas y la cada vez mayor prevalencia de enterobacterias productoras de enzimas capaces de hidrolizar estos antibióticos.

La emergencia de resistencias a carbapenémicos es un problema muy preocupante a nivel mundial, dejando muy pocas opciones de tratamiento

para estas infecciones. En muchas ocasiones en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*, las únicas opciones existentes son colistina junto con aminoglucósido y en el caso de BLEE se puede añadir a las opciones anteriores la tigeciclina, o la fosfomicina (138). Sin embargo estos tratamientos presentan ciertas limitaciones y están asociados a una elevada toxicidad. Con respecto a colistina, este antibiótico presenta una nefrotoxicidad elevada y falta de actividad frente a *Proteus spp.*, *Providencia spp.* y *Serratia spp.* Además han aparecido cepas resistentes a colistina en *Klebsiella pneumoniae* con carbapenemasas de tipo KPC (138). En el caso de los aminoglucósidos, éstos presentan nefrotoxicidad elevada y deben administrarse siempre en tratamientos combinados. Respecto a tigeciclina, este antibiótico parece mostrar un mayor riesgo de mortalidad, relacionándose con concentraciones plasmáticas infraterapéuticas. Además se está observando una creciente aparición de resistencias (FDA, EMEA) y no se debe olvidar la resistencia intrínseca de *Pseudomonas aeruginosa* a este antibiótico. Por último, fosfomicina, únicamente podría resultar de utilidad para infecciones del tracto urinario(141), o cuando se administra por vía intravenosa, en combinación con otros antibióticos.

La desescalada terapéutica, podría considerarse una estrategia potencialmente más eficaz en términos de mortalidad que otras estrategias de política de antibióticos. Al administrar precozmente un tratamiento empírico de amplio espectro potencialmente apropiado, proporciona un beneficio al paciente individual, especialmente en aquellos pacientes con infecciones graves o en las que puedan estar implicados microorganismos multirresistentes. Sin embargo una vez obtenido el resultado del estudio microbiológico, parece necesaria la posterior disminución del espectro antimicrobiano, no sólo para disminuir la presión antibiótica y evitar por tanto una mayor selección de cepas resistentes (7,142), sino también para preservar antibióticos de muy elevada utilidad como es el caso de los antibióticos carbapenémicos.

## **2.2. DESESCALADA TERAPÉUTICA A PARTIR DE ANTIBIÓTICOS EMPÍRICOS DE AMPLIO ESPECTRO:"**

La desescalada terapéutica en base a los resultados del estudio microbiológico está recomendada por las sociedades más reconocidas a nivel nacional e internacional, como son la Sociedad Española de Medicina Infecciosa y Microbiología Clínica (SEIMC)(27), la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (IDSA) (64) y las guías internacionales para el manejo de las sepsis y el shock séptico (Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock) (65). Esta estrategia, consiste en disminuir el espectro antimicrobiano en base al patrón de sensibilidad del microorganismo aislado(8,58,81,88, 143, 145-147), sustituyendo el antibiótico prescrito por otro antibiótico de espectro más reducido (81,144,145). Algunos autores también incluyen la reducción del número de antibióticos prescritos o la finalización precoz del tratamiento antibiótico (58,146-149). Con ello se pretende reducir la utilización de antibióticos de amplio espectro y por tanto la emergencia de microorganismos multirresistentes (150).

La desescalada terapéutica en pacientes con cultivo microbiológico negativo es una estrategia menos consensuada, en la que la decisión acerca de cómo y cuándo desescalar el tratamiento antibiótico se deja en manos del criterio clínico (149,151-157)

La gran mayoría de los estudios que han evaluado la desescalada terapéutica se han efectuado en pacientes críticos con neumonía nosocomial (tabla 2), especialmente la asociada a ventilación mecánica, ya que en estos pacientes la probabilidad de que la infección esté causada por microorganismos multirresistentes es elevada. Varios ensayos clínicos en pacientes críticos con neumonía nosocomial han obtenido buenos resultados clínicos, mostrando que la desescalada terapéutica en estos pacientes puede realizarse con seguridad. En la actualidad se considera que existe suficiente evidencia científica como para recomendar la desescalada terapéutica en esta

población (143,152,158).

Los primeros datos de esta estrategia proceden de un estudio llevado a cabo por Ibrahim y colaboradores en el año 2001 (58). Estos autores realizaron un estudio prospectivo antes-después para la evaluación de un protocolo de desescalada terapéutica en el tratamiento de la neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV). En este estudio se compararon 50 pacientes con NAV antes de la intervención frente a 52 pacientes después de la instauración del protocolo en la UCI. Este protocolo consistía en la administración de un tratamiento empírico de muy amplio espectro, incluyendo la cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* y SARM, dos bacterias frecuentes en NAV en el entorno del estudio. Tras 48 horas se evaluaba la posibilidad de desescalada en función de los resultados del estudio microbiológico y la evolución clínica de los pacientes. Los resultados del estudio mostraron una mejor cobertura antibiótica empírica (94,2% frente a 48%;  $p < 0,01$ ), una menor duración del tratamiento antibiótico ( $8,6 \pm 5,1$  días frente a  $14,8 \pm 8,1$  días;  $p < 0,01$ ) y un menor desarrollo de episodios secundarios de NAV por microorganismos multirresistentes (7,7% frente a 24%;  $p = 0,03$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de los pacientes antes y después de la instauración del protocolo.

En el mismo periodo y también con buenos resultados, se encuentra el ensayo clínico randomizado llevado a cabo por Singh y colaboradores (151). Este estudio incluyó 81 pacientes críticos con infiltrados pulmonares en una UCI médico quirúrgica. Los pacientes con CPSI (Clinical Pulmonary Infection Score)  $< 6$  (neumonía leve) eran randomizados a una rama de tratamiento convencional según criterio clínico o a la rama de tratamiento de amplio espectro con ciprofloxacino en monoterapia con reevaluación del tratamiento al tercer día, y suspensión de ciprofloxacino si CPSI continuaba inferior a 6 el tercer día. La duración del tratamiento antibiótico fue significativamente menor en la rama de desescalada ( $p < 0,001$ ), así como los costes ( $p = 0,003$ ) y la aparición de sobreinfecciones (15% vs. 35%;  $p = 0,017$ ). No se observaron

diferencias en la mortalidad ni en la duración de la estancia hospitalaria.

En el año 2004, se presentaron los resultados también favorables de un estudio prospectivo observacional llevado a cabo por Rello y colaboradores durante 43 meses en 115 pacientes críticos con NAV (143). Tras la administración, según un protocolo preestablecido, de un tratamiento empírico de amplio espectro a todos los pacientes incluidos en el estudio, se valoraba la posibilidad de disminuir el espectro antimicrobiano en base al perfil de sensibilidad del microorganismo aislado. La posterior disminución del espectro antibacteriano se llevó a cabo únicamente en el 31,4%, relacionado principalmente con el elevado aislamiento de bacilos gramnegativos no fermentadores y otros microorganismos potencialmente multirresistentes. A pesar de la baja proporción de pacientes sometidos a desescalada terapéutica, la mortalidad de los pacientes fue menor en el subgrupo de pacientes desescalados que en aquellos que conservaron el régimen inicial (18,4 vs. 43,4%,  $p < 0,05$ ). Sin embargo, la mayor mortalidad de los pacientes sin identificación del microorganismo causal con tratamientos no susceptibles a desescalada terapéutica, y otras características de los pacientes no sometidos a esta estrategia podría haber influido en estos resultados.

Sin embargo, en el estudio publicado pocos meses después por Hoo y colaboradores(146), también observaron una menor mortalidad en el grupo de pacientes desescalados. Estos investigadores llevaron a cabo un estudio prospectivo observacional de cohortes evaluando el impacto de un protocolo para el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial grave. Se analizaron un total de 117 episodios (106 pacientes), 56 episodios (48 pacientes) antes de la implantación del protocolo de amplio espectro frente a 61 episodios (58 pacientes) después de la implantación del protocolo de amplio espectro). En ambos grupos (antes y después de la implantación del protocolo), los patógenos aislados con mayor frecuencia fueron *Pseudomonas aeruginosa* y SARM. El tratamiento administrado a los pacientes tras la instauración del protocolo consistió en imipenem combinado con amikacina

(o ciprofloxacino/levofloxacino si nefrotoxicidad). Este tratamiento resultó ser apropiado en 45 de los 61 episodios, de los cuales 18 fueron sometidos a desescalada terapéutica en base a los resultados del estudio microbiológico. Tras la implantación del protocolo se consiguió una mayor proporción de tratamientos empíricos apropiados (81% vs. 46%;  $p < 0,01$ ). La principal razón de que el tratamiento empírico no fuese apropiado tras la implantación del protocolo fue la presencia de SARM, mientras que antes de la implantación se debía tanto para microorganismos grampositivos como gramnegativos. La mortalidad a los 14 días también fue inferior tras la implantación del protocolo (8% vs. 23%;  $p = 0,03$ ), sin embargo esta significación se perdió al evaluar la mortalidad el día 30.

En ese mismo periodo, Micek y colaboradores (152) llevaron a cabo un ensayo clínico randomizado en 290 pacientes críticos con NAV. Partiendo del supuesto del beneficio de aportar un tratamiento empírico de muy amplio espectro en estos pacientes, los investigadores estudiaron la repercusión de suspender el tratamiento precozmente en base a unos criterios clínicos preestablecidos en el protocolo. Para ello randomizaron a los pacientes en la rama de no modificación del tratamiento empírico de amplio espectro administrado y en la rama de suspensión del tratamiento. En la rama de desescalada se discontinuaron los tratamientos en el 88,7% de los pacientes. Los resultados mostraron una menor duración del tratamiento antibiótico ( $6.0 \pm 4.9$  vs  $8.0 \pm 5.6$  días;  $p = 0.001$ ) sin consecuencias negativas en la mortalidad de los pacientes. Tampoco se observaron diferencias en duración de la estancia en UCI.

Posteriormente, Alvarez-Lerma y colaboradores publicaron un estudio prospectivo observacional multicéntrico evaluando la desescalada terapéutica en pacientes con neumonía (81). Este estudio, llevado a cabo en 24 UCIs españolas, evaluó la desescalada de tratamientos empíricos de amplio espectro (imipenem en asociación con un aminoglucósido y/o glucopéptido) en 258 pacientes con neumonía nosocomial. El tratamiento empírico resultó ser correcto en el 91% de los pacientes. Los resultados

mostraron una evolución clínica favorable (resolución de los síntomas, signos y anomalías en los parámetros analíticos o radiológicos) en el 53% de los pacientes que continuaron con el tratamiento empírico de amplio espectro, en comparación con un 50% en los pacientes a los que se les sometió a desescalada (diferencia no significativa). El mismo estudio también evaluó la duración del tratamiento antibiótico y la duración de la estancia hospitalaria, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes sometidos y no sometidos a esta estrategia. La aparición de sobreinfecciones también fue similar en ambos grupos. La edad y gravedad del paciente determinada por el APACHE-II se relacionaron con una mayor mortalidad, mientras que un tratamiento empírico correcto, independientemente de si fueron o no sometidos a esta estrategia, resultó ser un factor protector.

En este mismo año se publicó otro estudio multicéntrico prospectivo observacional de cohortes en 20 UCI's, evaluando las características clínicas y pautas de tratamiento en 398 pacientes con NAV (152). Los tratamientos empíricos administrados fueron muy variables, con más de 100 regímenes diferentes. La desescalada se llevó a cabo en base al antibiograma pero también según criterios clínicos cuando no se identificó el microorganismo causal. Esta estrategia se llevó a cabo en el 22,1% de los pacientes, siendo la mortalidad significativamente inferior en este grupo (17% en el grupo de desescalada terapéutica, 23,7% en el grupo de no modificación de la pauta inicial y 42,6% en el grupo de desescalada terapéutica;  $p=0,001$ ).

En el año 2007 otro estudio evaluando la desescalada terapéutica fue llevado a cabo por Leone y colaboradores (154). Este estudio prospectivo observacional efectuado durante 36 meses en una UCI, incluyó 115 pacientes con NAV con resultado positivo en los cultivos microbiológicos. Estos autores evaluaron una estrategia de utilización de antibióticos teniendo en cuenta el mapa epidemiológico de su entorno y los antecedentes y estado clínico de los pacientes, seguido de una temprana reevaluación una vez conocida la bacteria responsable de la NAV (3-5 días). Aquellos pacientes sin factores de

riesgo de microorganismos multirresistentes (sin hospitalizaciones los 21 días previos o sin administración de antibióticos los 10 días previos) eran tratados con antibióticos de espectro más reducido (por ej. sin actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*). Los resultados mostraron un 85% de tratamientos empíricos correctos. De manera sistemática, siempre que era posible, se llevaba a cabo la desescalada en base al microorganismo aislado. La desescalada terapéutica se llevó a cabo en el 42% de los pacientes, sin afectar la mortalidad (18% vs. 11%;  $p=0,15$ ). Los autores concluyeron que la administración de tratamientos empíricos de espectro más reducido cuando es posible, junto con el desescalada terapéutica cuando es necesaria la administración de tratamientos empíricos de amplio espectro, puede reducir la emergencia de bacterias resistentes, cerrando el círculo vicioso de sobreutilización de antibióticos.

Posteriormente, Eachempati y colaboradores llevaron a cabo un estudio observacional en una UCI quirúrgica que incluyó 138 pacientes con NAV con identificación microbiológica (147). Los tratamientos empíricos se seleccionaban en base a un programa de rotación cíclica mensual que incluía cefepime, levofloxacino, imipenem/meropenem y piperacilina/tazobactam. En el 77% de los pacientes se asoció vancomicina. La tasa de tratamientos empíricos apropiados fue del 93%. La desescalada terapéutica se llevó a cabo en todos los pacientes en los que el microorganismo presentó un tratamiento susceptible a desescalada (55% de los casos). Esta estrategia no afectó a la mortalidad por lo que se consideró segura en el grupo de pacientes estudiados.

Más recientemente están los resultados de un ensayo clínico randomizado, en 109 pacientes con NAV (157). El objetivo del estudio fue comparar los efectos de un tratamiento precoz de amplio espectro (imipenem+vancomicina) seguido de desescalada terapéutica en base al resultado del cultivo o CPSI en caso de cultivo negativo (rama desescalada (DE)) frente al tratamiento convencional, basado en las guías IDSA y ATS (rama no desescalada (NDE)). El tratamiento empírico en la rama de tratamiento convencional (NDE) prescrito

con mayor frecuencia fue piperacilina/tazobactam asociada a ciprofloxacino (63%), o asociada a aminoglucósido (20%). Los pacientes fueron randomizados 1:1 a la rama DE o NDE. En la rama DE, el 84% disminuyeron el espectro antimicrobiano, mientras que en la rama NDE, el 33% tuvieron que escalar el tratamiento. Los tratamientos empíricos apropiados fueron superiores en el grupo de desescalada (75,9% DE vs. 48% NDE;  $p=0.035$ ), principalmente debido a la asociación de vancomicina, ya que el microorganismo aislado con mayor frecuencia en ambos grupos fue SARM. En el estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni en la duración del tratamiento antibiótico, ni en la estancia hospitalaria, ni en mortalidad.

Tal como ha sido expuesto, existe suficiente evidencia como para recomendar esta estrategia en pacientes con neumonía nosocomial. Sin embargo, los estudios evaluando la desescalada terapéutica en otras poblaciones de pacientes son más escasos.

A pesar de que ha sido ampliamente demostrado que un tratamiento empírico apropiado está asociado con menores tasas de mortalidad en pacientes con sepsis, sepsis grave y shock séptico, son pocos los estudios evaluando las repercusiones de la posterior desescalada terapéutica en este grupo de pacientes. A pesar de ello, la Surviving Sepsis Campaign (65) recomienda la utilización empírica de antibióticos de amplio espectro en estos pacientes, con la posterior desescalada terapéutica una vez conocido el patrón de sensibilidad del microorganismo aislado. En una revisión sistemática de la Cochrane del año 2010 llevada a cabo por Silva y colaboradores (159), los autores concluyeron que no hay suficiente evidencia científica para recomendar esta estrategia. Una posterior revisión de la Cochrane llevada a cabo en el año 2013 por el mismo investigador (160), continúa concluyendo el mismo resultado de la evaluación. En esta revisión sistemática se cuestionaban la seguridad y eficacia de la desescalada terapéutica en pacientes con shock

séptico y sepsis grave, por disponerse de escasa información y por no incluir ningún ensayo clínico randomizado en esta población. Posteriormente a esta revisión de la Cochrane, se publicó un ensayo clínico multicéntrico randomizado no ciego de no inferioridad. Este ensayo clínico, llevado a cabo por Leone y colaboradores (145) durante 14 meses, incluyó 120 pacientes críticos con sepsis grave o shock séptico. Una vez que se disponía de información microbiológica y ésta confirmaba que el tratamiento empírico administrado había sido apropiado, los pacientes eran randomizados a la rama de desescalada (DE 60 pacientes) o a la rama de continuación con el tratamiento empírico inicial (NDE 60 pacientes). En la rama de desescalada eran más jóvenes ( $58 \pm 17$  vs.  $67 \pm 15$ ;  $p=0,003$ ) y presentaban menor gravedad determinada por el SAPS II ( $44 \pm 19$  vs.  $51 \pm 19$ ;  $p=0,03$ ). El objetivo principal del estudio fue evaluar los días de estancia en UCI desde la inclusión en el ensayo hasta el alta (o fallecimiento), considerándose como no inferioridad una variación  $\pm 2$  días. La desescalada terapéutica se asoció a una estancia en UCI más prolongada (15,2 días ( $\pm 15,0$ ) vs. 11,8 días ( $\pm 12,6$ );  $p=0,71$ ). Tras ajustar con SAPS II, ni la estrategia de desescalada ni el SAPS II se asoció con la duración de la estancia en UCI. Como objetivo secundario evaluaron la mortalidad a los 90 días, siendo similar en ambos grupos (18 (31%) en el grupo DE frente a 13 (23%) en el grupo NDE;  $p=0,35$ ). Después de ajustar por SAPS II, edad y rama de tratamiento, únicamente la edad estuvo independientemente relacionada a la mortalidad a los 90 días. En base a los resultados de esta experiencia, se podría considerar que la desescalada terapéutica resultaría menos eficiente en esta población de pacientes.

Sin embargo, a pesar del diseño observacional, varios estudios recientes parecen mostrar que esta estrategia puede implementarse de forma segura en pacientes sépticos (8, 161- 163), incluso asociándose en el estudio llevado a cabo por Garnacho-Montero y colaboradores, con una menor mortalidad (8). En este estudio observacional en pacientes con shock séptico y sepsis grave, los investigadores evaluaron prospectivamente 628 pacientes de una UCI de

40 camas durante 5 años. Todos los pacientes iniciaron un tratamiento antibiótico de amplio espectro según las recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign y guías del hospital. Los pacientes se clasificaron en 3 grupos: (1) no modificación del tratamiento, cuando continuaron con el tratamiento empírico administrado, (2) escalada terapéutica, cambio o adición de otro antibiótico resultando mayor espectro de actividad y (3) desescalada terapéutica, cambio por otro antibiótico o suspensión de antibiótico resultando en menor espectro de actividad. El objetivo principal fue analizar los factores relacionados con la mortalidad. En el análisis multivariado, la desescalada terapéutica resultó ser un factor protector frente a la mortalidad a los 30 y 90 días, recomendando su implementación en esta población. El estudio más reciente llevado a cabo en pacientes con bacteriemia y sepsis es el desarrollado por Koupetori y colaboradores (162) durante un periodo de 8 años en Grecia. En este estudio multicéntrico, se estudió un total de 754 bacteriemias, diferenciándose en 2 grupos comparadores: los aislamientos durante el periodo de 2006 a 2009 y los aislamientos en el periodo 2010-2013. Así mismo se subanalizaron en cada periodo las bacteriemias de adquisición en la UCI frente a las reclutadas en el servicio de urgencias de adquisición comunitaria y derivadas a la planta médica. En este estudio evaluaron la desescalada terapéutica en los pacientes con bacteriemia, acompañada o no de sepsis, hospitalizados en planta médica procedentes del ámbito comunitario, con aislamiento de microorganismos gram negativos no multirresistentes. La desescalada terapéutica se llevó a cabo en el 56% de los pacientes en el primer periodo y únicamente en el 28% en el segundo periodo. El análisis de Kaplan-Meier no mostró diferencias en la mortalidad en relación a la aplicación de esta estrategia. Se observó una mayor supervivencia en los pacientes que desescalaron sus tratamientos antibióticos, sin embargo también presentaron un menor APACHE II, por lo que el impacto final no mostró diferencias entre ambos grupos.

La mayoría de las experiencias analizando la desescalada terapéutica se han llevado a cabo en pacientes críticos con neumonía asociada a ventilación mecánica o más recientemente en pacientes con sepsis grave o shock séptico, mostrando en ocasiones resultados contradictorios. A esto se une la escasa la información existente en la aplicación de esta estrategia en otro tipo de pacientes y situaciones clínicas (144,164,165), a pesar de que la utilización de antibióticos de amplio espectro está indicada en otras infecciones graves (166,167). Es por ello, que parece necesario ampliar el conocimiento de la desescalada terapéutica, antes de implementarla de forma sistemática en todo tipo de infecciones y pacientes.

La recomendación generalizada de aplicar esta estrategia a pesar de la escasa información disponible en determinadas situaciones clínicas, podría estar relacionado con las ventajas teóricas que presenta, promoviendo los tratamientos empíricos correctos y disminuyendo la selección de cepas resistentes. Ejemplo de ello podrían ser las infecciones graves adquiridas en el ámbito comunitario, muchas veces diagnosticadas en los servicios de urgencias hospitalarios y tratadas empíricamente con antibioticoterapia de amplio espectro.

En nuestro conocimiento, este es el primer estudio evaluando la desescalada terapéutica en pacientes que ingresan en un servicio de urgencias, en el que se incluyen pacientes sépticos y con otros tipos de infecciones graves.

**Tabla 2. Principales estudios evaluando la desescalada terapéutica**

Estudio	Diseño	n	Periodo	Población	Características de desescalada	% DE	Resultados DE vs. NDE
<b>Aoun. 1998 (144)</b>	Ensayo Clínico randomizado	197	22 meses	Oncológico (no neutropénico)	Tratamiento empírico administrado: imipenem. Disminución espectro en base a antibiograma <i>Todos los pacientes incluidos identificado el MICRO<sup>1</sup> causal</i>	RANDO 1:1.	Menor eficacia del tratamiento (88.5 vs. 72.1%; p=0.025). No diferencias en sobreinfecciones. Disminución de costes en infecciones por gram positivos y aumento de costes en gramnegativos.
<b>Singh. 2000 (151)</b>	Ensayo Clínico randomizado	81	No disponible	Crítico con neumonía nosocomial	Tratamiento empírico administrado: ciprofloxacino (rama DE) frente a tratamiento convencional (rama NDE). Suspensión antibiótica si CPIS ≤6 el 3º día.	72% (rama DE)	Disminución duración de tratamiento antibiótico (3 vs. 9.8 días; p<0.001), de los costes (p=0,003) y disminución de la aparición de flora emergente (15% vs. 35%; p=0,017). No diferencias en la mortalidad.
<b>Ibrahim. 2001 (58)</b>	Prospectivo observacional de cohortes antes-después	102	10 meses	Crítico con NAV	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro según protocolo (rama DE) frente a tratamiento convencional (NDE). Disminución espectro en base a antibiograma. <i>Todos los pacientes incluidos identificado el MICRO<sup>1</sup> causal</i>	98,0% (rama DE)	Mejor cobertura empírica (94,2% vs. 48%; p<0,001), menor duración tratamiento antibiótico (8,6±5,1 vs. 14,8±8,1 días; p<0,001, menos episodios 2º NAV por microorganismos multirresistentes (7,7% vs. 24%; p=0,03). No diferencias en la mortalidad.

DE: desescalada terapéutica. NDE: continuación con el tratamiento empírico. RANDO: randomizado. <sup>1</sup>MICRO: microorganismo

**Tabla 2.(Continuación) Principales estudios evaluando la desescalada terapéutica**

Estudio	Diseño	n	Periodo	Población	Características de desescalada	% DE	Resultados DE vs. NDE
<b>Rello J. 2004 (143)</b>	Prospectivo observacional.	115	43 meses	Crítico con NAV	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro según protocolo Disminución espectro en base a antibiograma <i>Identificación del MICRO<sup>1</sup> causal 92%.</i>	31,4%	Menor mortalidad (18,4 vs. 43,4%, p<0,05).
<b>Micek ST. 2004 (152)</b>	Ensayo Clínico randomizado	290	14 meses	Crítico con NAV	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro en ambas ramas Suspensión antibiótico en base a condiciones clínicas definidas en protocolo	88,7% (rama DE)	Menor duración del tratamiento antibiótico (6.0± 4.9 vs 8.0±5.6 días; p=0.001). No diferencias en duración de la estancia en UCI. No diferencias en la mortalidad.
<b>Soo -Hoo. 2005 (146)</b>	Prospectivo observacional de cohortes antes-después	106	38 meses	Crítico con NAV	Tratamiento empírico administrado: Imipenem ± amikacina/ciprofloxacino ± vancomicina (rama DE) vs. tratamiento convencional (NDE) Disminución espectro en base a antibiograma <i>Todos los pacientes incluidos identificado el MICRO<sup>1</sup> causal</i>	74% (rama DE)	Mejor cobertura empírica (81% vs. 46%; p<0,01). Menor mortalidad a los 14 días (8% vs. 23%; p=0,03) No diferencias en adquisición de resistencias a imipenem

DE: desescalada terapéutica. NDE: continuación con el tratamiento empírico. <sup>1</sup>MICRO: microorganismo

**Tabla 2.(Continuación) Principales estudios evaluando la desescalada terapéutica**

Estudio	Diseño	n	Periodo	Población	Características de desescalada	% DE	Resultados DE vs. NDE
<b>Alvarez-Lerma. 2006 (81)</b>	Multicéntrico prospectivo observacional	258	15 meses	Crítico con NAV	Tratamiento empírico administrado: Imipenem ± aminoglucósido +/- glucopéptido Disminución espectro en base a antibiograma <i>Identificación MICRO<sup>1</sup> causal 54%</i>	23,0%	Mayor mortalidad en pacientes con tratamiento empírico inapropiado (0,014)
<b>Kollef 2006 (153)</b>	Multicéntrico prospectivo observacional	398	20 meses	Crítico con NAV	Tratamiento empírico administrado: no protocolizado Disminución espectro en base a antibiograma y/o características clínicas si etiología desconocida <i>Identificación MICRO<sup>1</sup> causal 50%</i>	22,1%	Menor mortalidad cruda (17% rama DE, 23,7% rama NDE y 42,6% rama escalada terapéutica; p=0,001)
<b>Leone. 2007 (154)</b>	Prospectivo observacional	115	36 meses	Crítico con NAV	Tratamiento empírico administrado: variable en base a riesgo de multiresistencia Disminución espectro en base a antibiograma <i>Todos los pacientes incluidos identificado el MICRO<sup>1</sup> causal</i>	42%	No diferencias en la mortalidad (18% vs. 11%; p=0,15) Mayor mortalidad si tratamiento empírico inapropiado (47% vs. 20%; p=0,04)

DE: desescalada terapéutica. NDE: continuación con el tratamiento empírico. <sup>1</sup>MICRO: *microorganismo*

**Tabla 2.(Continuación) Principales estudios evaluando la desescalada terapéutica**

Estudio	Diseño	n	Periodo	Población	Características de desescalada	% DE	Resultados DE vs. NDE
<b>Eachem-paty. 2009 (147)</b>	Prospectivo observacional	138	28 meses	Crítico quirúrgico con NAV	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro según protocolo de rotación mensual. Disminución espectro en base a antibiograma <i>Todos los pacientes incluidos identificado el MICRO<sup>1</sup> causal</i>	55%	No diferencias en la mortalidad (33,8% vs. 42,1%)
<b>Morel 2010 (149)</b>	Retrospectivo observacional	116	15 meses	Crítico (cualquier infección)	Tratamiento empírico administrado: no protocolizado Disminución espectro en base a antibiograma y/o características clínicas si etiología desconocida <i>Identificación MICRO<sup>1</sup> causal 68%</i>	45%	Menor número de sobreinfecciones (19% vs.5%, p=0,01) No diferencias en la mortalidad (18,3% vs.24,6%)
<b>Hibbad. 2010 (190)</b>	Retrospectivo observacional antes-después.	107	12 meses	Crítico quirúrgico con NAV	Tratamiento empírico administrado: Imipenem + tobramicina/levofloxacino vs. Periodo previo tratamiento no protocolizado. Disminución espectro en base a antibiograma <i>Todos los pacientes incluidos identificado el MICRO<sup>1</sup> causal</i>	78%	No variaciones en las sensibilidades a imipenem de las infecciones por gram negativos en el hospital (91.4% antes vs. 97% después; p=0.33). No variaciones en la sensibilidad individual a imipenem en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>A baumannii</i>

DE: desescalada terapéutica. NDE: continuación con el tratamiento empírico. <sup>1</sup>MICRO: microorganismo

**Tabla 2.(Continuación) Principales estudios evaluando la desescalada terapéutica**

Estudio	Diseño	n	Periodo	Población	Características de desescalada	% DE	Resultados DE vs. NDE
<b>Schlueter. 2010 (155)</b>	Retrospectivo observacional	102	19 meses	Neumonía asociada a los cuidados sanitarios	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro no protocolizado. Disminución espectro en base a antibiograma y/o características clínicas si etiología desconocida <i>Identificación MICRO<sup>1</sup> causal 28%</i>	75%	Menor duración de la estancia hospitalaria (7.1 vs. 13.0 días, p = 0.02) Disminución de los costes (p=0,001) Menor mortalidad (3% vs.28%; p<0,001)
<b>Shime. 2011 (164)</b>	Retrospectivo observacional	201	66 meses	Bacteriemia por MO multisensibles.	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro no protocolizado. Disminución espectro en base a antibiograma <i>Todos los pacientes incluidos identificado MICRO<sup>1</sup> causal</i>	39%	Mayor duración del tratamiento antibiótico (12 días vs. 8días; p<0,001). Aumento de los costes (p<0,001) No diferencias en mortalidad,
<b>Joung. 2011 (156)</b>	Retrospectivo observacional cohortes	137	30 meses	Crítico con neumonía nosocomial	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro no protocolizado Disminución espectro en base a antibiograma y/o características clínicas /score de gravedad si etiología desconocida. <i>Identificación MICRO<sup>1</sup> causal 80%</i>	32,1%	Menor mortalidad (2,3% vs. 14%; p=0,003)

DE: desescalada terapéutica. NDE: continuación con el tratamiento empírico. <sup>1</sup>MICRO: *microorganismo*

**Tabla 2.(Continuación) Principales estudios evaluando la desescalada terapéutica**

Estudio	Diseño	n	Periodo	Población	Características de desescalada	% DE	Resultados DE vs. NDE
<b>Kim. 2012 (157)</b>	Ensayo Clínico randomizado.	109	23 meses	Crítico con neumonía nosocomial	Tratamiento empírico administrado: Imipenem + vancomicina (rama DE) vs. tratamiento convencional no protocolizado (rama NDE) Disminución espectro en base a antibiograma y/o características clínicas (CPSI) si etiología desconocida. <i>Identificación MICRO<sup>1</sup> causal 50%</i>	52 % imipenem (rama DE).	Mejor cobertura empírica ((75,9% vs. 48%; p=0.035) Mayor selección flora emergente MR (37.9% vs. 16,7%; p=0,043) No diferencias en mortalidad, emergencia de Mo MR, duración del tratamiento antibiótico o estancia en UCI.
<b>Shime. 2013 (165)</b>	Prospectivo observacional	133	72 meses	Bacteriemia por microorganismos multiresistentes	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro no protocolizado. Disminución espectro en base a antibiograma <i>Todos los pacientes incluidos identificado MICRO<sup>1</sup> causal</i>	21%	Disminución de los costes (260€ vs. 510€ (p=0.001). No diferencias en mortalidad. No diferencias en duración de la estancia hospitalaria
<b>Garnacho-Montero 2014 (8)</b>	Prospectivo observacional	628	53 meses	Crítico con sepsis grave/shock séptico	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro no protocolizado. Disminución espectro en base a antibiograma <i>Identificación MICRO<sup>1</sup> causal 76,7%</i>	35%	Factor protector de mortalidad en el análisis multivariado.

DE: desescalada terapéutica. NDE: continuación con el tratamiento empírico. <sup>1</sup>MICRO: microorganismo

**Tabla 2. (Continuación) Principales estudios evaluando la desescalada terapéutica**

Estudio	Diseño	n	Periodo	Población	Características de desescalada	% DE	Resultados DE vs. NDE
<b>Mokart. 2014 (161)</b>	Prospectivo observacional	101	28 meses	Oncológico (neutropénico con sepsis grave)	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro no protocolizado. Disminución espectro en base a antibiograma Identificación MICRO <sup>1</sup> causal 63%	44%	No asociado con un aumento de mortalidad a los 30 días (HR=0,51; IC95%:0,20-1,33)
<b>Leone. 2014 (145)</b>	Ensayo Clínico randomizado. multicéntrico	120	12 meses	Crítico con sepsis grave/shock séptico	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro no protocolizado. Disminución espectro en base a antibiograma <i>Todos los pacientes incluidos identificado MICRO<sup>1</sup> causal</i>	RANDO 1:1.	Duración estancia en UCI >2 días en rama DE (criterio Inferioridad) (15,2 días (±15,0) vs. 11, 8 días (±12,6); p=0,71) No diferencias en mortalidad Mayor selección flora emergente MR (16 (27%) vs. 6 (11%); p=0,003)
<b>Koupetori. 2014 (162)</b>	Multicéntrico prospectivo observacional antes-depués	750	8 años	Séptico con bacteriemia probada	Tratamiento empírico administrado: amplio espectro no protocolizado. Disminución espectro en base a antibiograma Todos los pacientes incluidos identificado MICRO <sup>1</sup> causal	56% periodo 1; 28% periodo 2	No relación con la mortalidad (análisis de Kaplan-Meier)

DE: desescalada terapéutica. NDE: continuación con el tratamiento empírico. RANDO: randomizado. <sup>1</sup>MICRO: microorganismo

# JUSTIFICACIÓN

La resistencia a los antibióticos continúa incrementándose de manera creciente y preocupante no sólo en el ámbito hospitalario sino también en el comunitario (1), constituyendo un factor determinante en la mortalidad de los pacientes. Esta relación con la mortalidad está asociada a las limitadas opciones de tratamiento y a la dificultad de elección de un tratamiento empírico correcto ante la presencia de estos microorganismos, con el consiguiente retraso en el inicio de una terapia antibiótica adecuada (2-13).

Los carbapenémicos son los antibióticos  $\beta$ -lactámicos dotados de mayor espectro, actividad y resistencia a las  $\beta$ -lactamasas. Por sus cualidades son los antibióticos más utilizados en monoterapia para el tratamiento de las infecciones graves en las que se hallan implicados principalmente microorganismos gramnegativos y son de elección en el tratamiento de enterobacterias productoras de BLEE (138), principales microorganismos multirresistentes adquiridos en la comunidad (90,104,108). Por esta razón, la aparición de resistencias a estos antibióticos es uno de los problemas más preocupantes en la actualidad.

Aunque es difícil demostrar que la aparición de microorganismos multirresistentes esté originada por el inadecuado y excesivo uso que se hace de los antibióticos, la mayoría de los autores se inclinan hacia esta opinión. Se han propuesto múltiples estrategias con el fin de disminuir la progresión de microorganismos resistentes (27, 168), englobándose con el término de Política de Antibióticos.

Algunas estrategias destacables son los planes de educación en el área de la antibioticoterapia, las políticas restrictivas de prescripción de determinados antibióticos o familias de antibióticos, la adecuación continua de la prescripción de antibióticos a las sensibilidades antibióticas del hospital, el seguimiento de los resultados de los estudios microbiológicos, o la interrupción

automática de la prescripción antibiótica; desarrollo de programas informáticos relacionados con la prescripción de antibióticos. Otras estrategias más recientes son la rotación de antibióticos y la desescalada terapéutica.

La desescalada terapéutica, publicada por primera vez a finales de la década de los 90, es una estrategia dirigida a reducir la aparición de resistencias bacterianas, pero además también va dirigida a aumentar la efectividad de los tratamientos empíricos.

Esta estrategia consiste en proporcionar la máxima cobertura antibiótica de forma empírica, basada en las características del paciente y en las bacterias predominantes en esa situación y sus perfiles de sensibilidad antibiótica. Posteriormente, esta terapia de amplio espectro debe sustituirse por otra de menor espectro cuando se reciben los resultados del estudio microbiológico.

En base a las consideraciones descritas, la desescalada terapéutica parece ser una buena estrategia. Por un lado por el beneficio en cuanto a morbilidad y mortalidad que supone aportar un tratamiento empírico presumiblemente eficaz. Por otro, porque al aportar un tratamiento empírico de muy amplio espectro, pero de corta duración, se consigue disminuir la selección de mutantes resistentes.

En los últimos años ha aumentado el interés en esta estrategia, formando parte de los protocolos de determinadas infecciones graves (Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (IDSA) y las guías internacionales para el manejo de las sepsis y el shock séptico (Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock) y siendo una práctica habitual en muchos hospitales.

Sin embargo, en la actualidad no se dispone de la información suficiente que haya evaluado las consecuencias clínicas y microbiológicas derivadas de la desescalada terapéutica en pacientes con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario, en los que se considera necesario la instauración de

un tratamiento empírico con imipenem. Una de las limitaciones principales para efectuar este tipo de estudios radica en la dificultad de reclutar pacientes procedentes del ámbito comunitario que requieran un tratamiento empírico de amplio espectro y que no hayan recibido previamente otro tratamiento antibiótico. A esto hay que añadir la influencia que podría tener la adquisición de infecciones nosocomiales en la resistencia bacteriana observada en este tipo de estudios.

La justificación del presente estudio radica en la necesidad de ampliar el conocimiento sobre el impacto de la desescalada terapéutica en una población que habitualmente inicia antibioticoterapia de amplio espectro, pero en la que se desconoce el impacto de la posterior disminución del espectro antimicrobiano: pacientes que ingresan en urgencias con infecciones graves adquiridas fuera del hospital.

La inexistencia de una definición precisa de desescalada terapéutica en la literatura, podría relacionarse con la interpretación y variabilidad de los resultados clínicos y microbiológicos observados en los distintos estudios. Esta disparidad podría relacionarse de manera fundamental con la disponibilidad de información microbiológica.

En base a esta hipótesis, el estudio se basó en dos objetivos distintos atendiendo a la población estudiada. Así, en el primero se analizaron todos los pacientes incluidos en el servicio de urgencias que iniciaron un tratamiento empírico con imipenem, mientras que en el segundo objetivo se analizaron aquellos pacientes en los que además se identificó el agente etiológico.

# OBJETIVOS

*Analizar la desescalada terapéutica en pacientes que ingresan en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario tratados empíricamente con imipenem, evaluando dos poblaciones con objetivos de análisis diferentes:*

- 1. El total de la cohorte de pacientes.*
- 2. Únicamente en aquellos pacientes en los que se dispuso del resultado del estudio microbiológico que se efectuó previo al inicio del tratamiento con imipenem.*

# ***MATERIAL Y MÉTODO***

## **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio prospectivo observacional llevado a cabo en el Hospital Universitario del Mar de Barcelona, con un total de 400 camas, 18 de las cuales corresponden a una U.C.I médico quirúrgica.

El periodo de estudio fue de septiembre del 2008 a mayo del 2010.

## **2. PACIENTES Y ÁMBITO DEL ESTUDIO**

Se incluyeron consecutivamente los pacientes con edad superior a 18 años, que ingresaron en el Servicio de Urgencias debido a una infección adquirida en el ámbito extrahospitalario y que iniciaron en este servicio una terapia antibiótica empírica con imipenem. Ningún paciente estaba en tratamiento antibiótico los 3 días previos al ingreso en urgencias. Todos los pacientes incluidos fueron estudiados hasta que recibieron el alta hospitalaria o fallecieron.

Criterios de exclusión:

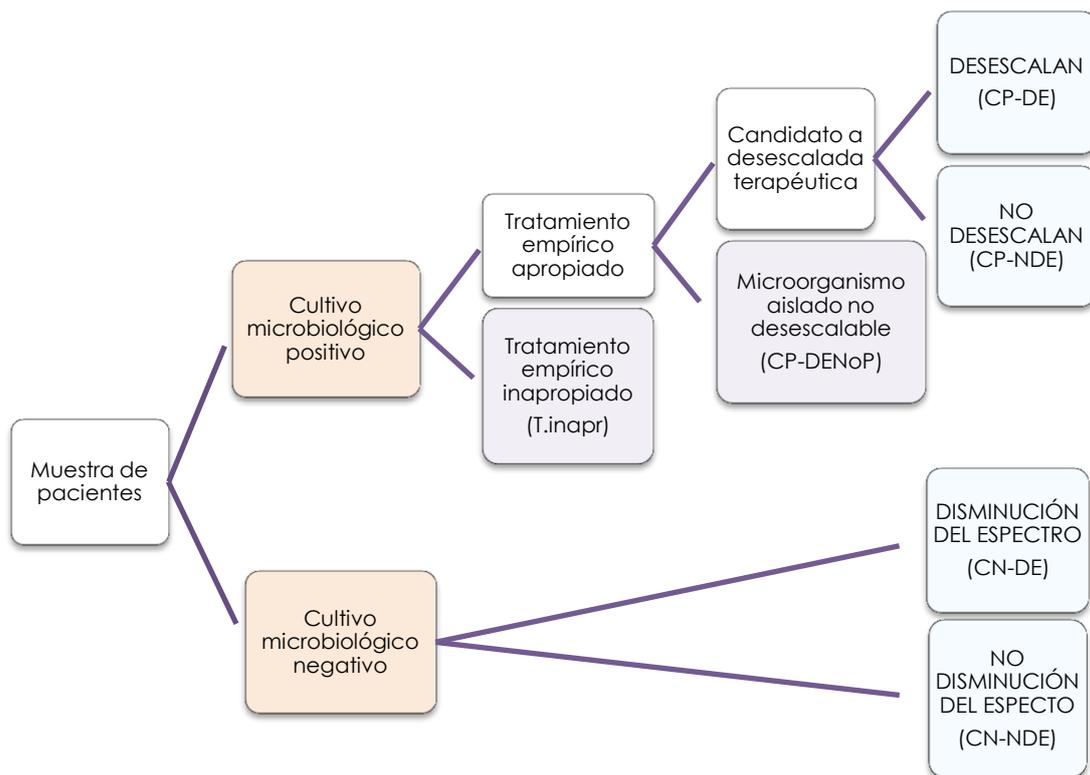
Se excluyeron aquellos pacientes que procedían de la planta de hospitalización, aquellos pacientes en tratamiento antibiótico los tres días previos al ingreso en urgencias y aquellos pacientes a los que no se les realizó un estudio microbiológico. También fueron excluidos aquellos pacientes con una duración del tratamiento con imipenem inferior a 5 días sin que éste fuese sustituido por otro antibiótico, considerados no evaluables por presentar una duración inferior al tiempo medio en el que se lleva a cabo esta estrategia y por no cumplir los criterios de desescalada terapéutica descritos en el apartado de definiciones.

### 3. ESQUEMA DEL ESTUDIO:

Los pacientes fueron clasificados en relación a la existencia de información microbiológica y a la implementación de la desescalada terapéutica.

En los pacientes con infección documentada la clasificación, así mismo, incluyó si el tratamiento empírico con imipenem resultó ser apropiado y si el microorganismo aislado presentó un tratamiento susceptible a desescalada terapéutica. La clasificación se muestra en la figura 6.

**Figura 6. Clasificación de los pacientes en base a la información microbiológica y la toma de decisiones**



Los criterios considerados a la hora de estratificar a los pacientes en grupos de tratamiento (figura 6) fueron los siguientes:

## 1. Pacientes en los que se obtuvo un resultado POSITIVO del cultivo microbiológico:

El médico responsable disponía de la identificación del microorganismo causal de la infección.

Se distinguieron 4 grupos en función del microorganismo aislado y la toma de decisiones sobre la desescalada terapéutica:

### *a) Microorganismo con tratamiento susceptible de desescalada terapéutica*

El microorganismo aislado, la localización de la infección y las características del paciente permitían disminuir el espectro antimicrobiano una vez conocido el microorganismo causal. Se descartaron aquellos microorganismos que se consideraron, por parte de los médicos, como contaminación o colonización.

**Grupo CP-DE:** pacientes con resultado del cultivo microbiológico positivo susceptibles a desescalada terapéutica, en los que se llevó a cabo esta estrategia.

**Grupo CP-NDE:** pacientes con resultado del cultivo microbiológico positivo susceptibles a desescalada terapéutica, en los que NO se llevó a cabo esta estrategia.

### *b) Microorganismo con tratamiento No susceptible de desescalada terapéutica*

Se aisló un microorganismo para el cual el tratamiento con imipenem era el tratamiento de elección. La definición se detalla en el apartado de definiciones.

**Grupo CP-DENoP:** pacientes con resultado del cultivo microbiológico positivo NO susceptibles a desescalada terapéutica, y NO se lleva a cabo esta estrategia.

### c) *Pacientes que recibieron un tratamiento empírico inapropiado*

La antibioticoterapia empírica (imipenem ± antibióticos combinados) no era eficaz para la infección a tratar (criterio detallado en definiciones).

**Grupo T.inapr:** pacientes que recibieron un tratamiento empírico inapropiado en base a las características microbiológicas, y que posteriormente se modificó el tratamiento una vez obtenido el resultado del estudio microbiológico.

## **2. Pacientes en los que se obtuvo un resultado NEGATIVO del cultivo microbiológico:**

El médico responsable tomó la decisión de disminuir el espectro antimicrobiano o continuar con el tratamiento empírico inicial en base a las características clínicas del paciente y de la infección.

**Grupo CN-DE:** pacientes con resultado del cultivo microbiológico negativo, en los que se desescaló el tratamiento antibiótico empírico.

**Grupo CN-NDE:** pacientes con resultado del cultivo microbiológico negativo, que continuaron con el tratamiento empírico inicial.

## **4. DEFINICIONES**

### ***Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)***

Se consideró la presencia de SRIS, cuando se cumplieron dos o más de los siguientes criterios (86,171, 172):

- Temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca  $> 90$  latidos por minuto.
- Taquipnea definida por una frecuencia respiratoria  $>20$  respiraciones por minuto o hiperventilación, indicada por una  $\text{PCO}_2 <32$  mmHg.
- Leucocitosis  $>12.000$  células/mm<sup>3</sup>, leucopenia  $<4000$  células/mm<sup>3</sup>, o  $>10\%$  de neutrófilos no segmentados

### **Sepsis**

Se consideró la presencia de sepsis, cuando el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) fue debido a una infección, documentada clínica o microbiológicamente (86,171, 172).

### **Sepsis grave**

Se consideró la presencia de sepsis grave cuando la sepsis que se acompañó de disfunción orgánica, hipotensión arterial o hipoperfusión tisular (aumento de ácido láctico en sangre) (86,171,172).

### **Shock séptico**

Se consideró la presencia de shock séptico, cuando se presentó sepsis grave con hipotensión (presión arterial sistólica <90 mmHg o reducción >40 mmHg respecto a las cifras iniciales) que persistió a pesar de la reposición adecuada de fluidos, junto con signos de hipoperfusión (acidosis láctica, oliguria, alteración del estado mental) o disfunción orgánica, y que fue atribuible a procesos distintos a la sepsis (86,171,172).

### **Infección de adquisición comunitaria**

Se definió en base a los criterios de Friedman (82), considerándose que la infección se relacionaba con los cuidados sanitarios si cumplía alguno de los siguientes criterios:

1. Atención en hospitalización domiciliaria, incluyendo manipulación de la sonda urinaria en el mes previo al ingreso hospitalario.
2. Atención en hospital de día, hemodiálisis o quimioterapia intravenosa en el mes previo al ingreso hospitalario.
3. Ingreso hospitalario de más de 48 horas en los 3 meses previos al ingreso hospitalario.
4. Procedencia de centros socio-sanitarios o residencias geriátricas.

El resto de los casos se consideró como adquisición comunitaria estricta.

### ***Microorganismo causal de la infección***

Microorganismo aislado en un fluido estéril mediante un cultivo (hemocultivo, cultivo peritoneal o pleural, cerebroespinal, muestra quirúrgica, etc), o el aislamiento de una bacteria patógena en muestras respiratorias o urinarias con un crecimiento bacteriano de  $1 \times 10^5$  UFC/mL (169).

### ***Microorganismo de la infección motivo de ingreso***

Se definió como microorganismo causal de la infección motivo de ingreso aquel microorganismo aislado en el cultivo realizado al paciente en el momento de su llegada a urgencias, previo al inicio del tratamiento empírico de amplio espectro con imipenem.

### ***Bacteriemia***

Se consideró bacteriemia la presencia de bacterias viables en sangre detectada mediante hemocultivo (170,171,172).

Bacteriemia primaria: se consideró bacteriemia primaria cuando el aislamiento del microorganismo en el hemocultivo no guardó relación con ningún otro foco infeccioso.

Bacteriemia secundaria: se consideró bacteriemia secundaria cuando el aislamiento de un microorganismo en el hemocultivo estuvo relacionado con la presencia de una infección a distancia (foco de sepsis). El diagnóstico de infección del tracto urinario, neumonía adquirida en la comunidad, infección intraabdominal e infección de piel y tejidos blandos fueron considerados como definiciones estándar.

### ***Infección polimicrobiana***

Se consideró infección polimicrobiana cuando se aislaron dos o más microorganismos en cultivos no separados más de 48h en el tiempo.

### ***Tratamiento antibiótico previo***

Se definió como la utilización de antibióticos en los 3 meses previos a la infección motivo de ingreso en urgencias. Aquellos pacientes con tratamiento antibiótico los 3 días previos al ingreso en urgencias fueron excluidos del estudio (criterio de exclusión).

### ***Tratamiento antibiótico empírico***

Tratamiento antibiótico administrado previamente a disponer los resultados del estudio microbiológico.

### ***Tratamiento antibiótico empírico adecuado***

Se definió como tratamiento antibiótico empírico adecuado la administración de antibióticos que mostraron actividad in vitro frente a la cepa aislada a la dosis, frecuencia y vía de administración correctas (173)

Para ello se tuvo en cuenta, además de la sensibilidad del microorganismo aislado en el caso de disponer de esta información:

- Factores dependientes del paciente que recibió el tratamiento antibiótico (edad y función renal).
- Patología infecciosa (microorganismo más probable o responsable de la infección, gravedad, localización de la infección)
- Características farmacodinámicas y farmacocinéticas de imipenem.
- La posología en base a las recomendaciones de la ficha técnica del producto y guías específicas de antibioticoterapia (174,175)

### ***Tratamiento antibiótico empírico inadecuado***

Se definió como tratamiento antibiótico empírico inadecuado cuando el tratamiento antibiótico no cumplió con la definición anterior. En relación a la ausencia de actividad, en esta definición se incluye tanto la ausencia de agentes antimicrobianos frente a una clase específica de microorganismos

como a la administración de un agente antimicrobiano al cual el microorganismo causante de la infección es resistente.

En tratamientos combinados, si al menos uno de los fármacos pautados resultó eficaz, el tratamiento se consideró adecuado o apropiado (76,77,79,176).

### ***Tratamiento antibiótico definitivo***

Tratamiento antibiótico administrado cuando los resultados del estudio microbiológico estuvieron disponibles.

### ***Política antibiótica***

Estrategia que rige o modula la prescripción de antibióticos en un determinado centro asistencial y que tiene como objetivo disminuir el desarrollo de resistencias (43,177).

### ***Desescalada terapéutica:***

Se consideró desescalada terapéutica cuando se sustituyó el tratamiento empírico con imipenem por otro tratamiento antibiótico de menor espectro en base a las sensibilidades antibióticas del microorganismo causante de la infección (178), en un periodo no superior a tres días desde el resultado del estudio microbiológico.

El tratamiento con carbapenémico es el de mayor espectro de actividad, por lo que la sustitución por otra familia de antibióticos se consideró una disminución del espectro antimicrobiano(153). La eliminación de uno de los tratamientos combinados a imipenem, manteniendo el carbapenémico, no se consideró desescalada terapéutica. La suspensión precoz previa al 5º día del tratamiento antibiótico ante criterios de mejoría clínica o ante infección no probada en pacientes con etiología desconocida tampoco fue incluida en la definición (criterio de exclusión). La decisión de llevar a cabo esta estrategia estuvo a cargo del médico responsable.

### ***Infección en tratamiento susceptible de desescalada terapéutica***

Se consideró que existía la posibilidad de desescalada terapéutica cuando, en función del resultado del estudio microbiológico, se encontró que había otro tratamiento antibiótico activo frente al microorganismo aislado pero de menor espectro antimicrobiano y capaz de alcanzar el foco de infección en concentraciones adecuadas.

### ***Infección en tratamiento no susceptible de desescalada terapéutica***

Se consideró que no era posible llevar a cabo la desescalada terapéutica cuando no se cumplió la premisa anterior y cuando el tratamiento con carbapenémico era considerado la primera elección de tratamiento. En esta definición se incluyen las enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), microorganismos multirresistentes con imipenem como única opción terapéutica o con una única alternativa de considerable toxicidad, e infecciones polimicrobianas cuya alternativa terapéutica resulta en la administración de un considerable número de antibióticos.

### ***Multirresistencia:***

Se consideraron multirresistentes los siguientes microorganismos (179,180):

- *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* productoras de betalactamas de espectro extendido (BLEE)
- *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos
- *Enterobacter* spp. resistente a cefalosporinas de 3<sup>a</sup> G
- Enterococo resistente a vancomicina.
- *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM).
- *Acinetobacter baumannii* resistente a imipenem, sulbactam, colistina.
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Burkholderia cepacia*

Los restantes microorganismos se consideraron multirresistentes cuando fueron resistentes a tres o más familias de antibióticos para los que son considerados sensibles

### **Microorganismos resistentes en el ámbito comunitario según el criterio CDC**

Se consideraron microorganismos resistentes en el ámbito comunitario, según las recomendaciones de la Centers for Disease Control and Prevention (CDC), los microorganismos resistentes a uno o más de los antibióticos considerados de primera línea. En el caso de enterobacterias se consideraron resistentes según esta definición, los que no presentaron sensibilidad a amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam, carbapenémicos, aztreonam, fluorquinolonas, cefalosporinas de tercera generación o aminoglucósidos. Para *Pseudomonas aeruginosa*, se consideró resistente cuando no presentó sensibilidad a piperacilina/tazobactam, imipenem/meropenem, aztreonam, ciprofloxacino, cefepime, ceftazidima, aminoglucósidos o colistina (181).

### **Microorganismos del grupo SPE**

Basándonos en una publicación previa de la IDSA (182), que engloba las bacterias de difícil tratamiento dentro de grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp*) en nuestro estudio en el ámbito comunitario, se englobaron en el grupo de difícil tratamiento a los SARM, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y enterobacterias productoras de BLEE y los englobamos dentro de la denominación SPE.

### **Infección persistente**

Se consideró infección persistente cuando estando todavía en tratamiento antibiótico por la infección que dio lugar al tratamiento empírico con imipenem en el momento del ingreso, se aisló el mismo microorganismo que en

el cultivo extraído el día del ingreso en urgencias. En este caso no se consideró como una nueva infección (165).

### ***Infección recurrente***

Se consideró infección recurrente cuando una vez finalizado el tratamiento antibiótico por la infección que dio lugar al tratamiento empírico con imipenem en el momento del ingreso, apareció una nueva infección por el mismo microorganismo responsable de la infección motivo de ingreso en urgencias (165)

### ***Infección metastásica***

Se consideró infección metastásica cuando apareció en otra localización el mismo patógeno del foco inicial, detectado durante o después del tratamiento (165).

### ***Sobreinfección:***

Se consideró sobreinfección cuando apareció una nueva infección por un microorganismo distinto al responsable de la infección para la que se inició el tratamiento con imipenem.

### ***Mortalidad atribuible a la infección***

Se consideró la mortalidad por causa infecciosa, según criterio del médico responsable y especificado en el informe del paciente, cuando la infección fue una causa inmediata o directa de la muerte o cuando ésta jugó un papel fundamental en la muerte del paciente.

### ***Mortalidad a los 30 días***

Se consideró la mortalidad a los 30 días la acontecida al día 30 desde el ingreso en el servicio de urgencias.

### **Fracaso del tratamiento antibiótico**

La mortalidad por causa infecciosa y las infecciones persistentes, recurrentes o metastásicas, se consideraron como fracaso de la infección (165).

## **5. VARIABLES DEL ESTUDIO**

En el **INGRESO EN URGENCIAS** se evaluó la gravedad del paciente mediante el score de gravedad SAPSII, considerando el peor valor en las primeras 24h del ingreso en urgencias (183). Así mismo se clasificó la gravedad de la infección mediante la evaluación de la presencia de sepsis, sepsis grave o shock séptico en base a la definición mostrada previamente (171).

Se recogieron datos demográficos y comorbilidades crónicas (hepáticas, renales, respiratorias, cardiovasculares, metabólicas, onco/hematológicas, S.I.D.A) (184) y se calculó el índice de comorbilidades de Charlson (185). Se recogieron hábitos tóxicos (alcohol/tabaco/drogas por vía parenteral), la presencia de obesidad y el tipo de ingreso (médico/quirúrgico).

Se evaluó el lugar de adquisición de la infección, clasificándola como asociada a los cuidados sanitarios (IACS) o comunitaria estricta (CE), en base a la siguiente información recogida (82): (1) Atención en hospitalización domiciliaria, incluyendo manipulación de la sonda urinaria en el mes previo al ingreso hospitalario; (2) Atención en hospital de día, hemodiálisis o quimioterapia intravenosa en el mes previo al ingreso hospitalario; (3) Ingreso hospitalario de más de 48 horas en los 3 meses previos al ingreso hospitalario; (4) Procedencia de centros socio-sanitarios o residencias geriátricas.

Posteriormente a la extracción del cultivo microbiológico, se inició un tratamiento empírico que consistió en imipenem, en asociación con otro(s) antibióticos cuando así lo determinó el médico responsable. Los datos referentes a este tratamiento empírico (dosis y frecuencia de administración),

fueron recogidos durante el ingreso en urgencias.

También se recogió información sobre los tratamientos antibióticos en los 3 meses previos al ingreso en urgencias. La exposición previa a antibióticos se recogió de la historia clínica del paciente y de la búsqueda retrospectiva de los medicamentos prescritos en los tres meses anteriores en el hospital.

Así mismo, se recogió la tensión arterial, frecuencia cardiaca y parámetros analíticos basales en el ingreso a urgencias (Albúmina (g/dL), aclaramiento de creatinina (mL/min), hemoglobina (g/dL), plaquetas ( $\times 10^3$ cel/mL) y tiempo de protrombina ), marcadores hepáticos (GOT(UI/L), GPT(UI/L), FA(UI/L), GGT(UI/L)), y marcadores de infección: PCR(mg/dL), lactato (mmol/L), temperatura ( $^{\circ}$ C), Leucocitos totales ( $\times 10^3$ cel/mL), Neutrófilos totales ( $\times 10^3$ cel/mL), porcentaje de neutrófilos, Linfocitos totales ( $\times 10^3$ cel/mL), porcentaje de linfocitos, Monocitos totales ( $\times 10^3$ cel/mL), porcentaje de monocitos, Eosinófilos totales ( $\times 10^3$ cel/mL), porcentaje de eosinófilos, Basófilos totales( $\times 10^3$ cel/mL), porcentaje de basófilos.

Una vez el paciente fue derivado al **SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN** se recogió el Servicio de hospitalización y el diagnóstico de ingreso en el hospital.

También se recogió la información microbiológica de la infección que dio lugar al tratamiento empírico con imipenem en el momento del ingreso en urgencias:

- Días hasta la obtención del resultado del estudio microbiológico
- Tipo de cultivo realizado (hemocultivo, BAS, BAL, etc)
- Foco de la infección (urinario, respiratorio, intraabdominal, piel y tejidos blandos, bacteriemia primaria, otros focos).
- Microorganismo aislado.
- Sensibilidad del microorganismo a los antibióticos testados en base al antibiograma proporcionado por el servicio de microbiología.
- Producción de BLEE en base al antibiograma proporcionado por el servicio de microbiología.

Así mismo se recogió la existencia de aislamientos en tres meses anteriores al inicio del tratamiento con imipenem, durante la estancia hospitalaria y en los tres meses posteriores al actual ingreso. En las infecciones adquiridas durante el ingreso hospitalario se recogió el microorganismo aislado y si éste presentó multirresistencia.

Se recogieron marcadores de gravedad y de infección en el 3° día, en el momento del resultado del estudio microbiológico, en el 5° día, al finalizar el tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso (Inf\_IMIP) y al alta hospitalaria: SAPS II, PCR, lactato, temperatura (°C), leucocitos totales ( $\times 10^3 \text{cel/mL}$ ), Neutrófilos totales ( $\times 10^3 \text{cel/mL}$ ), porcentaje de neutrófilos, eosinófilos totales ( $\times 10^3 \text{cel/mL}$ ), porcentaje de eosinófilos.

También se determinó la diferencia de SAPS-II entre el momento en el que se conoció el resultado del estudio microbiológico y el ingreso hospitalario (SAPS II <sub>cultP</sub>)

Se recogieron las características de los tratamientos antibióticos administrados, tanto empíricos (imipenem  $\pm$  antibióticos concomitantes) como definitivos (imipenem o tratamiento de desescalada)

- Antibióticos administrados.
- Dosis y frecuencia de administración
- Duración de los tratamientos.
- Días hasta la implementación de la desescalada terapéutica cuando ésta se llevó a cabo.
- Reacciones adversas a imipenem.

También se recogió la necesidad de administrar un tratamiento antibiótico por infecciones posteriores adquiridas en el hospital, así como la duración de dicho tratamiento.

Otra información recogida durante el ingreso hospitalario fue la siguiente:

- Tratamiento inmunosupresor durante la estancia hospitalaria
- Evolución clínica del paciente (curación, fracaso, no evaluable)
- Duración de la estancia hospitalaria
- Mortalidad cruda
  - A los 30 días desde el ingreso hospitalario
  - Al alta hospitalaria
- Causa de la muerte (infecciosa o no infecciosa)

Los pacientes fueron evaluados hasta que se produjo la muerte o fueron dados de alta del hospital.

## 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### **Estadística descriptiva.**

Las variables cuantitativas se describieron con la media y el intervalo de confianza; las cualitativas con la distribución de porcentajes de cada una de las categorías.

La comparación de medias entre dos muestras independientes se analizó mediante la prueba T de Student o "U" de Mann-Whitney cuando la distribución de la variable no aseguraba la normalidad, o con el test de ANOVA, al comparar con variables con varias categorías.

Para el estudio de la asociación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Ji cuadrado con la corrección de Yates o el test exacto de Fisher cuando los elementos esperados eran inferiores a 5. Para el estudio de la relación entre variables cualitativas dicotómicas se empleó la prueba de regresión logística binaria. Para medir la bondad del ajuste se utilizó el test de Hosmer-Lemeshow.

## **Análisis multivariante**

La regresión logística es un modelo que permite predecir la presencia o ausencia de una característica o resultados en función de los valores de un conjunto de variables predictoras. Este modelo permite obtener una función de unos parámetros que, mediante unos coeficientes, permiten investigar la relación con esta variable dependiente. Los coeficientes de regresión logística se utilizan para estimar la razón de las ventajas ("Odds Ratio (OR) o razón de odds) de cada variable independiente del modelo.

Previamente al análisis de regresión, se realizó un análisis univariado para identificar las posibles variables que podrían estar relacionadas y así incluirlas en el modelo.

El análisis multivariado se realizó mediante regresión logística binaria cuando la variable de estudio fue dicotómica o mediante regresión lineal cuando la variable de estudio fue cuantitativa. Las variables introducidas en el análisis multivariado fueron aquellas con un valor de  $p < 0.15$ , aquellas consideradas de elevada relevancia clínica, y aquellas obtenidas como significativas en estudios de características similares. La validez del modelo se evaluó mediante el test de Hosmer-Lemeshow.

## **Estimación de la capacidad predictiva de los modelos**

La estimación de la capacidad de discriminación de los modelos predictores se realizó mediante la construcción de la curva ROC, herramienta estadística que permite visualizar la capacidad del modelo a la hora de distinguir entre los pacientes con una determinada característica y los que no la presentan. La curva nos permite determinar, para todos los puntos de corte del modelo, la probabilidad de que prediga correctamente un valor positivo. Para su obtención, se representan las diferentes sensibilidades de cada valor individual de corte frente al valor correspondiente de 1-especificidad. El modelo ideal debería tener una sensibilidad y especificidad del 100%, lo que correspondería al punto situado en el extremo izquierdo de la gráfica. El valor puede oscilar

entre 0 y 1. Un valor de AUC superior a 0,8 se considera como muy bueno, valores entre 0,6 y 0,8 aceptables y valores inferiores a 0,6 pobres.

El nivel de significación estadística utilizado fue el 5% ( $p < 0,05$ ), que equivale a una confianza del 95%.

El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado mediante la aplicación estadística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versión 21.0.

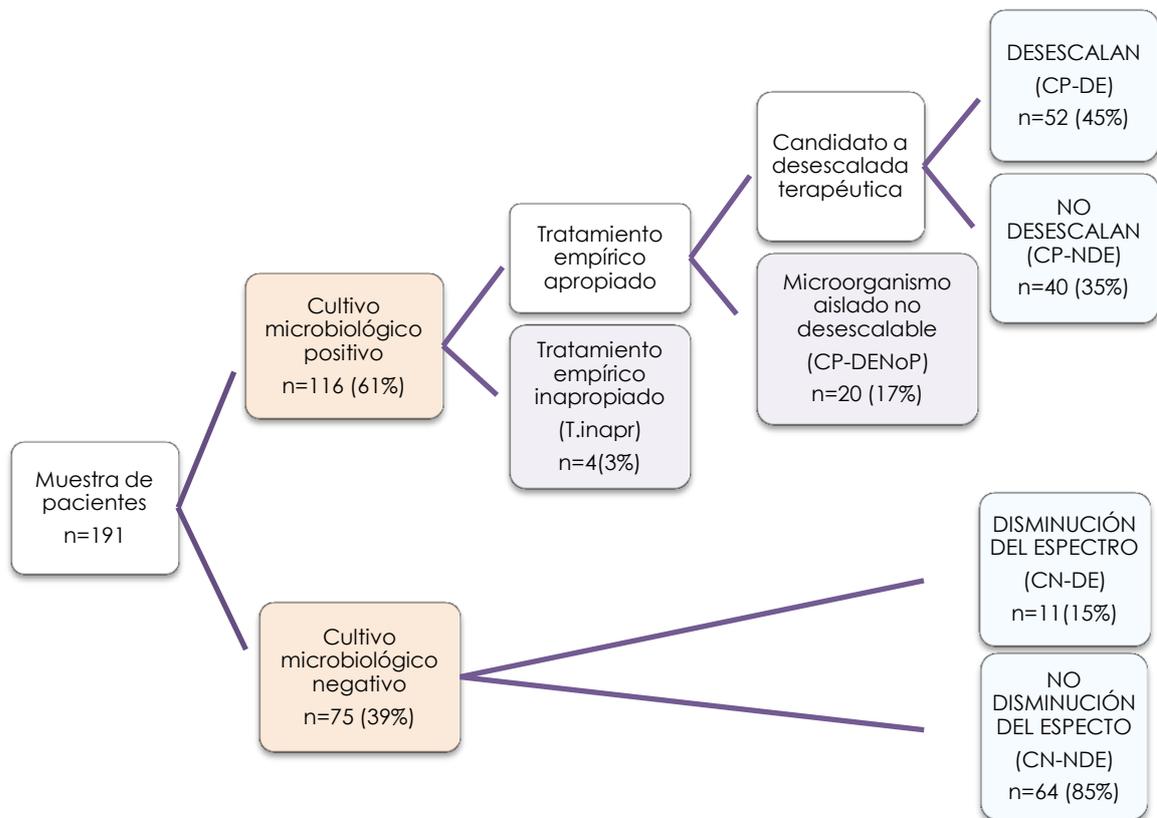
# RESULTADOS

Se recogieron prospectiva y consecutivamente un total de 200 pacientes entre septiembre de 2008 y mayo de 2010. Tres pacientes fueron excluidos por no haberse realizado un estudio microbiológico y seis pacientes fueron excluidos por presentar una duración del tratamiento antibiótico con imipenem en ausencia de desescalada terapéutica inferior a 5 días (en base a la definición de desescalada terapéutica descrita en metodología).

Un total de 191 pacientes fueron incluidos en el estudio.

Todos los pacientes incluidos en el estudio iniciaron tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro con imipenem el mismo día del ingreso en el Servicio de Urgencias, procedentes del ámbito extrahospitalario.

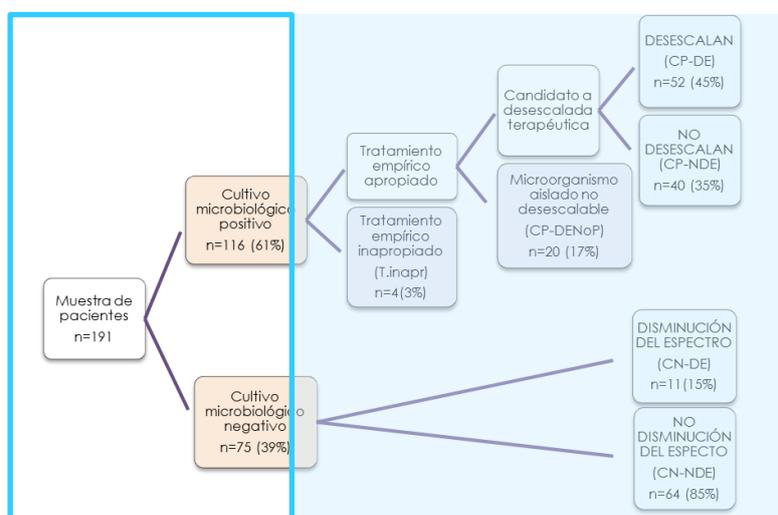
**Figura 7. Estratificación de los pacientes incluidos en el estudio en grupos de tratamiento**



# 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE INGRESAN EN URGENCIAS CON INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO Y QUE SON TRATADOS DE INICIO CON IMIPENEM.

## 1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Figura 8. Total de pacientes incluidos en el estudio



Se analizaron las características demográficas y clínicas del total de la muestra (figura 8). Los parámetros basales se muestran en la siguiente tabla:

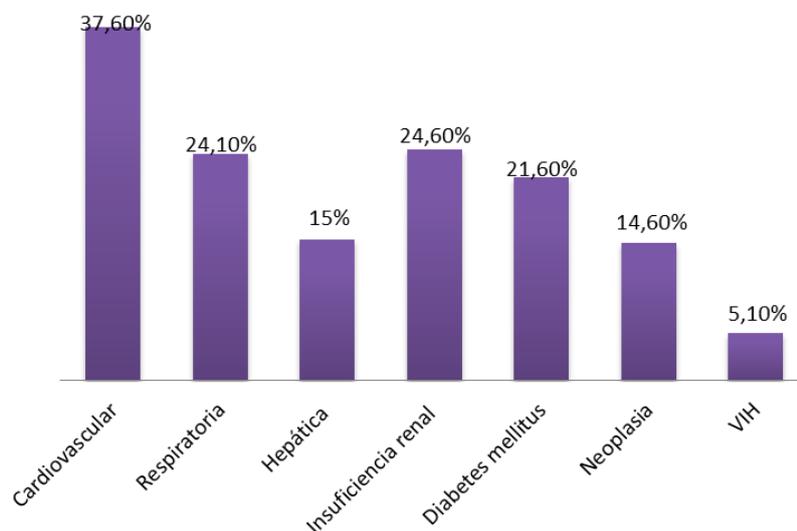
Tabla 3. Parámetros basales en el ingreso a urgencias de los 191 pacientes incluidos

Edad (Media, IC95%)	65,04 años (2,69-67,39)
Sexo (hombres) (% , n)	62,3 % (119)
SAPS II <sup>1</sup> (Media, IC95%)	38,53 puntos ( 36,70-40,36)
Índice de Charlson <sup>2</sup> (Media, IC95%)	5,4 puntos (5,01-5,86)
Aclaramiento de creatinina <sup>3</sup> (Media, IC95%)	60,1 mL/min (53,04-67,16)
Presencia de SRIS <sup>4</sup> (% , n)	46%(88)

<sup>1</sup> Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183). <sup>2</sup>Índice de Comorbilidades de Charlson (185). <sup>3</sup>Aclaramiento de creatinina, calculado a partir de parámetros analíticos por la fórmula MDRD (186) <sup>4</sup>Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (172)

La media de comorbilidades en este grupo de pacientes fue de 1,8 (IC95%: 1,63-2,02). La distribución de comorbilidades se presenta a continuación.

**Figura 9. Comorbilidades crónicas**



**Tabla 4. Distribución de pacientes por número de comorbilidades**

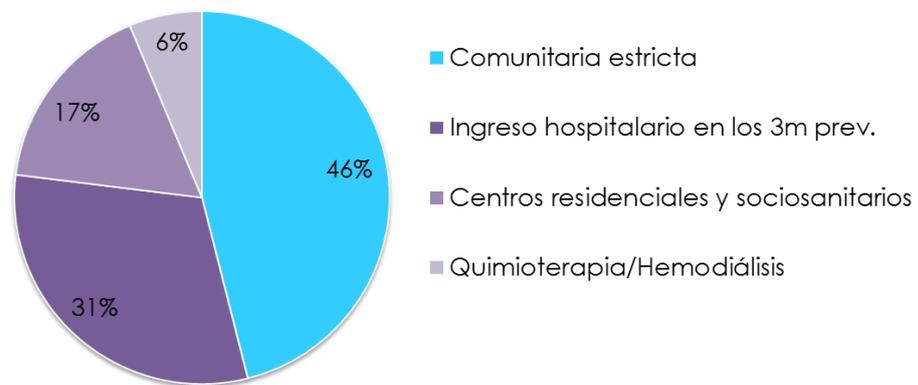
Nº de comorbilidades	0	1	2	3	4	5	6
% de pacientes	20,7%	33,9%	23,0%	19,0%	2,9%	0,0%	0,6%

Seis pacientes (3,1%) precisaron hemodiálisis, 3 de ellos durante el ingreso hospitalario y otros tres como parte de su programa de hemodiálisis. Cincuenta y siete pacientes (39,9%) presentaron anemia y dieciocho pacientes (11,3%) presentaron neutropenia. Doce pacientes (8,7%) eran obesos. Respecto a los hábitos tóxicos, veinte pacientes (22%) eran consumidores de alcohol y quince (16,5%) lo habían sido con anterioridad. Cuarenta y uno (27,5%) de los pacientes eran consumidores de tabaco y treinta y uno (34,8%) habían sido fumadores con anterioridad. Tres pacientes eran adictos a drogas, dos de ellos

por vía parenteral.

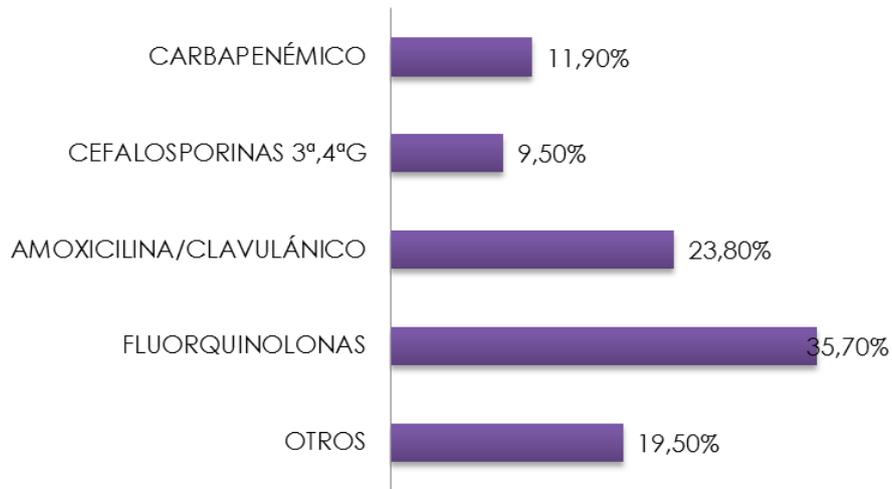
Se consideró que todos los pacientes presentaron una infección de adquisición extrahospitalaria. El lugar de adquisición de la infección se evaluó según los criterios clásicos del CDC (86). La distribución de pacientes en función del lugar de adquisición de la infección se muestra en la figura 10.

**Figura 10. Distribución de pacientes en relación a la procedencia de la infección (Asociada a los cuidados sanitarios (morado) y comunitaria estricta (azul))**



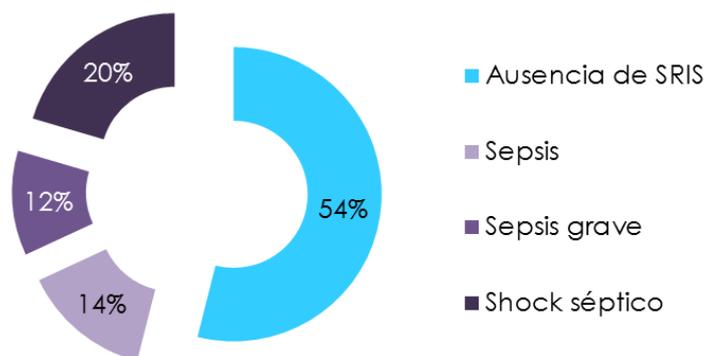
Los pacientes incluidos en el estudio no recibieron tratamiento antibiótico los 3 días previos a la admisión en urgencias. Sin embargo, cincuenta y seis pacientes (29,3%) requirieron la administración de antibióticos en los tres meses previos a dicho ingreso, en ingresos previos o ambulatoriamente. Los antibióticos prescritos se muestran en la figura 11.

**Figura 11. Tratamientos antibióticos en los tres meses previos al actual ingreso.**



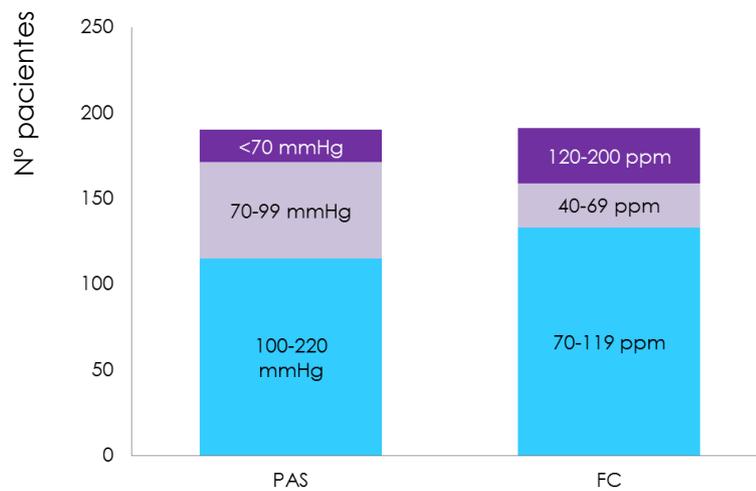
En el ingreso a urgencias, 46% de los pacientes presentaron Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) (figura 12).

**Figura 12. Distribución de pacientes en base a la gravedad de la infección.**



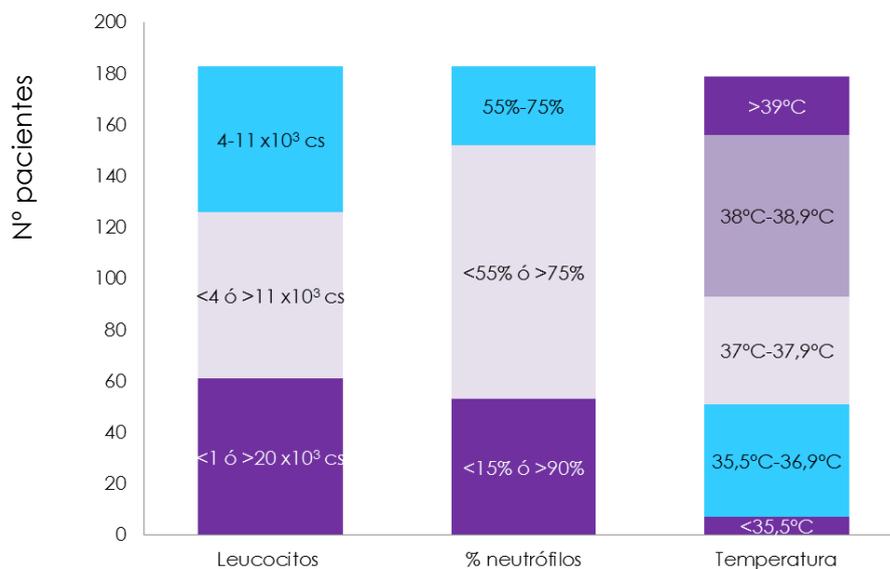
El 40% de los pacientes presentaron cifras de presión arterial sistólica (PAS) fuera del rango de normalidad y el 30% de los pacientes la frecuencia cardiaca alterada (FC) (figura 13).

**Figura 13. Distribución de Presión Arterial Sistólica (PAS) y frecuencia cardiaca (FC) en la muestra de pacientes el día del ingreso en urgencias (en azul se muestra el rango de normalidad)**



El 32% de los pacientes presentó leucocitosis superior a  $20 \times 10^3$  cel/mL o leucopenia inferior a  $1 \times 10^3$  cel/mL. El 27% presentó un porcentaje de neutrófilos en el ingreso inferior al 15% o superior al 90%. El 48% de los pacientes presentaron una temperatura superior a  $38^\circ\text{C}$  o inferior a  $35^\circ\text{C}$  en el ingreso a urgencias (figura 14).

**Figura 14. Distribución de leucocitos ( $\times 10^3$  células), neutrófilos (%) y temperatura ( $^\circ\text{C}$ ) en la muestra de pacientes el día del ingreso en urgencias (en azul se muestra el rango de normalidad).**



Los restantes parámetros analíticos en el ingreso en urgencias, se presentan en la tabla 5.

**Tabla 5. Parámetros analíticos en el ingreso hospitalario**

	<b>MEDIA</b>	<b>IC95%</b>
<b>PCR (mg/dL)<sup>1</sup></b>	18,76	15,03-22,49
<b>Ácido láctico (mmol/L)</b>	3,67	2,65-4,68
<b>Leucocitos (x10<sup>3</sup>cel/mL)</b>	14,41	13,06-15,76
<b>Neutrófilos (x10<sup>3</sup>cel/mL)</b>	11,96	10,67-13,24
<b>% Neutrófilos</b>	78,52	75,68-81,37
<b>Linfocitos (x10<sup>3</sup>cel/mL)</b>	1,20	1,00-1,39
<b>% Linfocitos</b>	13,98	11,38-16,40
<b>Monocitos(x10<sup>3</sup>cel/mL)</b>	0,74	0,65-0,83
<b>% Monocitos</b>	5,89	5,40-6,36
<b>Eosinófilos(x10<sup>3</sup>cel/mL)</b>	0,19	0,02-0,37
<b>%Eosinófilos</b>	1,29	0,80-1,77
<b>Basófilos(x10<sup>3</sup>cel/mL)</b>	0,04	0,04-0,07
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	11,68	11,14-12,23
<b>Plaquetas (x10<sup>3</sup>cel/mL)</b>	222,95	201,8-244,1
<b>Tiempo de protrombina (%)</b>	76,62	72,49-80,75
<b>Bilirrubina (mg/dL)</b>	1,67	1,23-2,12
<b>GOT (UI/L)<sup>2</sup></b>	47,67	32,80-62,46
<b>GPT (UI/L)<sup>3</sup></b>	30,92	21,17-40,67
<b>GGT (UI/L)<sup>4</sup></b>	112,50	63,11-161,89
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>	154,47	119,5-189,5

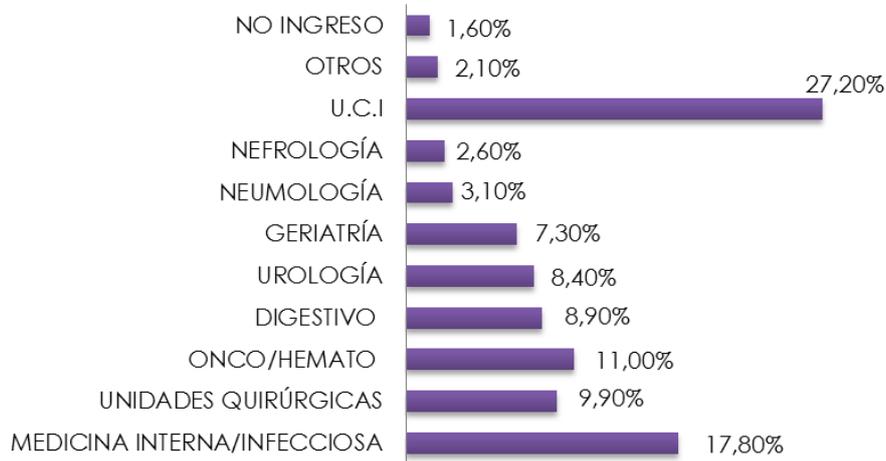
<sup>1</sup> PCR: Proteína C Reactiva. <sup>2</sup> GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa.

<sup>3</sup> GPT (glutamato piruvato transaminasa. <sup>4</sup> GGT: gamma glutamil transpeptidasa

El 79,1% de los pacientes ingresaron en urgencias médicas y el 20,9% en urgencias quirúrgicas, con una estancia media en el Servicio de Urgencias de 3,39 días (IC95%: 2,76-4,01).

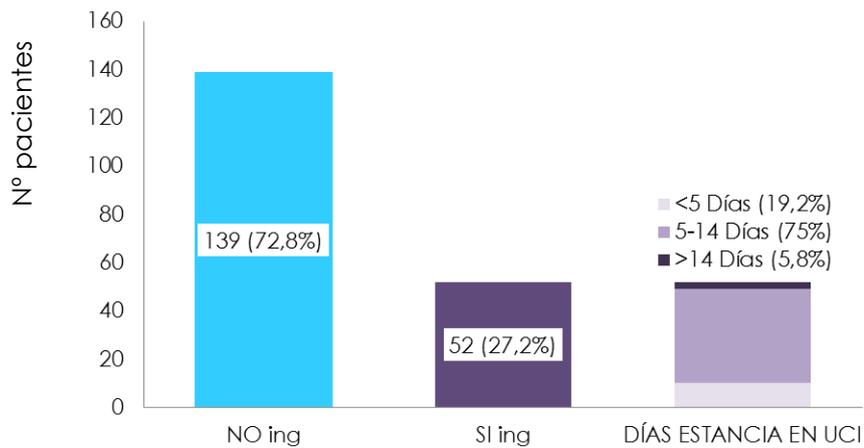
La Unidad de Hospitalización a la que fueron derivados desde el Servicio de Urgencias, se muestra a continuación (figura 15).

**Figura 15. Unidad de Hospitalización**



52 pacientes (27,2%) ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), trasladándose a la unidad de hospitalización mayoritariamente entre el 5º y el 14º día (figura 16).

**Figura 16. Proporción de pacientes que NO ingresan en UCI (azul) y proporción de pacientes que SI ingresan en UCI (lila) (total y en relación a la duración del ingreso)**



Durante la estancia hospitalaria se realizó un seguimiento de los parámetros de infección a los 3 días, 5 días, 7 días, finalización del tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem (FinTT\_Inf\_IMIP) y al alta hospitalaria. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

**Tabla 6. Parámetros de infección durante la estancia hospitalaria (Media (IC95%).**

	3 días	5 días	7 días	FinTT_Inf_IMIP <sup>1</sup>	Alta
Leucocitos (10 <sup>3</sup> cel/mL)	11,82 (10,44-13,21)	11,24 (9,96-12,52)	9,92 (8,72-11-13)	9,96 (8,79-11,13)	9,45 (8,35-10,55)
% Neutrófilos	77,06 (74,37-79,76)	74,17 (71,40-76,85)	72,44 (68,97-75,91)	69,81 (67,32-72,31)	66,85 (63,98-69,73)
Eosinófilos (10 <sup>3</sup> cel/mL)	0,18 (0,12-0,25)	0,19 (0,15-0,24)	0,17 (0,13-0,20)	0,22 (0,17-0,27)	0,26 (0,18-0,34)
PCR (mg/dL) <sup>2</sup>	15,96 (11,62-20,29)	10,48 (7,20—13,75)	8,61 (4,46-12,75)	7,8 (4,35-12,42)	4,23 (2,06-6,40)
Ácido láctico (mmol/L)	2,34 (1,50-3,19)	1,50 (1,10-1,92)	1,17 (0,79-1,54)		

<sup>1</sup>Fin\_Inf\_IMIP: fin tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem. <sup>2</sup>PCR: Proteína C Reactiva.

Así mismo se calculó el SAPS II a los 5 días, a los 7 días, al finalizar el tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem (FinTT\_Inf\_IMIP) y al alta hospitalaria. Los resultados se encuentran en la tabla 7.

**Tabla 7. Puntuación del SAPS II durante la estancia hospitalaria**

	5 días. Media(IC95%)	7 días. Media(IC95%)	FinTT_Inf_IMIP <sup>1</sup> Media(IC95%)
<b>SAPS II<sup>2</sup></b>	30,51 (28,60-32,43)	29,83 (26,23-33,43)	30,50 (28,38-32,61)

<sup>1</sup>Fin\_Inf\_IMIP: fin tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem.<sup>2</sup> Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183)

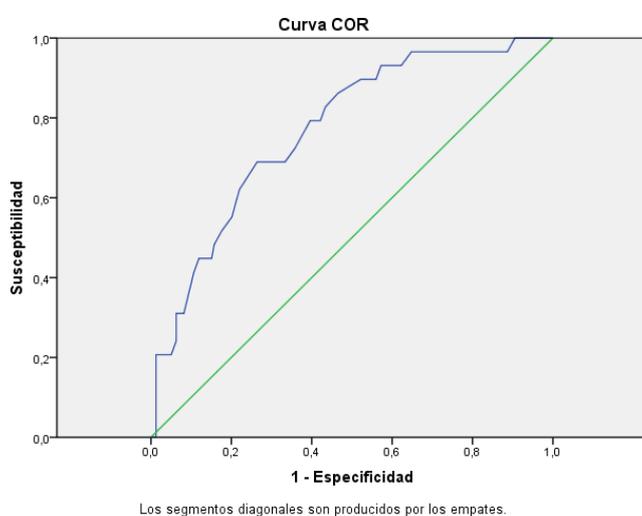
La duración media de la estancia hospitalaria fue de 20,69 días (IC95%:17,88-23,50), siendo de 21,1 días (IC95%:17,90-24,34) en los pacientes supervivientes y 18,28 días (13,62-22,93) en los fallecidos ( $p=0,614$ ).

La mortalidad cruda observada durante el ingreso hospitalario fue de 15,2% (29 pacientes).

La gravedad media en el momento del ingreso, determinada por la puntuación del score de gravedad SAPS-II, fue de 38,53 puntos (IC95%: 36,70-40,36). La mortalidad esperada derivada de esta puntuación es de 21,3 %.

Al analizar el poder discriminatorio del SAPS II en las primeras 24h desde el ingreso en urgencias sobre la mortalidad, el resultado lleva a rechazar la hipótesis nula de no discriminación ( $p<0,001$ ). El SAPS II en el ingreso discrimina bien entre fallecidos y supervivientes en este grupo poblacional. Su poder de discriminación es del 77% (figura 17).

**Figura 17. Curva COR. Mortalidad y SAPS II el día del ingreso en urgencias**



De los pacientes supervivientes al finalizar el ingreso hospitalario, 9 (5,6%) fallecieron en el mes posterior y 56 (38,1%) reingresaron nuevamente en el hospital antes de tres meses.

### 1.1.1. Características demográficas y clínicas de los pacientes en función del lugar de adquisición de la infección

Se analizaron las diferencias demográficas y clínicas en función de si la infección fue considerada Asociada a los cuidados sanitarios (IACS) o fue considerada como comunitaria estricta (ICE).

En las tablas 8-10 se muestran las características basales de los pacientes y aquellas variables con significación estadística ( $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros evaluados, incluyendo la duración del tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem (14,5 días en ICE vs. 15,0 días en IACS;  $p = 0,887$ ), la duración de la estancia hospitalaria (18,8 días en ICE vs. 22,3 días en IACS  $p = 0,321$ ), la mortalidad durante la estancia hospitalaria (14,8% ICE vs. 15,5% CE;  $p = 0,884$ ) o la mortalidad a los 30 días (11,4% ICE vs. 12,6% CE;  $p = 0,790$ ).

**Tabla 8. Análisis univariante. Parámetros basales y de gravedad en el ingreso a urgencias en relación al lugar de adquisición de la infección**

	IACS (n=103)	ICE (n=88)	P
Edad (Media, IC95%)	66,73 (63,62-69,83)	63,09 (59,50-66,68)	0,148
Sexo (mujeres) (% , n)	33,0%	43,2%	0,148
SAPS II ingreso <sup>1</sup> (Media, IC95%)	39,48 (37,02-41,93)	37,44 (34,66-40,219)	0,309
Índice de Charlson <sup>2</sup> (Media, IC95%)	6,12 (5,56-6,68)	4,60 (3,99-5,20)	<b>&lt;0,001</b>
Aclaramiento de creatinina <sup>3</sup> (Media, IC95%)	61,26 (51,31-71,21)	58,74 (48,57-68,91)	0,754

IACS: Infección Asociada a los Cuidados Sanitarios. ICE: Infección Comunitaria Estricta <sup>1</sup> Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183) <sup>2</sup>Índice de comorbilidades de Charlson (185). <sup>3</sup>Aclaramiento de creatinina, calculado a partir de parámetros analíticos por la fórmula MDRD (186)

**Tabla 9. Análisis univariante. Variables cuantitativas relacionadas con el lugar de adquisición de la infección ( $p < 0,005$ ).**

	IACS Media (IC95%) (n=103)	ICE Media (IC95%) (n=88)	P
<b>Score de gravedad SAPS II<sup>1</sup></b>			
5° día	32,5(30,0-34,9)	28,3(25,3-31,3)	0,036
7° día	31,7(27,9-35,4)	27,8(19,8-34,3)	0,040
Fin_Inf_IMIP <sup>2</sup>	33,5(30,6-36,4)	27,1(24,1-30,0)	0,001
Diferencia de SAPS II entre el ingreso y Fin_Inf_IMIP <sup>2</sup>	6,4(4,0-8,9)	10,1(8,25-13,3)	0,034
<b>Parámetros analíticos basales en el ingreso a urgencias</b>			
GOT	27,7(22,3-33,1)	72,8(40,6-105,0)	0,032
Leucocitos	12,4(10,6-14,3)	16,7(14,8-18,6)	0,004
% Neutrófilos	74,0(69,2-78,8)	83,8(81,5-86,0)	0,022
% Eosinófilos	1,7(0,9-2,6)	0,7(0,4-1,1)	0,010
Hemoglobina	10,7(10,3-11,2)	12,8(11,8-13,8)	<0,001
<b>Parámetros de infección el día del resultado del cultivo o al 5° día si cultivo negativo.</b>			
PCR <sup>3</sup>	18,4(12,5-24,3)	11,1(6,7-15,3)	0,050

IACS: Infección Asociada a los Cuidados Sanitarios. ICE: Infección Comunitaria Estricta <sup>1</sup> Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183) <sup>2</sup>Fin\_Inf\_IMIP: fin tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem. <sup>3</sup> GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables cuantitativas evaluadas.

**Tabla 10. Análisis univariante. Variables cualitativas relacionadas con el lugar de adquisición de la infección motivo de ingreso en urgencias (p<0,005).**

	ICE; (%) (n=88)	IACS (%) (n=103)	P
Índice de Charlson >4 puntos <sup>1</sup>	51,2%	75,0%	0,001
Tratamiento antibiótico en los 3 meses previos	11,4%	47,1%	<0,001
SIR.S <sup>2</sup>			0,087
Ausencia de SRIS	47,7%	59,2%	
Shock séptico	28,4%	13,6%	0,011
Sepsis grave	11,4%	11,7%	
Sepsis	12,5%	15,5%	
Comorbilidad cardiovascular	28,0%	44,9%	0,023
SIDA	0,0%	9,1%	0,011
Anemia crónica	27,7%	50,0%	0,007
Neutropenia febril	0,0%	15,5%	<0,001
Ingreso en UCI	36,5%	20,8%	0,018
Tratamiento empírico con imipenem en monoterapia	88,5%	68,0%	0,001
Estrategia de desescalada terapéutica	47,7%	23,3%	<0,01
Aislamiento microorganismo MR en la comunidad según criterio CDC <sup>3</sup>	9,1%	31,1%	<0,001
Aislamiento microorganismo MR en la comunidad según criterio clásico	3,4%	27,2%	<0,001
Aislamiento microorganismo grupo SPE <sup>3</sup>	2,3%	13,6%	0,005
Reingreso en los 3 meses siguientes	12,2%	40,0%	<0,001

IACS: Infección Asociada a los Cuidados Sanitarios. ICE: Infección Comunitaria Estricta <sup>1</sup>Índice de Comorbilidades de Charlson (185). <sup>2</sup>Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (172). <sup>3</sup> Descrito en metodología (SARM, Pseudomonas aeruginosa multiresistente y enterobacterias productoras de BLEE)

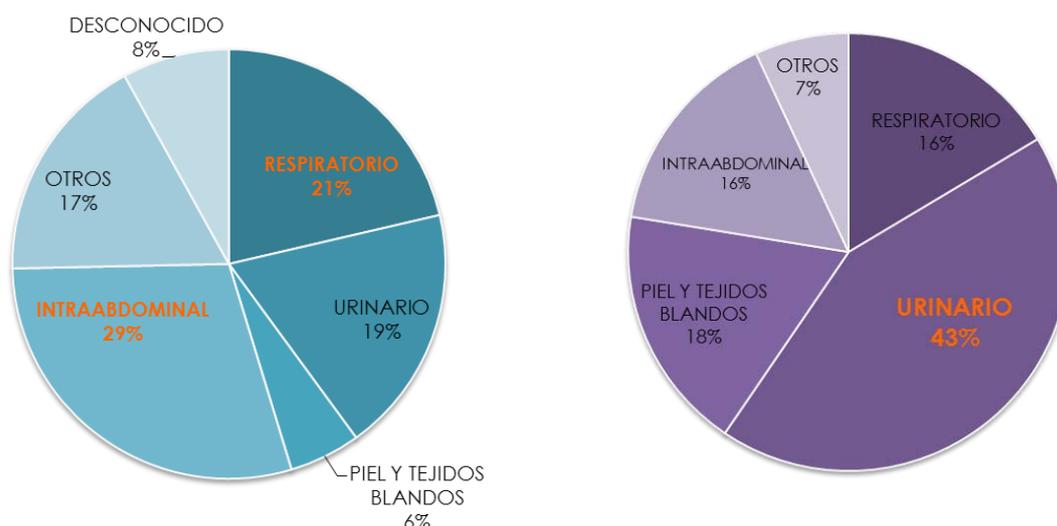
No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables cualitativas evaluadas.

### 1.1.2. Características demográficas y clínicas de los pacientes en función de la existencia de información bacteriológica.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les solicitó en el Servicio de Urgencias un cultivo microbiológico, con identificación del microorganismo causal en 116 pacientes (60,7%).

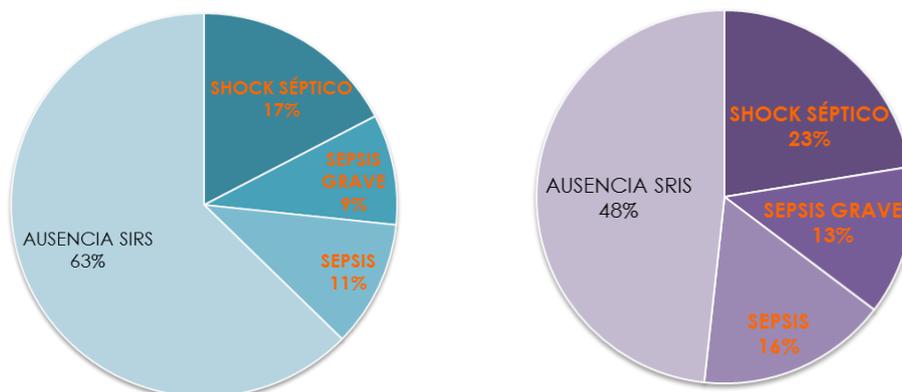
En los pacientes con resultado microbiológico negativo (CN) destacaron los focos intraabdominal y respiratorio, mientras que en los pacientes con cultivo positivo (CP) predominó el foco urinario (figura 18)

**Figura 18. Foco infeccioso en pacientes con cultivo microbiológico negativo (azul) y positivo (lila) en el total de la cohorte de estudio ( $p < 0,001$ )**



Se observó una mayor proporción de SRIS en el grupo de pacientes con infección de etiología conocida, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (figura 19).

**Figura 19. Gravedad de la infección en pacientes con cultivo microbiológico negativo (azul) y positivo (lila) en el total de la cohorte de estudio (p=0,274)**



Se analizaron las diferencias demográficas y clínicas en función de la existencia de información microbiológica.

En las tablas 11 y 12 se muestran las características basales de los pacientes y aquellas variables con significación estadística ( $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias en el resto de parámetros evaluados. A pesar de no lograr la significación estadística, los pacientes con cultivo negativo presentaron una mayor mortalidad durante la estancia hospitalaria (13% CP vs. 19% CN;  $p = 0,281$ ) y a los 30 días (10%CP vs. 16% CN;  $p = 0,177$ ).

**Tabla 11. Análisis univariante. Parámetros basales y de gravedad en el ingreso a urgencias en relación a la existencia de información microbiológica, en el total de la cohorte de estudio.**

	CP (n=116)	CN (n=75)	p
Edad (Media, IC95%)	65,4(62,4-68,3)	64,6(60,6-68,5)	0,865
Sexo (mujeres) (% , n)	36,2%	40,0%	0,597
SAPS II ingreso <sup>1</sup> (Media, IC95%)	39,8 (37,32-42,29)	36,57 (33,92-39,22)	0,153
Índice de Charlson <sup>2</sup> (Media, IC95%)	5,4 (4,9-5,9)	5,5 (4,8-6,3)	0,925
Aclaramiento de creatinina <sup>3</sup> (Media, IC95%)	56,6(48,0-65,2)	65,5(53,2-77,7)	0,237

CP: pacientes con resultado positivo del estudio microbiológico. CN: pacientes con resultado negativo del estudio microbiológico

<sup>1</sup>Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183)

<sup>2</sup>Índice de comorbilidades de Charlson (185)

<sup>3</sup>Aclaramiento de creatinina, calculado a partir de parámetros analíticos por la fórmula MDRD (186)

**Tabla 12. Análisis univariante. Variables relacionadas con la existencia de información microbiológica, en el total de la cohorte de estudio (p<0,005)**

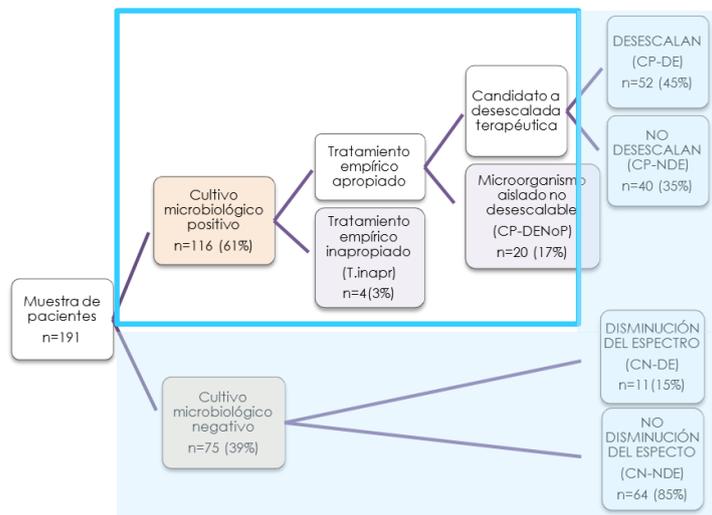
	CP (n=116)	CN (n=75)	p
SAPS II <sup>1</sup> ingreso >52 puntos (%)	15,8%	5,4%	0,030
Fiebre neutropénica (%)	4,3%	14,7%	0,012
% neutrófilos ingreso; Media (IC95%)	81,6(78,7-84,6)	73,3(67,6-79,1)	0,004
Días tratamiento antibiótico Inf_IMIP <sup>2</sup> ; Media (IC95%)	16,4(14,7-18,2)	12,2(10,1-13,6)	<0,001
Días de estancia hospitalaria; Media (IC95%)	23,2(18,9-27,5)	16,8(14,3-19,3)	0,017

CP: pacientes con resultado positivo del estudio microbiológico. CN: pacientes con resultado negativo del estudio microbiológico. <sup>1</sup>Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183)<sup>2</sup>Inf\_IMIP: infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros evaluados.

## 1.2. CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES QUE INGRESAN EN URGENCIAS CON INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO Y SON TRATADOS DE INICIO CON IMIPENEM

Figura 20. Pacientes con cultivo microbiológico positivo



### 1.2.1. Estudio de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem

De los 191 pacientes incluidos, 116 (60,7%) presentaron un resultado positivo del cultivo microbiológico (figura 20). Las características de estas infecciones se presentan en la tabla 13.

El tiempo medio en la obtención del resultado del estudio microbiológico fue de 3,5 días (IC95%:3,3-3,7).

Tabla 13. Principales características de las infecciones motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem de los 116 pacientes en los que se obtuvo un resultado positivo del cultivo microbiológico. A) Identificación del microorganismo mediante hemocultivo. B) Identificación del microorganismo a partir de muestras en otras localizaciones.

	Frecuencia (n; %)	ETIOLOGÍA (%)				Microorganismos principales (%)
		Gram-	Gram+	Anaerobios	Polimicrobiana	
<b>A. HEMOCULTIVO POSITIVO</b>	59 (50,9%)					
<b>Bacteriemia Primaria (n)</b>						
	3	1	2	0	0	<i>Staphylococcus spp</i> (67%)
<b>Bacteriemia Secundaria</b>						
<b>Foco (n)</b>	56					
<i>Urinario</i>	39	37	1	0	1	<i>Escherichia coli</i> (62%), <i>Enterobacter spp</i> (8%), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (8%)
<i>Intraabdominal</i>	7	7	0	0	0	<i>Escherichia coli</i> (43%), <i>K pneumoniae</i> 14%, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 14%)
<i>Piel y tejidos blandos</i>	5	2	0	1	2	<i>Escherichia coli</i> (40%). <i>Actinobacillus</i> (20%), <i>Flora mixta polimicrobiana</i> (40%: <i>Bacteroides</i> , <i>Streptococos</i> , <i>Proteus</i> , <i>S aureus</i> )
<i>Respiratorio</i>	3	2	0	0	1	<i>Escherichia coli</i> (50%). <i>K pneumoniae</i> (50%)
<i>Desconocido</i>	2	1	1	0	0	<i>Streptococcus spp</i> (50%), <i>Enterobacter spp</i> (50%)
<b>B. HEMOCULTIVO NEGATIVO</b>	57 (49,2%)					
<b>Foco (n)</b>						
<i>Respiratorio</i>	16	11	4	1	0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (31%), <i>S pneumoniae</i> (19%)
<i>Urinario</i>	11	10	0	0	1	<i>Escherichia coli</i> (55%), <i>Enterobacter spp.</i> (18%)
<i>Piel y tejidos blandos</i>	16	6	2	2	6	<i>Flora mixta polimicrobiana</i> (37%)
<i>Intraabdominal</i>	12	9	2	0	1	<i>Escherichia coli</i> (25%), <i>Klebsiella spp</i> (17%)
<i>Otros</i>	2					

Los microorganismos aislados de manera más frecuente en los 116 pacientes con infección documentada fueron enterobacterias, especialmente *Escherichia coli* que representó el 32,3% de todos los aislamientos. Destacó también el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* (9,0%) en muestras urinarias e infecciones respiratorias en pacientes EPOC y *Enterobacter spp* (7,5%). La proporción de infecciones por microorganismos gram positivos fue menor, representando el 18% del total de los aislamientos. Destacó *Staphylococcus aureus* entre este grupo de bacterias (37,5% de los aislamientos de microorganismos gram positivos aerobios), con frecuencia formando parte de la flora mixta polimicrobiana en infecciones de piel y tejidos blandos. El resto de los microorganismos aislados en las infecciones motivo de ingreso en urgencias por las que se inició el tratamiento empírico con imipenem se muestran en la tabla 14. El antibiograma de los microorganismos más frecuentemente aislados se muestra en la tabla 15.

**Tabla 14. Microorganismos aislados (n=133) en las 116 infecciones motivo de ingreso por las que se inició el tratamiento empírico con imipenem.**

Microorganismo	N	Microorganismo	N
<i>Actinobacillus ureae</i>	1	<i>Morganella morganii</i>	7
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i> <sup>1</sup>	1	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1
<i>Aeromonas</i>	1	<i>Proteus mirabilis</i>	9
<i>Bacteroides fragilis</i>	4	<i>Providencia stuartii</i>	1
<i>Campylobacter jejuni</i>	3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12
<i>Citrobacter spp.</i>	4	<i>Salmonella spp.</i>	3
<i>Enterobacter spp.</i>	8	<i>Serratia marcescens</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	<i>Staphylococcus aureus</i>	9
<i>Enterococcus faecium</i>	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	43	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3
<i>Fusobacterium</i>	1	<i>Streptococcus grupo A</i>	3
<i>Klebsiella spp.</i>	6	<i>Streptococcus grupo B</i>	5
<i>Legionella pneumophila</i>	2	<i>Streptococcus grupo viridans</i>	1

<sup>1</sup>*Achromobacter xylosoxidans*

**Tabla 15. Sensibilidad a los microorganismos más prevalentes, obtenidos de los cultivos microbiológicos**

Microorganismo	% de cepas Sensibles (excluyendo la sensibilidad intermedia)									
	n	A/C	AMK	AZT	CFPM	CTX	CAZ	CPFX	IMIP	P/T
<i>E coli</i>	43	54,3	97,7	76,7	79,1	76,7	76,7	44,2	100	59,5
<i>P aeruginosa</i>	12	NA	91,7	83,3	75	NA	83,3	50,0	83,3	70,0
<i>E clacae</i>	6	NA	100	66,7	66,7	66,7	66,7	100	100	33,3
<i>M morgani</i>	7	NA	100	28,6	100	28,6	28,6	71,4	100	85,7
<i>P mirabilis.</i>	9	100	100	100	100	100	100	55,5	100	100

A/C amoxicilina/clavulánico; AMK amikacina; AZT aztreonam; CEPM cefepime; CTX ceftriaxona; CAZ ceftazidima; CPFX ciprofloxacino; IMIP imipenem; P/T piperacilina/tazobactam. NA no aplicable.

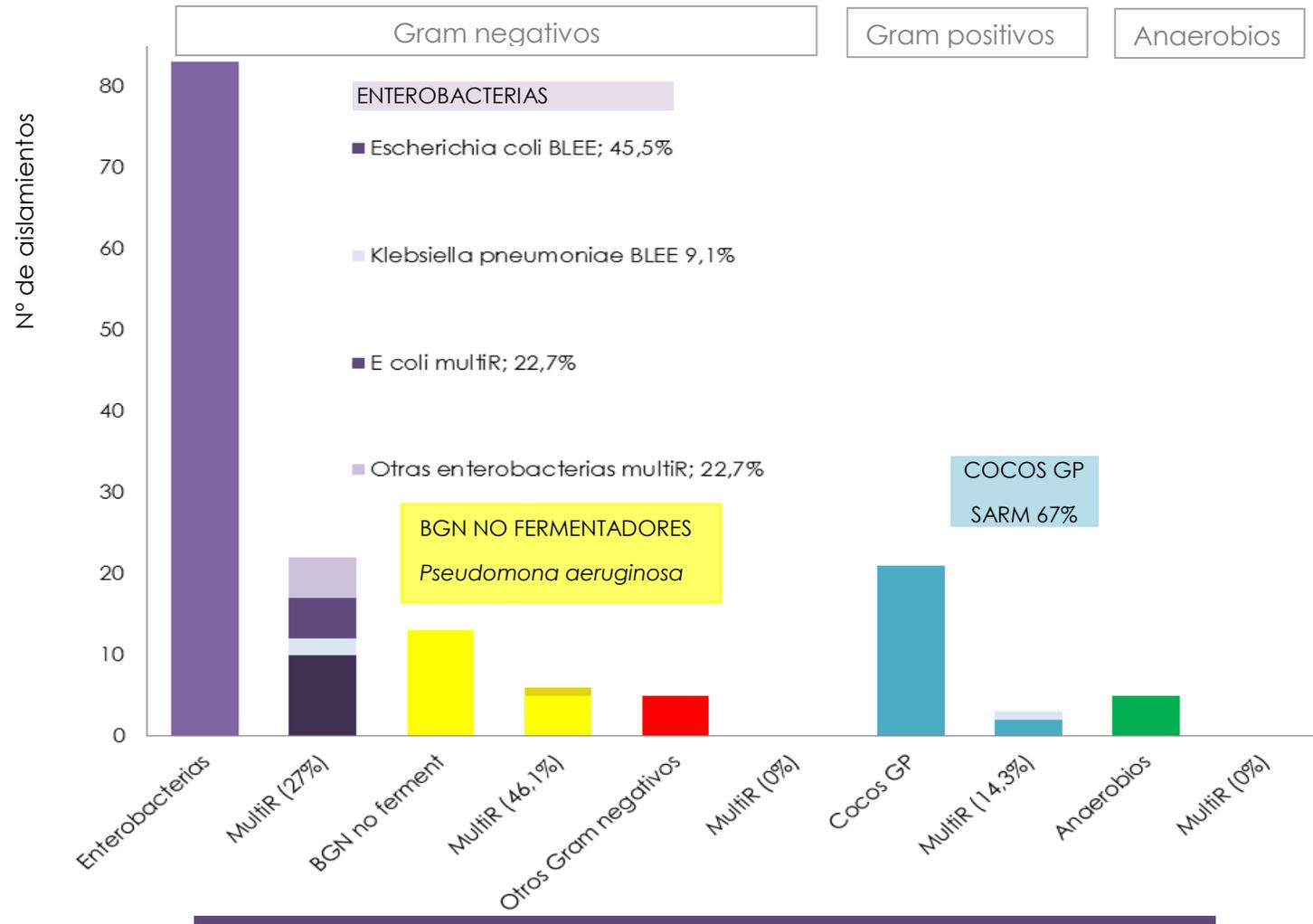
### 1.2.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA MULTIRRESISTENCIA EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO

De los 116 pacientes con infección documentada, 31 (26,7%) ingresaron por una infección causada por un microorganismo multiresistente. El principal microorganismo multiresistente aislado fue *Escherichia coli*, seguido a distancia de *Pseudomonas aeruginosa* (figura 21). Las mayores tasas de infecciones causadas por microorganismos multiresistentes fueron las de origen urinario (32%) y respiratorio (31%). Estas infecciones englobaron el 71% del total de las infecciones por microorganismos multiresistentes (tabla 16).

**Tabla 16. Foco infeccioso de las infecciones causadas por microorganismos multiresistentes en los pacientes con cultivo microbiológico positivo.**

Origen infección	Total infecciones	Microorganismos multir
Urinario	50	16
Respiratorio	19	6
Intraabdominal	19	5
Otros	28	4

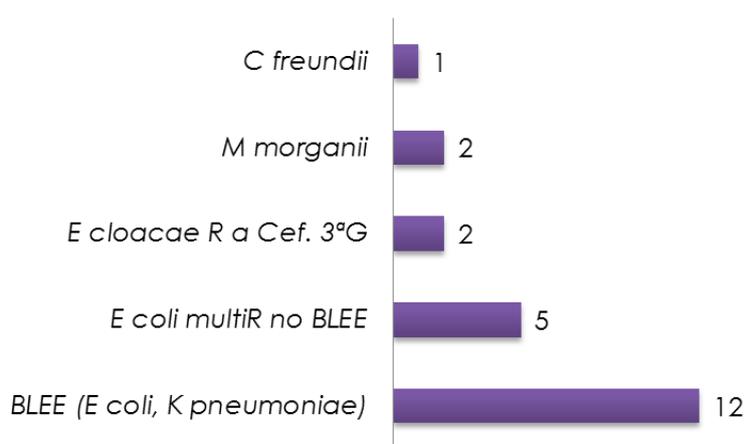
**Figura 21. Proporción y etiología de los aislamientos de cepas multiR (columna derecha) en relación al total de aislamientos (columna izquierda):** en enterobacterias (morado), bacilos gram- no fermentadores (BGN no ferment; amarillo), otros gram negativos distintos de los anteriores (rojo, ningún caso de multiR), cocos gram+(cocos GP; azul) y anaerobios (verde; ningún caso de multiR)



- A. Se observó un 26,5% de multirresistencia en el grupo de enterobacterias (22 de los 83 aislamientos de enterobacterias procedentes del cultivo solicitado en el ingreso en urgencias)

Destacaron los aislamientos de *Escherichia coli* multirresistente, principalmente con producción de BLEE (figura 22)

Figura 22. Multirresistencia en el grupo de enterobacterias (nº de aislamientos)



#### A.1. Enterobacterias productoras de BLEE

- La mayoría de los aislamientos de cepas resistentes en enterobacterias fueron cepas productoras de BLEE (55% de la multirresistencia en enterobacterias).
- De los 43 aislamientos de *Escherichia coli*, 10 (23,3%) fueron productoras de estas enzimas. De los 6 aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, 2 (33,3%) fueron productoras de BLEE. No se observaron otras enterobacterias con este tipo de multirresistencia.
- El 75% de las infecciones por BLEE presentaron un foco urinario y el 17% un foco respiratorio.

- Los antibiogramas de enterobacterias productoras de BLEE mostraron las siguientes sensibilidades (tabla 18):
  - Sensibilidad a Cefamicinas (80% de cepas sensibles a cefoxitina) y resistencia al resto de cefalosporinas testadas.
  - Sensibilidad intermedia a penicilinas asociadas a inhibidores de betalactamasa
    - Amoxicilina/clavulánico: únicamente una cepa fue sensible a este antibiótico, el 83,3% presentó una sensibilidad intermedia y el 8,3% resistencia a este antibiótico
    - Piperacilina/tazobactam: el 83,3% de los aislamientos presentaron sensibilidad intermedia a este antibiótico o resistencia (16,7%), sin observarse ninguna una cepa sensible.
  - Sensibilidad a carbapenémicos (100% de las cepas sensibles a imipenem y meropenem).
  - Resistencia a quinolonas, con un 83,3% de resistencia a ciprofloxacino y 16,7% de sensibilidad intermedia. Ninguna cepa fue sensible a este antibiótico.
  - Sensibilidad a amikacina (91% de las cepas), pero no a gentamicina (50% de resistencias) ni a tobramicina (40% de resistencias).

**Tabla 17. Sensibilidad a los diferentes antibióticos por parte de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de BLEE, obtenidos de los cultivos microbiológicos (excluyendo cepas de sensibilidad intermedia)**

Antibiótico	Sensibilidad	n	Antibiótico	Sensibilidad	n
Aztreonam*	0%	7	Piperacilina/tazobactam	0%	11
Amoxicilina/clavulánico	8,3%	11	Imipenem	100%	11
Cefazolina	0%	11	Meropenem	100%	11
Cefoxitina	80%	5	Ac. Nalidíxico	0%	6
Cefuroxima	0%	10	Ciprofloxacino	0%	11
Cefotaxima*	0%	7	Amikacina	92%	11
Ceftriaxona	0%	8	Gentamicina	50%	10
Cefepime	0%	11	Tobramicina	55%	11
Ceftazidima*	0%	5	Cotrimoxazol	45%	11

\*ESBL

## A.2. Otros microorganismos multirresistentes en la familia de las enterobacteriáceas:

- Se aislaron 5 cepas de *Escherichia coli* resistente a tres o más familias de antibióticos para los cuales es intrínsecamente sensible.
  - Otras enterobacterias multirresistentes incluyeron: 2 aislamientos de *Enterobacter cloacae* resistente a Cefalosporinas de 3ª generación, un aislamiento de *Citrobacter freundii*, y dos aislamientos de *Morganella morganii*.
- B. Se observó un 46,1% de multirresistencia en el grupo de bacilos gramnegativos no fermentadores (6 de los 13 aislamientos de estas bacterias en los cultivos solicitados en el ingreso en urgencias)**
- Se aislaron 5 cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, que resultó ser resistente en el 41,6% de los aislamientos de esta bacteria. El 60% de estas infecciones presentaron un foco respiratorio y el 40% restante presentaron foco urinario.
  - Se aisló una cepa multirresistente de *Alcaligenes xylooxidans*, representando el 100% de los aislamientos de esta bacteria.

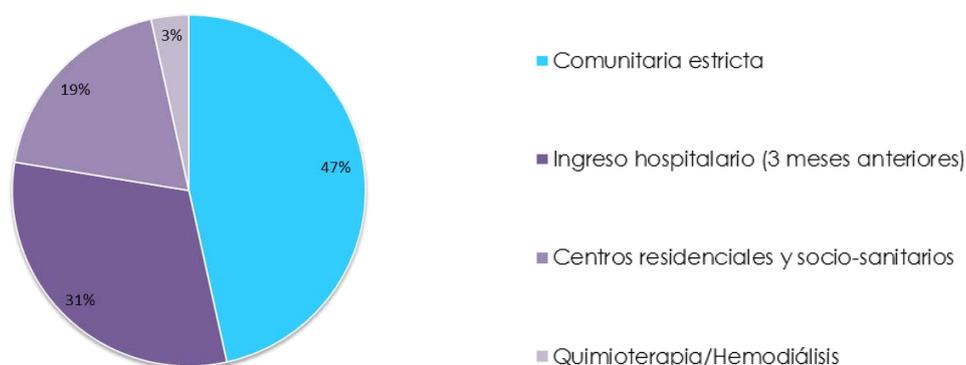
**C. Se observó un 14,3% de multirresistencia en el grupo de cocos gram positivos (3 de los 21 aislamientos de cocos gram positivos en los cultivos solicitados en el ingreso en urgencias)**

- Se aislaron 2 cepas de SARM, que representaron 2 de los 9 aislamientos de *Staphylococcus aureus* (22%).
- Se aisló una cepa de estreptococo del grupo viridans (SGV) multirresistente.
- Se aisló una cepa de *Enterococcus faecium* no considerada multirresistente por presentar sensibilidad a glucopéptidos.

**1.2.1.2. DESCRIPCIÓN DE LA MULTIRRESISTENCIA EN RELACIÓN AL LUGAR DE ADQUISICIÓN DE LA INFECCIÓN**

La distribución de pacientes con cultivo positivo, en relación a la procedencia de la infección fue similar a la observada en el total de la muestra (figura 23).

**Figura 23. Distribución de pacientes con infección documentada en relación a la procedencia de la infección (Asociada a los cuidados sanitarios (morado) y comunitaria estricta (azul))**



El aislamiento de cepas multirresistentes fue superior en pacientes con infecciones asociadas a los cuidados sanitarios (IACS) en relación a los pacientes con infección comunitaria estricta (ICE) (45,2% vs. 5,6%;  $p < 0,001$ ).

Los microorganismos aislados en función del lugar de adquisición se muestran en la tabla 17.

**Tabla 18. Análisis univariante. Microorganismos aislados en relación a la procedencia de la infección**

	TOTAL	ICE; n	IACS; n				p
			TOTAL	Ing prev	CSS/Resi	Quimio/HD	
<b>E. coli</b>	43	21	22	11	10	1	
BLEE	10	1	9	4	4	1	0,003
MultiR no BLEE	5	1	4	3	1	0	NS
<b>Klebsiella spp</b>	6	3	3	1	2	0	
BLEE	2	0	2	0	2	0	0,083
<b>P. aeruginosa</b>	12	3	9	6	2	1	
MultiR	5	1	4	2	1	1	NS
<b>Enterobacter spp</b>	8	2	6	3	3	0	
MultiR	3	0	3	1	2	0	0,091
<b>Morganella spp</b>	7	2	5	1	4	0	
MultiR	2	0	2	0	2	0	NS
<b>S aureus</b>	9	3	6	3	2	1	
MRSA	2	0	2	1	1	0	NS
<b>Otros</b>	48	29	19	14	4	1	
MultiR	2	0	2	2	0	0	NS

TOT: total ICE: Infección comunitaria estricta. IACS: infección asociada a los cuidados sanitarios; Ing prev: ingresos en los 3 meses previos; CSS/resi: centro sociosanitario o residencia; Quimio/HD: quimioterapia o hemodiálisis en hospital de día. MultiR: multirresistencia del microorganismo aislado.

Se analizaron los factores relacionados con la adquisición de microorganismos multirresistentes en pacientes que ingresaron en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario.

### 1.2.1.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LA ADQUISICIÓN DE MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO

Se evaluaron los factores diferenciales entre los pacientes con una infección causada por microorganismos sensibles, frente a los pacientes en los que la infección estuvo causada por al menos un microorganismo multirresistente. En la tabla 19 se muestran las características basales de estos pacientes y las variables con valor de  $p \leq 0,15$ . No se observaron diferencias en el resto de parámetros.

**Tabla 19. Análisis univariante. Variables relacionadas con la adquisición de microorganismos multirresistentes (multiR) en el ámbito extrahospitalario.**

	MultiR; n(%)	Sensibles; n(%)	p
Sexo (hombres)	20 (64,5%)	54 (63,5%)	0,922
Edad (Media (IC95%))	64,6(58,5-70-7)	65,6(62,2-69,0)	0,796
SAPS II <sup>1</sup> ingreso(Media (IC95%))	42,2(37,2-47,2)	39,0(36,1-41,8)	0,305
Índice de Charlson (Media (IC95%) <sup>2</sup> )	5,7(4,6-6,9)	5,3(4,7-5,8)	0,340
Infección asociada a los cuidados sanitarios	28 (90,3%)	34 (40%)	<b>&lt;0,001</b>
Ingresos en los 3 meses previos	71,0%	30,6%	<b>&lt;0,001</b>
Centro socio-sanitario/residencia	25,8%	10,6%	0,071
Portador de sonda urinaria	11,5%	2,3%	<b>0,026</b>
Tratamiento antibiótico en los tres meses previos	20 (64,5%)	23 (27,4%)	<b>&lt;0,001</b>
Tipo de tratamiento previo (fluroquinolonas o cefalosporinas de 3 <sup>o</sup> G frente al resto de tratamientos)	81,8%	43,8%	<b>0,048</b>
Identificación mediante hemocultivo	12 (38,7%)	47 (55,3%)	0,114

<sup>1</sup> Score de gravedad mediante algoritmo de Le Gall y col. (183). <sup>2</sup>Índice de Comorbilidades de Charlson (185).

El 70% de los pacientes (7 pacientes) que fueron tratados previamente al ingreso con fluroquinolonas, ingresaron debido a una infección causada por un microorganismo multirresistente, frente a 0% cuando el tratamiento antibiótico previo fue amoxicilina/clavulánico o un carbapenémico y frente al 10% cuando el tratamiento antibiótico consistió en una cefalosporina de 3ª o 4ª generación (1 paciente)(p=0,068)

### Análisis multivariante

Se ha realizado un análisis multivariante a partir de las variables que han presentado asociación estadística con la adquisición de microorganismos multirresistentes en el ámbito extrahospitalario. Las variables introducidas fueron aquellas con valor de  $p \leq 0,15$  presentadas en la tabla 19.

Los resultados de la regresión logística de factores independientemente relacionados con la adquisición de microorganismos multirresistentes en la comunidad se presentan en la tabla siguiente.

**Tabla 20. Resultados de regresión logística. Adquisición microorganismos multirresistentes en el ámbito extrahospitalario**

	B	E.T.	Sig.	Odds ratio	I.C. 95% para OR
<b>IACS</b>			0,001		
Referencia: comunitaria estricta					
Centro socio-sanitario/Residencia	2,986	0,748	0,001	19,814	4,572-85,867
Hospital de día: QT/HD <sup>1</sup>	2,804	1,184	0,018	16,515	1,621-168,246
Ingresos en los 3 meses previos	1,836	0,735	0,013	6,268	1,484-26,481
<b>Tratamiento antibiótico en los 3 meses previos</b>	1,099	0,536	0,040	3,001	1,049-8,583
Referencia: ausencia de tratamiento previo					

IACS: Infección Asociada a Cuidados Sanitarios <sup>1</sup>QT/HD: quimioterapia/hemodiálisis

Se realizó una regresión logística, por el método Introdudir, para determinar las variables que influyeron en la adquisición de microorganismos multirresistentes en el medio extrahospitalario. El resultado general del modelo fue  $R^2=0,369$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 36,2% la variable resultado. Se especifica en cada caso la categoría de referencia para cada una de las variables, con probabilidades de entrada y salida 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p=0,72$  por lo que el ajuste es bueno.

- Las variables explicativas del modelo fueron el lugar de la adquisición de la infección y haber recibido un tratamiento antibiótico los tres meses previos al ingreso actual.
- Presentaron mayor probabilidad de presentar una infección por un microorganismo multirresistente los pacientes que procedían de un centro socio-sanitario o una residencia. La OR de esta variable fue de 19,8, es decir, estos pacientes tuvieron una probabilidad de adquirir estos microorganismos 20 veces mayor que aquellos que presentaron una infección estrictamente comunitaria.
- Presentaron mayor probabilidad de presentar una infección por un microorganismo multirresistente los pacientes en programas de quimioterapia o hemodiálisis en hospital de día. La OR de esta variable fue de 16,5, es decir, estos pacientes tuvieron una probabilidad de adquirir estos microorganismos 16,5 veces mayor que aquellos que presentaron una infección estrictamente comunitaria..
- Presentaron mayor probabilidad de presentar una infección por un microorganismo multirresistente los pacientes que habían ingresado en el hospital en los tres meses previos al ingreso actual. La OR de esta variable fue de 6,3, es decir, estos pacientes tuvieron una probabilidad de adquirir estos microorganismos 6 veces mayor que aquellos que no presentaron ingresos previos.

- Presentaron mayor probabilidad de presentar una infección por un microorganismo multirresistente los pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico en los tres meses previos al ingreso actual. La OR de esta variable fue de 3,01, es decir, estos pacientes tuvieron una probabilidad de adquirir estos microorganismos 3 veces mayor que los no habían recibido tratamientos antibióticos previos.

Se realizó un subanálisis para determinar las variables que influyeron en la adquisición de enterobacterias productoras de BLEE en el medio extrahospitalario. Para ello se analizaron las 12 enterobacterias productoras de BLEE (10 *Escherichia coli* y 2 *K pneumoniae*) y se compararon con 37 cepas de estas especies no productoras de BLEE (33 *Escherichia coli* y 4 *K pneumoniae*). Las variables incluidas en el modelo fueron las mismas que en el modelo anterior (tabla 19). El resultado general del modelo fue  $R^2=0,378$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 36,2% la variable resultado. En este subanálisis el único factor independientemente asociado fue el lugar de adquisición de la infección. La OR de esta variable fue de 23 para los pacientes que procedían de un centro sociosanitario o residencia, es decir, estos pacientes tuvieron una probabilidad de adquirir enterobacterias productoras de BLEE 22 veces mayor, y un OR de 11,5 para aquellos pacientes que habían presentado ingresos en los 3 meses previos y por tanto, con una probabilidad 11,5 veces mayor de adquirir enterobacterias productoras de BLEE que el resto de los pacientes del estudio. Ningún paciente recibió quimioterapia o hemodiálisis en hospital de día, por lo que no se incluyó en el multivariado. Los resultados del análisis multivariado se presentan en la tabla 21.

**Tabla 21. Resultados de regresión logística. Adquisición de enterobacterias productoras de BLEE en el ámbito extrahospitalario**

	B	E.T.	Sig.	Odds ratio	I.C. 95% para OR
<b>IACS</b>			0,047		
Referencia: comunitaria estricta					
Centro socio-sanitario/Residencia	3,135	1,173	0,008	23,00	2,306-229,355
Ingresos en los 3 meses previos	2,442	0,735	0,040	11,500	1,114-118,707

IACS: Infección Asociada a Cuidados Sanitarios

Se realizó un subanálisis para determinar las variables que influyeron en la adquisición de microorganismos resistentes en el medio extrahospitalario, según el criterio de la CDC descrito en la metodología. Para ello se analizaron los 40 microorganismos resistentes a como mínimo uno de los antibióticos considerados de primera línea y se compararon con 76 microorganismos que no presentaban ninguna resistencia a los antibióticos habituales para su tratamiento. Las variables incluidas en el modelo fueron las mismas que en el modelo anterior (tabla 19).

En este subanálisis el único factor independientemente asociado fue el haber recibido tratamiento antibiótico en los tres meses previos. La OR de esta variable fue de 5, es decir, estos pacientes tuvieron una probabilidad de adquirir microorganismos multirresistentes 5 veces mayor que aquellos que no habían recibido tratamiento antibiótico previo. El resultado del análisis multivariado se presenta a continuación.

**Tabla 22. Resultados de regresión logística. Adquisición microorganismos multirresistentes en el ámbito extrahospitalario según criterio CDC descrito en metodología.**

	B	E.T.	Sig.	Odds ratio	I.C. 95% para OR
<b>Tratamiento antibiótico en los 3 meses previos</b>	1,550	0,428	<0,001	4,711	2,038-10,890
Referencia: ausencia de tratamiento previo					

Se realizó un subanálisis para determinar las variables que influyeron en la adquisición de microorganismos multirresistentes del grupo SPE descrito en metodología (enterobacterias productoras de BLEE, *Pseudomonas aeruginosa* multiR y SARM) en el medio extrahospitalario. Para ello se analizaron los 17 microorganismos pertenecientes a este grupo, frente a los 99 microorganismos restantes. Las variables incluidas en el modelo fueron las mismas que en el modelo anterior (tabla 19).

En este subanálisis el único factor independientemente asociado fue el lugar de adquisición de la infección (tabla 23). La OR de esta variable fue de 6,5 para los pacientes que procedían de un centro socio-sanitario o residencia, de 25 para aquellos pacientes que habían recibido sesiones de quimioterapia o hemodiálisis en hospital de día y de 5 para aquellos pacientes con ingresos en los 3 meses previos. Los resultados del análisis multivariado se presentan en la siguiente tabla:

**Tabla 23. Resultados de regresión logística. Adquisición microorganismos multirresistentes en el ámbito extrahospitalario del grupo "SPE" descrito en metodología.**

	B	E.T.	Sig.	Odds ratio	I.C. 95% OR
<b>IACS</b>			0,001		
Referencia: comunitaria estricta					
Centro socio-sanitario/Residencia	1,878	0,905	0,038	6,540	1,110-38,512
Hospital de día: QT/HD <sup>1</sup>	3,224	1,238	0,009	25,128	2,221-284,350
Ingresos en los 3 meses previos	1,613	0,895	0,072	5,015	0,868-5,646

IACS: Infección Asociada a Cuidados Sanitarios <sup>1</sup>QT/HD: quimioterapia/hemodiálisis

#### 1.2.1.4. ANÁLISIS DEL IMPACTO CLÍNICO DE LAS INFECCIONES PRODUCIDAS POR MICROORGANISMOS MULTIRRESISTENTES EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO.

Los pacientes que ingresaron por una infección en la que estaba implicado un microorganismo multirresistente tuvieron una proporción menor de tratamientos empíricos apropiados (90,3% vs. 98,8%;  $p=0,05$ ), sin embargo no se observaron diferencias en la mortalidad cruda ni a los 30 días en relación a la presencia de estos microorganismos.

**Se analizó la mortalidad a los 30 días en relación a la presencia de microorganismos multirresistentes:**

- La mortalidad a los 30 días fue mayor cuando la infección fue producida por microorganismos multirresistentes (13% vs. 8%), si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,481$ )
- Al analizar las infecciones motivo de ingreso en urgencias causadas por *Escherichia coli* como único microorganismo causal de la infección (excluidas las infecciones polimicrobianas), la mortalidad fue del 11,11% cuando la bacteria fue productora de BLEE frente al 6,45% cuando la bacteria no fue productora de estos enzimas ( $p=0,886$ ).

**Se analizaron los reingresos hospitalarios en los 3 meses próximos al alta del paciente en relación a la presencia de microorganismos multirresistentes:**

- Los pacientes que ingresaron por una infección en la que estaba implicado un microorganismo multirresistente reingresaron en los tres meses posteriores en mayor proporción (44,8%) que cuando la infección motivo de ingreso en urgencias fue debida a un microorganismo multisensible (24,7%) ( $p=0,042$ ).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia hospitalaria, en la duración de los tratamientos antibióticos, en la evolución clínica de los pacientes, ni en el resto de parámetros analizados.

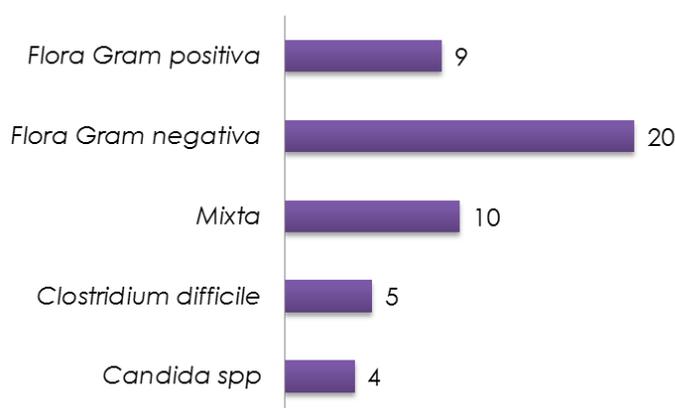
### 1.2.2. Estudio de las infecciones por flora emergente durante el ingreso

Se consideró sobreinfección cuando apareció una nueva infección por un microorganismo distinto al responsable de la infección para la que se inició el tratamiento con imipenem.

Las reinfecciones no fueron consideradas en el análisis por no poder confirmar que se trataba de una infección persistente.

De los 191 pacientes incluidos en el estudio, en 48 (25%) se consideró que habían adquirido flora emergente durante la estancia hospitalaria. La etiología de estas infecciones se muestra en la figura 24. Se consideró que era causante de infección y no de colonización cuando el médico le dio valor e inició un tratamiento antibiótico para su cobertura.

**Figura 24. Etiología de las sobreinfecciones por flora emergente (n)**



Los factores que podrían estar relacionados con la sobreinfección bacteriana se muestran en la tabla 24 ( $p \leq 0,15$ ).

**Tabla 24. Análisis univariante. Variables relacionadas con la adquisición de flora emergente (FE)**

	FE	No FE	p
SAPS II <sup>1</sup> en el ingreso en urgencias;	43,33	37,31	0,009
Media (IC95%)	(39,79-46,88)	(35,18-39,44)	
Tratamiento inmunosupresor durante el ingreso			
hospitalario; n (%)	14 (35%)	24 (19,4%)	0,041
Inf_IMIP <sup>2</sup> de foco urinario; n (%)	23 (47,9%)	41 (30,1%)	0,026
Portador de sonda urinaria; n (%)	13 (32,5%)	13 (11,9%)	0,003
Estancia en UCI; n (%)	19 (40,4%)	32 (24,2%)	0,035
SAPS II <sup>1</sup> al 5º día desde el ingreso hospitalario;	34,68	29,22	0,015
Media (IC95%)	(30,77-38,60)	(27,05-31,39)	
Hipotermia (<35,5°C) o fiebre (>38°C) durante 5 o	11 (25,6%)	14 (11,7%)	0,030
más días desde el ingreso; n (%)			
% neutrófilos al 5º día fuera del rango de	7 (19,4%)	6 (7,3%)	0,063
normalidad (>75% o < 55%); n (%)			
Frecuencia de administración de imipenem inferior	18 (37,5%)	32 (23,5%)	0,061
a 8h; n (%).			
Duración de la estancia hospitalaria; Media (IC95%)	33,92	16,15	<0,001
	(24,38-43,45)	(14,63-17,67)	

<sup>1</sup> Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183). <sup>2</sup>Inf\_IMIP: infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros analizados.

### Análisis multivariante

Se ha realizado un análisis multivariante a partir de las variables que han presentado asociación estadística con  $p \leq 0,15$ . Las variables introducidas fueron aquellas mostradas en la tabla 24. Los resultados de la regresión logística de factores independientemente relacionados con la adquisición de flora emergente durante el ingreso hospitalario se presentan en la tabla 25.

**Tabla 25. Resultados de regresión logística. Adquisición de flora emergente durante la estancia hospitalaria.**

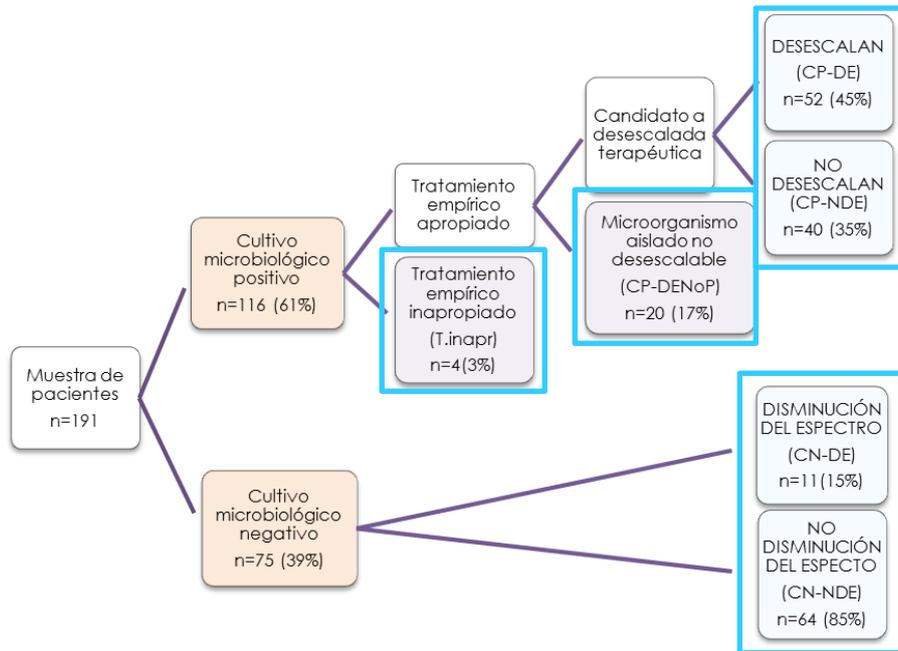
	B	E.T.	Sig.	Odds ratio	I.C. 95% para OR
<b>Portador de sonda urinaria</b>	1,081	0,517	0,050	2,947	1,070-8,115
Ref: no portador					
<b>Duración de la estancia hospitalaria</b>	0,074	0,019	<0,001	1,077	1,038-1,118

Se realizó una regresión logística, por el método Introducir, para determinar las variables que influyeron en la adquisición de flora emergente en la muestra de pacientes. El resultado general del modelo fue  $R^2=0,296$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 30% de la variable resultado. Se especifica en cada caso la categoría de referencia para cada una de las variables, con probabilidades de entrada y salida 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p=0,507$  por lo que el ajuste es aceptable.

- Las variables explicativas del modelo fueron la duración de la estancia hospitalaria y ser portador de sonda urinaria.
- Presentaron mayor probabilidad de adquirir flora emergente aquellos pacientes con sonda urinaria. La OR de esta variable fue de 2,9, es decir, estos pacientes tuvieron una probabilidad de adquirir flora emergente 3 veces mayor que los pacientes no portadores de sonda.
- Cuanto mayor fue la duración de la estancia hospitalaria, mayor fue la probabilidad de adquirir flora emergente durante el ingreso. La OR de esta variable fue 1,077, es decir, por cada día de estancia en el hospital, la probabilidad de adquirir flora emergente se multiplicó por este valor.

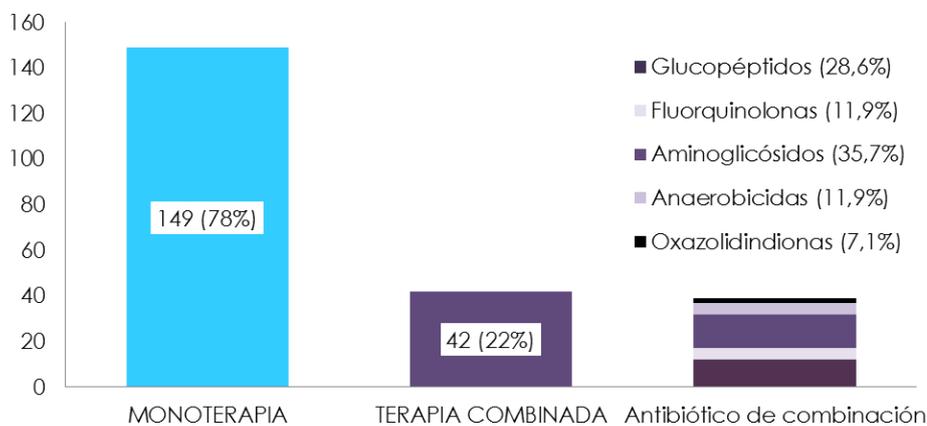
### 1.3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Figura 25. Estratificación de los pacientes en grupos de tratamiento



Todos los pacientes iniciaron en el servicio de urgencias un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro que incluyó imipenem ya fuese en monoterapia o en asociación con otros antibióticos (figura 26). El tratamiento empírico administrado consistió mayoritariamente en Imipenem en monoterapia (Figura 26).

Figura 26. Tratamiento antibiótico empírico administrado en el Servicio de Urgencias (imipenem ± tratamiento combinado)



De los 116 pacientes con infección documentada, el tratamiento con imipenem proporcionó una cobertura empírica apropiada en base al microorganismo aislado en 92,2% de los casos.

La administración combinada de otros antibióticos como parte del tratamiento empírico, resultó en un 96,6% de tratamientos empíricos apropiados en los pacientes que ingresaron en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario, en los que se identificó el microorganismo causal de la infección. Cuatro pacientes (3%) con infección documentada recibieron un tratamiento inicial inapropiado. Estos pacientes representan el grupo definido en la metodología como grupo **T inapr** (figura 25).

La mortalidad a los 30 días fue del 11,8% cuando el tratamiento empírico fue apropiado frente al 25,0% cuando el tratamiento fue inapropiado, sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,404$ ).

#### ***Pacientes que recibieron un tratamiento empírico inapropiado (T inapr)***

En cuatro pacientes se aislaron microorganismos para los cuales imipenem, o la combinación prescrita junto a este antibiótico, no resultaron proporcionar una cobertura adecuada:

- Se identificaron 2 cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a imipenem y 1 cepa de SARM, con tratamiento empírico en los tres casos con imipenem en monoterapia. Los aislamientos se produjeron en pacientes con IACS.
- Se identificó una neumonía causada por *Mycobacterium tuberculosis*. El tratamiento tuberculostático no comenzó hasta el 5º día, por lo que se consideró un tratamiento inicial inapropiado. El aislamiento se produjo en un paciente con ICE.

### ***Pacientes sometidos y no sometidos a desescalada terapéutica***

De los 191 pacientes que iniciaron en urgencias un tratamiento empírico con imipenem, 124 continuaron con este tratamiento, lo que representó un 65% de pacientes que no fueron sometidos a desescalada terapéutica (figura 25). De éstos, en 64 (52%) el cultivo microbiológico fue negativo (definido en metodología como **grupo CN-NDE**), en 20 (16%) el microorganismo aislado no presentó un tratamiento susceptible a desescalada terapéutica (definido en metodología como **grupo CP-DENoP**) y en 40 (32%) no se desescaló el tratamiento a pesar del aislamiento de un microorganismo con sensibilidad a otros antibióticos de espectro más reducido (definido en metodología como **grupo CP-NDE**)

En los 67 pacientes restantes el tratamiento antibiótico empírico con imipenem fue sustituido por otro tratamiento de menor espectro antimicrobiano, lo que representó un 34,5% de pacientes sometidos a desescalada terapéutica. De estos pacientes, en 52 (78%) se hizo en base a los resultados del estudio microbiológico (definido en metodología como **grupo CP-DE**) y en 11 (16%) en base a las características clínicas a pesar de no identificarse el microorganismo causal (definido en metodología como **grupo CN-DE**). Los 4 pacientes del grupo **T. inap** finalizaron el tratamiento empírico con imipenem que fue sustituido por otro antibiótico en base al antibiograma.

### ***Duración del tratamiento antibiótico***

La duración media del tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem en el total de la muestra estudiada fue 14,76 días (IC95%:13,55-15,98).

En los pacientes de la rama de desescalada terapéutica (DE), la duración del tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso en urgencias fue

mayor que en la rama de no desescalada (NDE) (18,0 días (IC95%:15,88-20,09 vs. 13,1 días (IC95%:11,67-14,51p<0,001).

En la rama DE, la duración media del tratamiento con imipenem previo a la sustitución por otro antibiótico de menor espectro, fue de 5,86 días (IC95%: 5,26-6,46). La mediana fue de 5,0 días por lo que en aquellos pacientes en los que el estudio microbiológico fue negativo, se tomó este valor al evaluar la desescalada terapéutica. Esto permitió comparar los pacientes que disminuyeron el espectro antimicrobiano en ausencia o presencia de cultivo microbiológico positivo.

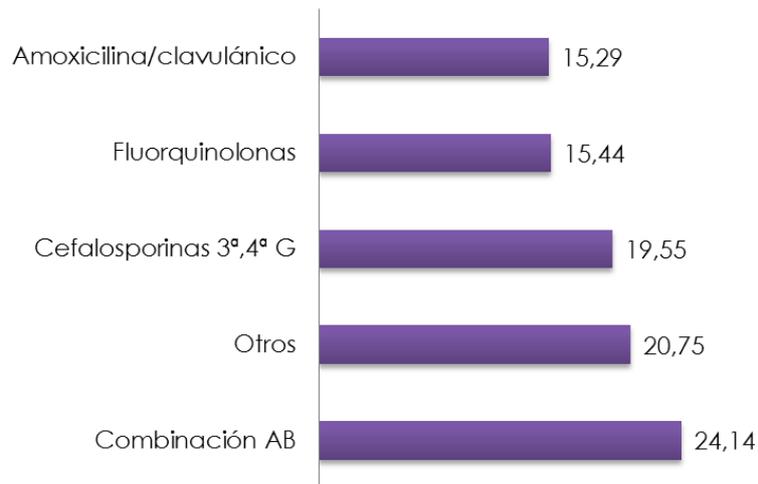
La duración del tratamiento antibiótico de desescalada fue 12,18 días (IC95%: 10,26-14,11). El antibiótico al que se desescaló con mayor frecuencia fue a amoxicilina/clavulánico (figura 27)

**Figura 27. Tratamiento antibiótico al que se desescaló el tratamiento empírico con imipenem en la rama de desescalada terapéutica.**



La duración media del tratamiento antibiótico en la rama de desescalada en función del antibiótico que sustituyó a imipenem se muestra en la figura 28.

**Figura 28. Duración media del tratamiento antibiótico en la rama de desescalada en función del antibiótico que sustituyó a imipenem (días).**



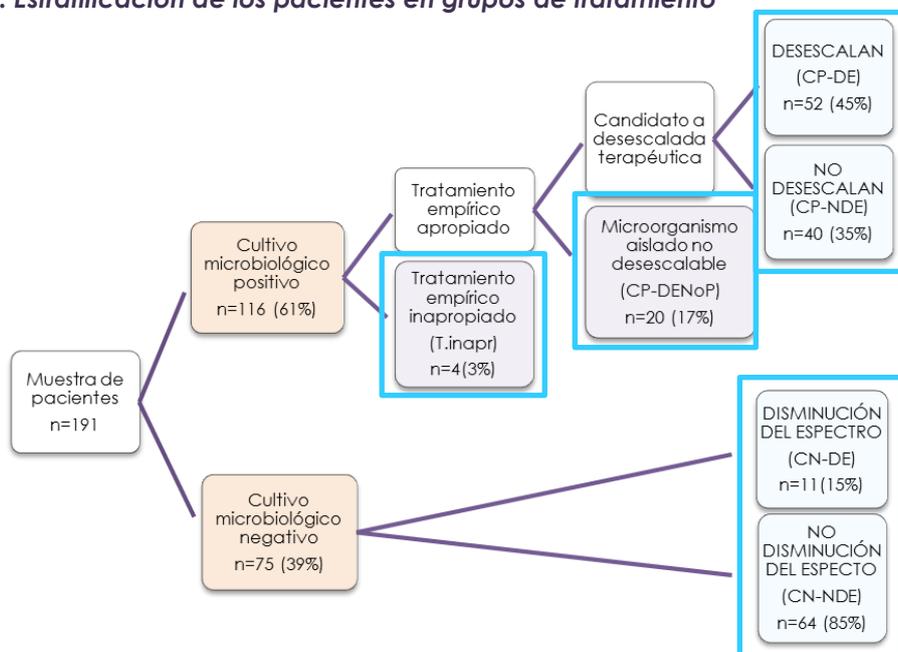
Un total de 41 pacientes (26,1%) requirieron posteriormente la administración de antibióticos para el tratamiento de una infección por flora emergente. La necesidad de cobertura antibiótica para el tratamiento de estas infecciones fue similar en los pacientes DE y NDE (15 pacientes (23,8%) vs. 33 pacientes (27,3%;  $p=0,612$ ). Sin embargo se observó una tendencia a una mayor duración de estos tratamientos en los pacientes NDE (18,70 días (IC95%:11,26-26,16) vs. 9,08 días (IC95%: 4,35-13,82);  $p=0,094$ ).

La duración del tratamiento global durante la estancia hospitalaria, considerando también los tratamientos por flora emergente, fue superior en la rama de desescalada (20,4 días (IC95%: 17,95-22,85) en la rama DE vs. 17,6 días (IC95%: 14,74-20,51) en la rama NDE ( $p=0,001$ ).

## 2. DESESCALADA TERAPÉUTICA PACIENTES QUE INGRESAN EN URGENCIAS CON INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO Y QUE SON TRATADOS DE INICIO CON IMIPENEM.

### 2.1. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES ESTRATIFICADOS EN GRUPOS DE TRATAMIENTO EN BASE A CRITERIOS MICROBIOLÓGICOS Y DE TOMA DE DECISIONES SOBRE LA ESTRATEGIA DE DESESCALADA TERAPÉUTICA

Figura 29. Estratificación de los pacientes en grupos de tratamiento



Tal como se ha mostrado, se estratificaron los pacientes en 6 grupos de tratamiento (GRUPO\_Trat) en función de la información microbiológica y la toma de decisiones sobre la desescalada terapéutica (figura 25). Las características de los pacientes incluidos en los distintos grupos se muestran en las tablas 26-31. En estas tablas se muestra el valor de p para aquellas variables con diferencias significativas entre los GRUPO\_Trat. En el resto de variables analizadas se obtuvo un valor de  $p > 0,05$ .

**Tabla 26. Características basales en la muestra de pacientes incluidos (total) y en base al grupo de tratamiento (GRUPO\_Trat). Variables cualitativas.**

	Total (n=191; 100%)	CN-DE (n=11; 5,8%)	CN-NDE (n=64; 33,5%)	CP-DE (n=52; 27,2%)	CP-NDE (n=40; 20,9%)	DE.NoP (n=20; 10,5%)	T.Inpr (n=4; 2,1%)	p
Sexo (Mujer, %)	37,7% (72)	36,4% (4)	41,5% (27)	38,0% (19)	38,1% (16)	31,6% (6)	0% (0)	ns <sup>a</sup>
Signos vitales urgencias (%)								
Fiebre (>38°C) o hipotermia (<35,5°C)	17,2%(29)	20%(2)	15,4%(8)	24,4%(11)	12,5%(5)	16,7%(3)	0,0%(0)	
Hipotensión sistólica (<100 mmHg)	40,2%(76)	27,3%(3)	35,4%(23)	51,0%(25)	41,5%(17)	31,6%(6)	50%(2)	
Taquicardia (>110 ppm) o Bradicardia (<70 ppm)	30,9%(59)	45,5%(5)	30,8%(20)	30,0%(15)	23,8%(10)	42,1%(8)	25%(1)	
Indice de Charlson > 4 puntos	64,3%(117)	54,5% (6)	63,3%(38)	65,4%(34)	64,9%(24)	63,2%(12)	100,0%(3)	ns <sup>a</sup>
Ninguna (%)	37,6%(65)	27,3%(3)	35,7%(20)	29,2%(14)	56,8%(21)	27,8%(5)	66,7%(2)	
Cardiovascular (%)	24,1%(42)	36,4%(4)	21,1%(12)	22,9%(11)	29,7%(11)	11,1%(2)	66,7%(2)	
Respiratoria crónica (%)	15,0%(26)	0,0%(0)	12,5%(7)	14,6%(7)	18,9%(7)	27,8%(5)	0,0%(0)	
Hepática crónica (%)	26,4%(46)	18,2%(2)	25,0%(14)	27,1%(13)	23,7%(9)	38,9%(7)	33,3%(1)	
Insuficiencia renal crónica	4,0%(7)	9,1%(1)	3,6%(2)	4,2%(2)	2,6%(1)	5,6%(1)	0,0%(0)	
Hemodiálisis	21,6%(38)	18,2%(2)	19,6%(11)	16,3%(8)	30,8%(12)	22,2%(4)	33,3%(1)	
Diabetes mellitus (%)	15,1%(23)	11,1%(1)	20,0%(9)	6,8%(3)	23,5%(8)	5,9%(1)	33,3%(1)	
Alcoholismo (%)	7,3%(14)	18,2%(2)	7,7%(5)	6,0%(3)	7,1%(3)	5,3%(1)	0,0%(0)	
Neoplasia activa	7,3%(14)	0,0%(0)	9,2%(6)	6,0%(3)	9,5%(4)	5,3%(1)	0,0%(0)	
Malignidad hematológica (%)	5,1%(9)	9,1%(1)	5,3%(3)	6,1%(3)	2,7%(1)	5,6%(1)	0,0%(0)	
SIDA (%)	8,7%(12)	30,0%(3)	10,0%(4)	7,7%(3)	3,1%(1)	6,3%(1)	0,0%(0)	

**CULTIVO NEGATIVO:** desescalada (CN-DE); no desescalada (CN-NDE). **CULTIVO POSITIVO:** desescalada (CP-DE); no desescalada (CP-NDE); desescalada no posible (DE.NoP); tratamiento empírico inapropiado (T.Inpr.). ns: estadísticamente no significativo (p>0,05). <sup>a</sup>Regresión logística binaria

**Tabla 27. Características basales en la muestra de pacientes incluidos (total) y en base al grupo de tratamiento (GRUPO\_Trat). Variables cuantitativas (Media (SD))**

	Total (n=191) Media (IC95%)	CN-DE (n=11; 5,8%)	CN-NDE (n=64; 33,5%)	CP-DE (n=52; 27,2%)	CP-NDE (n=40; 20,9%)	DE.NoP (n=20; 10,5%)	T.Inpr (n=4; 2,1%)	p
SAPS II	38,53(36,70-40,36)	33,73(11,24)	36,94(11,43)	38,49(13,55)	40,37(13,17)	41,58(13,26)	44,50(17,99)	ns <sup>a</sup>
Edad (años)	65,04 (2,69-67,39)	55,73(12,25)	66,20(16,43)	64,60(16,25)	65,54(16,94)	65,00(14,94)	72,50(7,59)	ns <sup>a</sup>
Aclaramiento de creatinina (mL/min)	60,1 (53,04-67,16)	77,16(48,94)	63,07(51,27)	61,09(43,66)	51,94(41,77)	53,97(59,10)	58,96(31,58)	ns <sup>a</sup>
Índice de Charlson	5,4 (5,01-5,86)	5,0(3,66)	5,6 (3,07)	5,3 (2,70)	5,4 (2,71)	5,4 (3,00)	7,33 (2,1)	ns <sup>a</sup>
PCR (mg/dL)	18,76(15,03-22,49)	15,67(11,76)	18,88(14,91)	15,14(9,89)	24,91(19,88)	12,65(9,17)		ns <sup>a</sup>
Ácido láctico (mmol/L)	3,67(2,65-4,68)	2,10(1,15)	4,73(5,47)	2,91(2,25)	3,65(3,58)	4,16(5,96)		ns <sup>a</sup>
Leucocitos (x10 <sup>3</sup> cel/mL)	14,41 (13,06-15,76)	11,68(8,81)	14,14(9,90)	16,23(9,70)	14,29(8,71)	13,19(8,57)	9,71(8,05)	ns <sup>a</sup>
% Neutrófilos	78,52(75,68-81,37)	71,20(20,17)	73,93(24,49)	85,30(11,17)	80,37(16,42)	77,343(16,36)	68,95(39,40)	ns <sup>a</sup>
Linfocitos (x10 <sup>3</sup> cel/mL)	1,20 (1,00-1,39)	1,15(0,92)	1,29(0,80)	0,92(0,50)	1,11(0,80)	1,93(3,53)	0,73(0,42)	ns <sup>a</sup>
Eosinófilos (x10 <sup>3</sup> cel/mL)	0,19 (0,02-0,37)	1,59(4,65)	0,10(0,15)	0,05(0,09)	0,15(0,23)	0,22(0,50)		ns <sup>a</sup>
Hemoglobina (g/dL)	11,68(11,14-12,23)	12,15(2,60)	11,88(4,91)	11,94(4,15)	11,21(2,27)	11,01(1,92)	12,58(1,52)	ns <sup>a</sup>
Tiempo de protrombina (%)	76,62(72,49-80,75)	81,87(17,97)	77,58(24,07)	75,77(24,42)	79,10(29,79)	63,34(22,80)	89,18(14,74)	ns <sup>a</sup>
Plaquetas (x10 <sup>3</sup> cel/mL)	222,9(201,8-244,1)	192,3(137,6)	234,1(150,5)	218,3(124,2)	241,2(173,9)	190,2(126,3)	157,8(74,5)	ns <sup>a</sup>

**CULTIVO NEGATIVO:** desescalada (CN-DE); no desescalada (CN-NDE). **CULTIVO POSITIVO:** desescalada (CP-DE); no desescalada (CP-NDE); desescalada no posible (DE.NoP);

tratamiento empírico inapropiado (T.Inpr.). ns: estadísticamente no significativo (p>0,05). <sup>a</sup>Regresión lineal

**Tabla 28. Características de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem en la muestra de pacientes incluidos (total) y en base al grupo de tratamiento (GRUPO\_Trat)**

	Total (n=191; 100%)	CN-DE (n=11; 5,8%)	CN-NDE (n=64; 33,5%)	CP-DE (n=52; 27,2%)	CP-NDE (n=40; 20,9%)	DE.NoP (n=20; 10,5%)	T.Inpr (n=4; 2,1%)	p
IACS	53,9%(103)	36,4%(4)	57,8%(37)	34,6%(18)	62,5%(25)	80,0%(16)	75,0%(3)	<b>0,003<sup>a</sup></b>
Ingreso hospitalario >48h ( 3 m prev)	30,9%	9,1%	34,4%	21,2%	42,5%	25,0%	75,0%	
Procedencia de centros socio-sanitario	16,8%	18,2%	12,5%	9,6%	20,0%	45,0%	0,0%	
Hospital de día (Quimioterapia/HD)	6,3%	9,1%	10,9%	3,8%	0,0%	10,0%	0,0%	
Utilización previa de antibióticos( 3 m))	29,5%(56)	9,1%(1)	21,5%(14)	24,5%(12)	35,7%(15)	57,9%(11)	75%(3)	
Presencia de SRIS								ns <sup>a</sup>
Shock séptico	20,4%	18,2%	17,2%	34,6%	10,0%	15,0%	25,0%	
Sepsis grave	11,5%	9,1%	9,4%	11,5%	15,0%	15,0%	0,0%	
Sepsis	14,1%	18,2%	9,4%	21,2%	10,0%	20,0%	0,0%	
Foco infeccioso								<b>0,015<sup>a</sup></b>
Urinario	37%(70)	27,3%(3)	27,0%(17)	52,0%(26)	31,0%(13)	52,6%(10)	25%(1)	
Respiratorio	19%(36)	36,4%(4)	15,9%(10)	18,0%(9)	16,7%(7)	15,8%(3)	75%(3)	
Digestivo	20,1%(38)	9,1%(1)	31,7%(20)	12,0%(6)	23,8%(10)	5,3%(1)	0,0%(0)	

**CULTIVO NEGATIVO:** desescalada (CN-DE); no desescalada (CN-NDE). **CULTIVO POSITIVO:** desescalada (CP-DE); no desescalada (CP-NDE); desescalada no posible (DE.NoP);

tratamiento empírico inapropiado (T.Inpr.). ns: estadísticamente no significativo (p>0,05). <sup>a</sup>Regresión logística binaria

**Tabla 29. Características del tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem, en la muestra de pacientes incluidos (total) y en base al grupo de tratamiento (GRUPO\_Trat)**

	Total (n=191; 100%)	CN-DE (n=11; 5,8%)	CN-NDE (n=64; 33,5%)	CP-DE (n=52; 27,2%)	CP-NDE (n=40; 20,9%)	DE.NoP (n=20; 10,5%)	T.Inpr (n=4; 2,1%)	p
Desescalada terapéutica (%; n)	65,8%(125)	0,0% (0)	100%(65)	0,0% (0)	100%	100%	0,0% (0)	
Antibiótico de desescalada								
➤ Amoxicilina/clavulánico	34,2%(66)	36,4%(4)		35,3%(18)			0,0% (0)	
➤ Fluorquinolonas	33,8%(22)	9,1%(1)		23,5%(12)			0,0% (0)	
➤ Cefalosporinas 3ª,4ªG	20,0%(13)	9,1%(1)		23,5%(12)			0,0% (0)	
➤ Vancomicina/linezolid	20,0%(13)	0,0%(0)		3,9%(2)			0,0% (0)	
➤ Otros	3,1%(29)	9,1%(1)		5,9%(3)			66,7%(2)	
➤ Combinación	9,2%(6)	36,4%(4)		7,8%(4)			33,3%(1)	
Días de tratamiento antibiótico Inf_IMIP <sup>1</sup> (Media, IC95%)	14,76 (13,55-15,98)	15,67 (11,02-20,31)	11,89 (10,15-13,63)	18,55 (15,64-21,45)	14,83 (12,79-16,87)	16,24 (8,49-23,98)	18,00 (8,17-44,17)	ns <sup>a</sup>
Días de tratamiento de antibiótico durante la estancia hospitalaria (Inf_IMIP <sup>1</sup> + Inf_FE <sup>2</sup> )(Media, IC95%)		18,18 (12,99-23,38)	14,56 (11,80-17,32)	21,02 (18,01-23,95)	19,97 (14,88-25,07)	23,32 (10,50-36,13)	15,75 (0,30-31,2)	<b>0,044<sup>a</sup></b>

**CULTIVO NEGATIVO:** desescalada (CN-DE); no desescalada (CN-NDE). **CULTIVO POSITIVO:** desescalada (CP-DE); no desescalada (CP-NDE); desescalada no posible (DE.NoP); tratamiento empírico inapropiado (T.Inpr.). ns: estadísticamente no significativo (p>0,05). <sup>a</sup>Regresión lineal

<sup>1</sup>Inf\_IMIP infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem. <sup>2</sup>Inf\_FE infección por flora emergente. La duración del tratamiento antibiótico por FE se estima en relación al total de la muestra.

**Tabla 30. Resultados del tratamiento antibiótico en la muestra de pacientes incluidos (total) y en base al grupo de tratamiento (GRUPO\_Trat)**

	Total (n=191; 100%)	CN-DE (n=11; 5,8%)	CN-NDE (n=64; 33,5%)	CP-DE (n=52; 27,2%)	CP-NDE (n=40; 20,9%)	DE.NoP (n=20; 10,5%)	T.Inpr (n=4; 2,1%)	p
Selección de flora emergente (n; %)	26,1% (48)	30% (3)	28,6% (18)	24,0% (12)	23,1% (9)	33,3% (6)	0,0% (0)	ns <sup>a</sup>
Días de estancia hospitalaria (Media; IC95%)	20,69 (17,88-23,50)	16,82 (11,64-22,00)	16,80 (14,07-19,64)	20,96 (17,60-24,32)	21,90 (16,34-27,41)	33,45 (11,81-55,09)	14,00 (-4,05-32,05)	<b>0,011<sup>b</sup></b>
Reingresos en los tres meses posteriores (n, %) <sup>1</sup>	38,2% (55)	28,6% (2)	28,3% (13)	25% (10)	51,6% (16)	70,6% (12)	66,7% (2)	<b>0,050<sup>a</sup></b>
Mortalidad durante la estancia hospitalaria (n, %)	15,2% (29)	18,2% (2)	18,5% (12)	13,5% (7)	12,5% (5)	10,5% (2)	25% (1)	ns <sup>a</sup>
Mortalidad a los 30 días (n, %)	12% (23)	18,2%(2)	15,6%(10)	5,8%(3)	10,0%(4)	15,0%(3)	25,0% (1)	ns <sup>a</sup>
De causa infecciosa	59,1% (13)	100,0%(2)	50,0%(5)	100,0%(3)	50,0%(2)	0,0%(0)	100,0% (1)	

**CULTIVO NEGATIVO:** desescalada (CN-DE); no desescalada (CN-NDE). **CULTIVO POSITIVO:** desescalada (CP-DE); no desescalada (CP-NDE); desescalada no posible (DE.NoP); tratamiento empírico inapropiado (T.Inpr.). ns: estadísticamente no significativo (p>0,05). <sup>a</sup>Regresión logística binaria <sup>b</sup> Regresión lineal

<sup>1</sup>Excluidos los pacientes que murieron

**Tabla 31. Tratamiento empírico administrado (imipenem (IMIP)±tratamiento combinado) en la muestra de pacientes incluidos (total) y en base al grupo de tratamiento (GRUPO\_Trat)**

	Total (n=191; 100%)	CN-DE (n=11; 5,8%)	CN-NDE (n=64; 33,5%)	CP-DE (n=52; 27,2%)	CP-NDE (n=40; 20,9%)	DE.NoP (n=20; 10,5%)	T.Inpr (n=4; 2,1%)
Dosis diaria de IMIP (%tot/%exclIR) <sup>1</sup>							
• < 3g/día	71,1/61,4	90,9/83,3	72,3/61,9	61,2/50,0	69,0/60,0	84,2/75,0	75,0/50,0
• 3 g/día	23,7/29,8	9,1/16,7	23,1/23,8	32,7/42,9	23,8/40,0	10,5/0,0	25,0/50,0
• > 3g/día	5,3/8,8	0,0/0,0	4,6/14,3	6,1/7,1	7,1/0,0	5,3/25,0	0,0/0,0
Intervalo posológico de IMIP (%tot/%exclIR) <sup>1</sup>							
• ≤12h	26,8/1,8	27,3/0,0	29,2/0,0	20,4/0,0	31,0/10,0	31,6/0,0	0,0/0,0
• 8h	33,7/40,4	27,3/33,3	35,4/38,1	36,7/42,9	33,3/40,0	26,3/50,0	25,0/50,0
• 6h	39,5/57,9	45,5/66,7	35,4/61,9	42,9/57,1	35,7/50,0	42,1/50,0	75,0/50,0
Tratamiento empírico administrado (%)							
• Monoterapia (IMIP)	77,4%(147)	100%(11)	87,5%(56)	70,0%(35)	71,4%(30)	68,4%(13)	50,0%(2)
• IMIP+ aminoglucósido	6,3%(12)	0,0%(0)	1,6%(1)	10,0%(5)	11,9%(5)	5,3%(1)	0,0%(0)
• IMIP+ glucopéptido	8,4%(16)	0,0%(0)	3,1%(2)	12,0%(6)	7,1%(3)	15,8%(3)	50,0%(2)
• Otros	7,9%(15)	0,0%(0)	7,8%(5)	8,0%(4)	9,5%(4)	10,5%(2)	0,0%(0)

**CULTIVO NEGATIVO:** desescalada (CN-DE); no desescalada (CN-NDE). **CULTIVO POSITIVO:** desescalada (CP-DE); no desescalada (CP-NDE); desescalada no posible (DE.NoP); tratamiento empírico inapropiado (T.Inpr.).

<sup>1</sup> En la tabla, se muestra el análisis teniendo en cuenta todos los pacientes incluidos (tot) y excluyendo los pacientes con insuficiencia renal con CLcr < 50 mL/min (exclIR), considerados no representativos para evaluar la dosis y pauta posológica (ajuste de dosis según ficha técnica).

## 2.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA DECISIÓN DE NO DESESCALAR EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN PACIENTES QUE INGRESAN EN URGENCIAS CON INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO Y SON TRATADOS DE INICIO CON IMIPENEM.

### 2.2.1. Se analizaron los factores que pueden condicionar el no llevar a cabo la desescalada terapéutica en la muestra de pacientes.

Se excluyeron los pacientes pertenecientes al grupo CP-DENoP (pacientes con cultivo positivo con aislamiento de un microorganismo con tratamiento no susceptible a desescalada terapéutica), por considerarse que estos pacientes no deben ser sometidos a esta estrategia y los pertenecientes al grupo T.inap (pacientes con tratamiento empírico inapropiado), por considerarse necesaria la sustitución del tratamiento empírico con imipenem por otro tratamiento acorde con el resultado del antibiograma.

En las tabla 32 y 33 se muestran las características basales de estos pacientes y las variables con valor de  $p \leq 0,15$ . No se observaron diferencias en el resto de parámetros.

**Tabla 32. Análisis univariante. Características basales de los pacientes en la rama de desescalada (rama de desescalada (CN-DE+CP-DE) frente a la rama de no desescalada (CN-NDE+ CP-NDE)**

	DE; (%) (n=63)	NO DE; (%) (n=104)	p
Sexo (hombres)	61,9%	60,6%	0,865
Edad >65 años	63,43 (59,26-67,70)	65,90(62,66-69,15)	0,329
Índice de Charlson <sup>1</sup> >4 puntos	63,5	63,9	0,956
SAPS II ingreso	38,44 (34,93-41,94)	37,84 (35,51-40,16)	0,903

**CULTIVO NEGATIVO:** desescalada (CN-DE); no desescalada (CN-NDE). **CULTIVO POSITIVO:** desescalada (CP-DE); no desescalada (CP-NDE). <sup>1</sup>Índice de Comorbilidades de Charlson (185).

**Tabla 33. Análisis univariante. Variables relacionadas con la decisión de no desescalar el tratamiento antibiótico en el total de pacientes estudiados (rama de desescalada (CN-DE+ CP-DE) frente a la rama de no desescalada (CN-NDE + CP-NDE)**

	DE; (%) (n=63)	NO DE; (%) (n=104)	p
SAPS II <sup>1</sup> 5º día de ingreso; media (IC95%)	24,43(20,84-28,02)	29,48(26,24-32,71)	0,054
PCR <sup>2</sup> 5º día del ingreso; media (IC95%)	11,28(7,50-15,45)	20,44(13,00-27,87)	0,068
Adquisición de la infección (%)	34,9	59,6	0,002
Comunitaria estricta	65,1	40,4	
Procedencia de centro sociosanitario	11,1	15,4	
Quimioterapia o HD <sup>3</sup> en hospital de día	4,8	6,7	
Ingresos en los tres meses previos	19,0	37,5	
Existencia de cultivo microbiológico (%)	82,5	38,5	<0,001
Shock séptico o sepsis grave (%)	54,0	30,8	0,003
Fiebre neutropénica (%)	0	14,4	0,002
Foco infeccioso (%)			
Respiratorio	19,0%(12)	16,3%(17)	
Urinario	46,0%(29)	21,2%(22)	0,011
Piel y tejidos blandos	12,7%(8)	13,5%(14)	
Intraabdominal	9,5% (6)	29,8%(31)	0,029
Otros	9,5%(6)	19,2%(20)	
% eosinófilos ingreso	0,70 (0,27-1,13)	1,53 (0,74-2,33)	0,029

**CULTIVO NEGATIVO:** desescalada (CN-DE); no desescalada (CN-NDE). **CULTIVO POSITIVO:** desescalada (CP-DE); no desescalada (CP-NDE) <sup>1</sup> Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183). <sup>2</sup>PCR: Proteína C Reactiva. <sup>3</sup>HD: hemodiálisis

### Análisis multivariante

Se ha realizado un análisis multivariante a partir de las variables que han presentado asociación estadística con la no aplicación de la desescalada terapéutica. Las variables introducidas fueron aquellas con  $p \leq 0,15$  presentadas en la tabla 33. Las variables cuantitativas se han introducido tras comprobarse que la OR seguía una tendencia lineal a lo largo de la variable. Los resultados de la regresión logística de factores independientemente relacionados con la decisión de no llevar a cabo la desescalada terapéutica se presentan en la tabla 34.

**Tabla 34. Resultados de regresión logística. Factores que condicionan la decisión de no desescalar el tratamiento antibiótico de amplio espectro con imipenem en el total de la cohorte de estudio.**

	B	E.T.	Sig.	Odds ratio	I.C. 95% para OR
<b>IACS<sup>1</sup></b>	-0,987	0,377	0,009	0,373	0,178- 0,779
Referencia: infección comunitaria estricta					
<b>Cultivo negativo</b>	-2,175	0,413	<0,001	0,114	0,051-0,255
Referencia: Identificación del microorganismo causal					
<b>Infecciones de foco intraabdominal o de piel y tejidos blandos.</b>	-1,045	0,401	0,009	0,352	0,160-0,771
Referencia: otros orígenes infecciosos					

<sup>1</sup>IACS: Infección Asociada a los Cuidados Sanitarios

Se realizó una regresión logística, por el método Introducir, para determinar las variables que influyeron en la decisión de no desescalar el tratamiento antibiótico. El resultado general del modelo fue  $R^2=0,345$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 34,5% la variable resultado. Se especifica en cada caso la categoría de referencia para cada una de las variables, con probabilidades de entrada y salida 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p=0,843$  por lo que el ajuste es bueno.

- Las variables explicativas del modelo fueron la adquisición de la infección asociada a los cuidados sanitarios, la ausencia de identificación del microorganismo causal y presentar una infección de origen intraabdominal o de piel y tejidos blandos.
- Presentaron menor probabilidad de desescalar el tratamiento con imipenem los pacientes que presentaron una infección asociada a los cuidados sanitarios. La OR de esta variable fue de 0,377, es decir, en los pacientes con infecciones asociadas a los cuidados sanitarios, la decisión de no desescalar es 37% mayor que aquellos que presentaron

infecciones estrictamente comunitarias.

- Presentaron menor probabilidad de desescalar el tratamiento con imipenem los pacientes en los que el resultado del cultivo microbiológico fue negativo. La OR de esta variable fue de 0,114, es decir, en los pacientes en los que no se identificó el microorganismo causal de la infección, la decisión de no desescalar fue 11% mayor que en los que sí se identificó al microorganismo.
- Presentaron menor probabilidad de desescalar el tratamiento con imipenem aquellos pacientes que presentaron infecciones de foco intraabdominal o de piel y tejidos blandos. La OR de esta variable fue de 0,352, es decir, en aquellos pacientes con este tipo de infecciones, la probabilidad de desescalar es 35% menor que cuando el foco infeccioso es distinto a los mencionados anteriormente.

**2.2.2. Se analizaron los factores que pueden condicionar el no llevar a cabo la desescalada terapéutica en pacientes con un resultado positivo del estudio microbiológico, con el aislamiento de un microorganismo cuyo tratamiento es susceptible de ser desescalado.**

Se realizó un subanálisis en el grupo de pacientes que habían recibido un tratamiento empírico apropiado y en los que se aisló un microorganismo con alternativas terapéuticas de menor espectro. En este subgrupo de pacientes se compararon aquellos que desescalaron (CP-DE) frente a los que no desescalaron (CP-NDE).

En la tabla 35 se muestran las características basales de estos pacientes y las variables con valor de  $p \leq 0,15$ . No se observaron diferencias en el resto de parámetros analizados.

**Tabla 35. Variables relacionadas con la decisión de no desescalar el tratamiento antibiótico en pacientes con cultivo microbiológico positivo y el aislamiento de un microorganismo cuyo tratamiento es susceptible a desescalada terapéutica**

	DE; (%) (n=40)	NDE; (%) (n=52)	p
Sexo (hombres) (%)	61,5	62,5	0,925
Edad (media, IC95%)	65,06(60,55-69,56)	65,59 (60,11-71,07)	0,863
Índice de Charlson <sup>1</sup> >4 puntos (%)	65,4	64,9	0,960
SAPS II <sup>2</sup> ingreso (media; IC95%)	39,45(35,47-43,44)	39,08(35,05-43,10)	0,932
SAPS II cultivo <sup>3</sup> ; (Media; IC95%)	30,46(26,97-33,95)	34,97(31,10-38,84)	0,133
IACS <sup>4</sup> (%)	34,6	62,5	0,008
Comunitaria estricta (Referencia)	65,4	37,5	
Procedencia de centro sociosanitario	9,6	20,0	OR=0,28
Quimioterapia o HD en hospital de día	3,8	0,0	
Ingresos en los tres meses previos	21,2	42,5	OR=0,29
Diabetes mellitus(%)	15,7	35,1	0,035
Comorbilidad Cardiovascular(%)	32,0	54,3	0,040
Fiebre neutropénica (%)	0,0	10,0	0,02
Shock séptico o sepsis grave (%)	55,8	32,5	0,026
Hemocultivo positivo (%)	67,3	35,0	0,002
Foco infeccioso (%)			0,029
Urinario (Referencia)	50,0	27,5	
Respiratorio	15,4	12,5	
Piel y tejidos blandos	13,5	27,5	0,269
Intraabdominal	13,5	27,5	
Otros	7,7	5,0	
Microorganismo aislado (%)			0,003
Enterobacterias(Referencia)	71,2	40,0	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,8	12,5	OR=0,259
Cocos gram positivos	5,8	17,5	OR=0,185
Otros microorganismos	7,7	15,0	
Polimicrobiana	9,6	15,0	OR=0,288
Microorganismo MR_Inf_IMIP <sup>4</sup>	3,8	20,8	0,018
% eosinófilos ingreso			0,018

DE: desescalada. NDE: no desescalada. <sup>1</sup> Índice de Comorbilidades de Charlson (185). <sup>2</sup> Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183). <sup>3</sup>SAPS II cultivo: SAPS II el día del resultado del cultivo <sup>4</sup>IACS: Infección Asociada a Cuidados Sanitarios. <sup>5</sup>MR\_Inf\_IMIP: Aislamiento de un microorganismo multirresistente en la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem.

## Análisis multivariante

Se ha realizado un análisis multivariante a partir de las variables que han presentado asociación estadística con la decisión de no llevar a cabo la desescalada terapéutica en pacientes con cultivo microbiológico positivo y aislamiento de un microorganismo con tratamiento susceptible de desescalar. Las variables introducidas fueron aquellas con  $p \leq 0,15$  presentadas en la tabla 35. Las variables cuantitativas se introdujeron tras comprobarse que la OR seguía una tendencia lineal a lo largo de la variable.

Los resultados de la regresión logística de factores independientemente relacionados con la aplicación de la desescalada terapéutica en este grupo de pacientes se presentan en la tabla 36.

**Tabla 36. Resultados de regresión logística, Factores que condicionan la decisión de no llevar a cabo la desescalada terapéutica en pacientes con cultivo microbiológico positivo y aislamiento de un microorganismo cuyo tratamiento es susceptible de ser sometido a esta estrategia.**

	B	E.T.	Sig.	OR	I.C. 95% para OR
<b>Aislamiento de microorganismos multirresistentes (MRs)</b>	-1,849	0,870	0,033	0,157	0,029-0,865
Referencia: microorganismos no MRs					
<b>Aislamiento de microorganismos no pertenecientes a la familia de las enterobacteriáceas</b>	-1,155	0,493	0,019	0,315	0,120-0,828
Referencia: enterobacterias					
<b>Ausencia de hemocultivo positivo</b>	-0,906	0,488	0,063	0,404	0,155-1,051
Referencia: identificación mediante hemocultivo					

Se realizó una regresión logística, por el método Introdudir, para determinar las variables que influyeron en la decisión de no desescalar en los pacientes en los que se conoció el microorganismo causal de la infección y éste era sensible a otras alternativas terapéuticas de menor espectro. El resultado general del modelo fue  $R^2=0,259$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican

en un 26% la variable resultado. Se especifica en cada caso la categoría de referencia para cada una de las variables, con probabilidades de entrada y salida 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p=0,824$  por lo que el ajuste es bueno.

- Las variables explicativas del modelo fueron que el microorganismo aislado no perteneciese a la familia de las enterobacteriáceas, que el microorganismo aislado fuese multirresistente aunque con alternativas terapéuticas de espectro más reducido a imipenem y que la identificación no se realizase mediante hemocultivo.
- Presentaron mayor probabilidad de no desescalar los tratamientos antibióticos los pacientes en los que el microorganismo aislado fue multirresistente aunque con alternativas terapéuticas de menor espectro. La OR de esta variable fue de 0,157, es decir, ante la presencia de estos microorganismos, la probabilidad de no desescalar fue 16% mayor que ante microorganismos con mayor patrón de sensibilidad.
- Presentaron mayor probabilidad de no desescalar los tratamientos antibióticos aquellos pacientes en los que el microorganismo causal de la infección no fue una enterobacteria. La OR de esta variable fue de 0,315, es decir, en aquellos pacientes en los que se aisló un microorganismo no perteneciente a la familia de las enterobacteriáceas, tuvieron 32% más probabilidad de no desescalar el tratamiento antibiótico que cuando el microorganismo aislado fue una enterobacteria.
- La ausencia del aislamiento del microorganismo en un hemocultivo presentó un OR de disminución de aplicación de la desescalada de 0,404 con un valor de  $p=0,063$ . Es decir, que la no identificación del microorganismo mediante hemocultivo puede estar asociado con una menor probabilidad de llevar a cabo la desescalada terapéutica, si bien esta asociación no fue significativa al 5%.

**2.2.3. Se analizaron los factores que pueden condicionar el no llevar a cabo la desescalada terapéutica en pacientes en los que el cultivo microbiológico fue negativo.**

En la tabla 37 se muestran las características basales de estos pacientes y las variables con significación estadística  $\leq 0,15$ . No se observaron diferencias en las características basales de los pacientes de ambas ramas de tratamiento ni en el resto de parámetros analizados.

**Tabla 37 Variables relacionadas con la desescalada terapéutica en pacientes con resultado negativo del estudio microbiológico (CN-DE frente a CN-NDE)**

	DE	NDE	p
Ingresos en los 3 meses previos; %(n)	9,1%(1)	43,1%(28)	0,032
Edad (años); Media (IC)	55.7 (42.79-68.66)	66.2 (62.13-70.27)	0,060

Cuando el resultado del cultivo microbiológico fue negativo, no haber presentado ingresos previos presentó un OR de incremento en la aplicación de la desescalada de 7,6 con un IC95% de (0,914-62,63) y un valor de  $p=0,061$ . Es decir, no tener ingresos previos puede estar asociado con una mayor probabilidad de llevar a cabo la desescalada terapéutica en ausencia de cultivo microbiológico, si bien esta asociación no fue significativa al 5%.

No se encontró significación estadística en el resto de variables estudiadas.

## 2.3. IMPACTO CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DE LA DESESCALADA TERAPÉUTICA EN PACIENTES QUE INGRESAN EN URGENCIAS CON INFECCIONES ADQUIRIDAS EN EL ÁMBITO EXTRAHOSPITALARIO QUE SON TRATADOS DE INICIO CON IMIPENEM.

### 2.3.1. Se analizó el impacto clínico y microbiológico de la desescalada terapéutica en la muestra de pacientes.

Las características basales de la muestra de pacientes desescalados (DE) y no desescalados (NDE) en el total de la cohorte de estudio se muestran a continuación.

**Tabla 38. Características basales de los pacientes desescalados (DE) y no desescalados (NDE) en el total de la cohorte de estudio.**

	DE (n=66)	NDE (n=125)	p
Sexo (mujeres)	36,4%	38,4%	0,782
Edad (media, IC95%)	63,8(59,7-67,9)	65,7(62,8-68,6)	0,453
Índice de Charlson <sup>1</sup> (media, IC95%)	5,26(4,56-5,96)	5,53 (4,99-6,07)	0,512
Aclaramiento creatinina <sup>2</sup> <80 mL/min	64,6%	64,1%	0,927
SAPS II <sup>3</sup> ingreso	38,94(35,46-42,42))	38,32(36,17-40,46)	0,882
SAPS II <sup>3</sup> al 5º día del ingreso	29,69(26,1-33,27)	30,96(28,69-33,23)	0,363
Defervescencia en 5 o más días <sup>4</sup>	15,3%	14,4%	0,883
Aislamiento de microorganismo MultiR <sup>5</sup>	6,19	21,6%	0,006
Microorganismos del grupo SPE <sup>6</sup>	3,0%	11,2%	0,053

DE: desescalada. NDE: no desescalada. <sup>1</sup> Índice de Comorbilidades de Charlson (185). <sup>2</sup> Aclaramiento de creatinina, calculado a partir de parámetros analíticos por la fórmula MDRD (186)<sup>3</sup>Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183). <sup>4</sup> Temperatura superior a 38°C o inferior a 35,5°C durante más de 5 días. <sup>5</sup>MultiR: multiresistente. <sup>6</sup> Descrito en metodología

Se analizó la evolución clínica de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem, en base a la historia

clínica y los resultados posteriores de los estudios microbiológicos. En 19 pacientes (9,9%) se consideró que habían presentado un fracaso terapéutico. De estos pacientes, 7 presentaron un resultado microbiológico negativo sin responder favorablemente al tratamiento administrado, con una mortalidad asociada del 78% (3 casos de neumonía grave, 3 casos de shock séptico refractario y 1 caso de pancreatitis grave).

Los 11 pacientes restantes tuvieron un resultado microbiológico positivo, siendo la principal casusa del fracaso terapéutico la existencia de shock séptico refractario (27,3%) y las infecciones de piel y tejidos blandos con mala evolución del muñón siendo necesaria la amputación (45,5%). La mortalidad asociada a fracaso del tratamiento antibiótico en este grupo de pacientes fue del 63,6%.

Se observó una tendencia a un mayor fracaso terapéutico en los pacientes sometidos a desescalada terapéutica (tabla 39)

**Tabla 39. Impacto de la desescalada terapéutica en la evolución clínica de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem, en el total de la cohorte de estudio.**

	DE	NDE	p
Fracaso Inf_IMIP	15,4%(10)	7,6%(9)	0,096

DE: desescalada. NDE: no desescalad. . Inf\_IMIP: infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem

Se analizó la duración del tratamiento antibiótico, resultando ser menor en el grupo de pacientes que continuaron con el tratamiento empírico (tabla 40).

**Tabla 40. Impacto de la desescalada en la duración del tratamiento antibiótico de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem, en el total de la cohorte de estudio.**

	DE (Media, IC95%)	NDE (Media, IC95%)	p
Días de tratamiento Inf_IMIP	18,0(15,88-20,09)	13,1 (11,67-14,51)	<0,001
Días de tratamiento por FE	9,08 (4,35-13,82)	18,70 (11,26-26,16)	0,096
Días de tratamiento EH	20,4(17,95-22,85)	17,6 (14,74-20,51)	0,001

DE: desescalada. NDE: no desescalad. Inf\_IMIP: infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem. FE: flora emergente. EH: estancia hospitalaria

Se analizó la relación entre la estrategia de desescalada terapéutica y la aparición de flora emergente causante de una nueva infección durante el ingreso hospitalario (tabla 41).

**Tabla 41. Impacto microbiológico de la desescalada terapéutica en el total de la cohorte de estudio.**

	DE	NDE	p
Infección por flora emergente	23,8% (15)	27,3% (33)	0,612
Multirresistencia de la flora emergente	40,0% (6)	33,3% (11)	0,654
Resistencia adquirida a imipenem	15,4%(2)	16,7%(5)	0,917

DE: desescalada. NDE: no desescalada

Se analizó la influencia de la desescalada terapéutica en la duración de la estancia hospitalaria, y la tasa de reingresos durante un seguimiento de 3 meses (tabla 42)

**Tabla 42. Impacto de la desescalada terapéutica en la duración de la estancia hospitalaria y la tasa de reingresos, en el total de la cohorte de estudio**

	DE	NDE	p
Duración de la estancia hospitalaria	20,1	21,0	0,318
Media, IC95%)	(17,22-22,87)	(16,97-25,08)	
Reingreso en los 3 meses siguientes al alta; % (n)	17,7%(11)	32,2%(37)	0,039

DE: desescalada. NDE: no desescalada

Se analizó la influencia de la desescalada terapéutica en la mortalidad cruda y a los 30 días (tabla 43)

**Tabla 43. Impacto de la desescalada terapéutica en la mortalidad del total de la cohorte de estudio.**

	DE	NO DE	p
Mortalidad durante en ingreso; %(n)	15,2%(10)	15,2%(19)	0,993
Mortalidad 30 días; %(n)	9,1%(6)	13,6%(17)	0,276

*DE: desescalada. NDE: no desescalada*

Se analizaron los factores relacionados con la mortalidad a los 30 días en pacientes que ingresan en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario que iniciaron tratamiento empírico de amplio espectro con imipenem. Las variables con significación estadística se muestran en las tablas 44 y 45.

### **Análisis multivariante**

Se ha realizado un análisis multivariante a partir de las variables que han presentado asociación estadística con la mortalidad. Las variables cualitativas introducidas fueron aquellas con significación estadística presentadas en las tablas 44. También se incluyó el grupo de tratamiento en el que se estratificaron los pacientes del estudio (GRUPO\_Trat), justificado por la relevancia en el presente trabajo. Las variables cuantitativas introducidas fueron aquellas con significación estadística presentadas en la tabla 45. Se han introducido de forma cuantitativa tras comprobarse que la OR seguía una tendencia lineal a lo largo de la variable.

Los resultados de la regresión logística de factores independientemente relacionados con la mortalidad se presentan en la tabla 46.

**Tabla 44. . Análisis univariante. Variables cualitativas relacionadas con la mortalidad a los 30 días en el total de la cohorte de estudio**

	VIVOS(n=168)	MUERTOS(n=23)	p
Sexo (mujeres)	35,1%	56,5%	0,047
Índice de Charlson <sup>1</sup> >4 puntos	62,0%	84,2%	0,055
SAPS II <sup>2</sup> ingreso > 50 puntos*	17,0%	47,8%	0,002
SAPS II <sup>2</sup> al 5º día de ingreso > 50 puntos*	2,3%	37,5%	<0,001
Tratamiento antibiótico 3 meses previos	32,9%	13,0%	0,052
Aclaramiento de creatinina <sup>3</sup> < 60 mL/min	48,1%	70%	0,065
Foco urinario de la Inf_IMIP <sup>4</sup>	35,7%	17,4%	0,081
Cultivo microbiológico positivo	62,5%	47,8%	0,177
Malignidad hematológica	5,4%	21,7%	0,016
Fiebre neutropénica	8,5%	35,3%	0,005
Ingreso en UCI	24,4%	54,5%	0,003
Tratamiento inmunosupresor	20,1%	47,1%	0,018
Temperatura inferior a 35,5°C o superior a 38°C durante 5 o más días	11,8%	38,9%	0,007
Adquisición de flora emergente	24,7%	36,4%	0,242
Adquisición de flora emergente MultiR <sup>5</sup>	6%	30,4%	0,001

\*Punte de corte discriminatorio (figura 25). <sup>1</sup>Índice de Comorbilidades de Charlson (185)<sup>2</sup>Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183). <sup>3</sup>Aclaramiento de creatinina, calculado a partir de parámetros analíticos por la fórmula MDRD (186). <sup>4</sup> Inf\_IMIP: infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem <sup>5</sup>MultiR: multiresistente

**Figura 30. Valores de sensibilidad y especificidad. Mortalidad y SAPS II en el ingreso en urgencias**

Positivo si es >= q	Sensibilidad	1 - Especificidad	Positivo si es >= q	Sensibilidad	1 - Especificidad	Positivo si es >= q	Sensibilidad	1 - Especificidad
8,00	1,000	1,000	31,50	,931	,623	50,50	,448	,151
11,50	1,000	,994	32,50	,931	,591	51,50	,448	,119
14,50	1,000	,981	33,50	,931	,572	52,50	,414	,107
15,50	1,000	,969	34,50	,897	,560	53,50	,310	,082
17,00	1,000	,962	35,50	,897	,522	54,50	,310	,075
18,50	1,000	,950	36,50	,862	,465	55,50	,310	,063
19,50	1,000	,931	37,50	,828	,434	56,50	,241	,063
20,50	1,000	,912	38,50	,793	,421	57,50	,207	,050
21,50	1,000	,906	39,50	,793	,409	58,50	,207	,038
22,50	,966	,887	40,50	,793	,396	59,50	,207	,019
23,50	,966	,881	41,50	,724	,358	60,50	,207	,013
24,50	,966	,824	42,50	,690	,333	61,50	,172	,013
25,50	,966	,805	43,50	,690	,289	62,50	,103	,013
26,50	,966	,799	44,50	,690	,264	63,50	,069	,013
27,50	,966	,774	45,50	,621	,220	66,50	,034	,013
28,50	,966	,730	46,50	,552	,201	69,50	,000	,013
29,50	,966	,686	48,00	,517	,176	74,00	,000	,006
30,50	,966	,648	49,50	,483	,157	79,00	,000	,000

**Tabla 45. Análisis univariante. Variables cuantitativas relacionadas con la mortalidad a los 30 días en el total de la cohorte de estudio (Media; IC95%)**

	VIVOS (n=168)	MUERTOS (n=23)	P
Edad	64,58 (61,96-67,19)	64,79 (58,46-71,12)	0,929
Índice de Charlson <sup>1</sup>	5,27 (4,83-5,71)	6,84 (5,27-8,41)	0,056
Día del ingreso en urgencias			
<b>SAPS II<sup>2</sup></b>	37,18(35,28-39,08)	48,22(43,34-53,10)	<0,001
<b>CLcr<sup>3</sup> (mL/min)</b>	62,234(54,58)	43,45(26,66-60,22)	0,078
<b>Plaquetas (x103cel/mL)</b>	232,86(210,35-255,38)	150,43(93,16-207,69)	0,004
5° DÍA desde el ingreso en urgencias			
<b>SAPS II<sup>2</sup></b>	28,55(26,48-30,26)	46,44(39,21-53,66)	<0,001
<b>Diferencia de SAPS II_5D<sup>4</sup></b>	8,55(6,97-10,12)	2,813 (-2,49-8,12)	0,024
<b>Eosinófilos (x103cel/mL)</b>	0,211 (0,16-0,26)	0,096(0,02-0,16)	0,037
<b>Ácido láctico (mmol/L)</b>	1,94(1,28-2,60)	5,30 (-3,40-14,00)	0,040
<b>Días de tratamiento antibiótico EH<sup>5</sup></b>	19,16(16,90-21,43)	13,75 (9,96-17,54)	0,054
<b>Días de EH<sup>5</sup></b>	21,61 (18,46-24,77)	13,91 (11.07-16,76)	0,060

<sup>1</sup>Índice de Comorbilidades de Charlson (185)<sup>2</sup>Score de gravedad calculado mediante el algoritmo de Le Gall y col. (183). <sup>3</sup>Aclaramiento de creatinina, calculado a partir de parámetros analíticos por la fórmula MDRD (186). <sup>4</sup>Diferencia de SAPS II\_5D: diferencia de SAPS II entre el ingreso y el 5° día de estancia hospitalaria. <sup>5</sup> EH: Estancia Hospitalaria.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de variables cuantitativas evaluadas.

**Tabla 46. Resultados de regresión logística, mortalidad a los 30 días en el total de la cohorte de estudio**

	B	E.T.	Sig.	Odds ratio	I.C. 95% para OR
<b>SAPS II</b>	0,119	0,035	0,001	1,126	1,053-1,205
<b>Malignidad hematológica</b>	2,111	0,918	0,022	8,258	1,365-49,956
<b>GRUPO_Tratamiento<sup>1</sup></b>			0,048		
<b>CP-DE (referencia)</b>					
<b>CN-DE</b>	5,466	1,830	0,003	236,50	(6,55-8538,71)
<b>CN-NDE</b>	3,800	1,446	0,009	44,699	(2,63-760,76)
<b>CP-NDE</b>	1,976	1,647	0,230	7,216	(0,286-182,12)
<b>CP-DENoP</b>	2,357	1,400	0,092	10,554	(0,697-163,96)
<b>T. inap</b>	4,430	1,971	0,025	83,911	(1,763-3993,07)
<b>Hipotermia (&lt; 35,5°C) o fiebre (&gt; 38°C) durante 5 o más días</b>	2,365	0,819	0,004	10,643	(2,136-53,026)
<b>Flora emergente multirresistente</b>	2,598	1,068	0,015	8,258	(1,365-49,956)

<sup>1</sup>GRUPO\_Trat: grupo de tratamiento en el que se estratificaron los pacientes del estudio: CULTIVO NEGATIVO: desescalada (CN-DE); no desescalada (CN-NDE). CULTIVO POSITIVO: desescalada (CP-DE); no desescalada (CP-NDE); desescalada no posible (DE.NoP); tratamiento empírico inapropiado (T.Inpr.).

Se realizó un análisis de regresión logística, por el método Introdudir, para determinar las variables que influyeron en la mortalidad. El resultado general del modelo fue  $R^2=0,528$ , es decir, las variables introducidas en el modelo explican en un 53% la variable resultado. La categoría de referencia para cada una de las variables es la no presencia de dicha característica, con probabilidades de entrada y salida 0,05 y 0,10 respectivamente. El contraste de Hosmer-Lemeshow presentaba un valor  $p=0,978$  por lo que el ajuste es muy bueno.

- Las variables explicativas del modelo fueron el valor del score de gravedad SAPSII en el ingreso a urgencias; presencia de malignidad hematológica; el grupo de tratamiento (GRUPO\_Trat); periodo distérmico de más de 5 días; y la emergencia de microorganismos multirresistentes durante la estancia hospitalaria.
- Cuanto mayor fue el SAPS II en la llegada a urgencias, mayor fue la probabilidad de fallecer en el ingreso hospitalario. La OR de esta

variable fue de 1,126, es decir, por cada punto mayor de SAPS II la probabilidad de morir en el ingreso se multiplicó por este valor.

- Presentaron mayor probabilidad de fallecer los pacientes con malignidad hematológica. La OR de esta variable fue de 8,3, es decir, en estos pacientes se multiplicó por ocho la probabilidad de morir en dicho ingreso respecto a los que no presentaron esta patología.
- Respecto al grupo de tratamiento (GRUPO\_Trat), los pacientes que presentaron menor probabilidad de morir fueron aquellos con cultivo positivo que desescalaron el tratamiento (CP-DE), por lo que fue considerada variable de referencia. Los pacientes que presentaron mayor probabilidad de morir fueron aquellos que desescalaron en ausencia de cultivo (CN-DE) (OR=236; p=0,003). Los pacientes en los que el tratamiento inicial fue inapropiado también presentaron mayor probabilidad de morir que la categoría de referencia (OR=84; p=0,025). Se observó una tendencia a una mayor mortalidad en aquellos paciente en los que no se les desescaló el tratamiento porque se aisló un microorganismo cuyo tratamiento no era susceptible de ello, en comparación con aquellos a los que sí se desescaló porque el microorganismo presentaba otras alternativas (OR=11; p=0,092).
- Presentaron mayor probabilidad de fallecer aquellos pacientes que presentaron durante 5 o más días hipotermia igual o inferior a 35,5°C o fiebre superior a 38°C. La OR de esta variable fue de 10,6, es decir, en aquellos pacientes que tardaron más de 5 días en finalizar el periodo distérmico, tuvieron 11 veces más probabilidades de morir.
- Presentaron mayor probabilidad de fallecer aquellos pacientes en los que se aislaron microorganismos emergentes multirresistentes durante el ingreso hospitalario. La OR fue de 8,26 es decir ante la presencia de estos microorganismos con posterioridad a la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem, se multiplicó por 8 la probabilidad de morir en dicho ingreso.

### 2.3.2. Se analizó el impacto clínico y microbiológico de la desescalada terapéutica en pacientes con un tratamiento susceptible de ser desescalado

Se realizó un subanálisis en el grupo de pacientes que habían recibido un tratamiento empírico apropiado y en los que se aisló un microorganismo con alternativas terapéuticas de menor espectro. En este subgrupo de pacientes se compararon aquellos que desescalaron (CP-DE) frente a los que no desescalaron (CP-NDE).

En la tabla 47 se muestran las características basales de estos pacientes. No se observaron diferencias en el resto de parámetros basales analizados.

**Tabla 47. Características basales de los en pacientes con cultivo microbiológico positivo y aislamiento de un microorganismo cuyo tratamiento es susceptible a desescalada terapéutica**

	NO DE (n=40)	DE (n=52)	p
Sexo (mujeres)	37,5%(15)	38,5%(20)	0,925
Edad >65 años	65,59(60,11-71,07)	65,06(60,55-69,56)	0,863
Índice de Charlson >4 puntos	64,9%(24)	65,4%(34)	0,960
Aclaramiento creatinina <80 mL/min	71,4%(25)	72,0%(36)	0,954
SAPS II ingreso; (Media; IC95%)	39,08(35,05-43,10)	39,45 (35,47-43,44)	0,932
SAPS II al 5º día del ingreso	33,0(28,75-37,25)	29,3(25,49-33,13)	0,236
Defervescencia en 5 o más días	13,5%(5)	15,2%(7)	0,826
MR_Inf_IMIP	20,0%(8)	3,8%(2)	<b>0,014</b>

DE: desescalada. NDE: no desescalada <sup>1</sup>MR\_Inf\_IMIP: Aislamiento de un microorganismo multiresistente en la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem.

Se analizó la evolución clínica de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem en base a la historia clínica y los resultados posteriores de los estudios microbiológicos, sin observarse diferencias entre la rama DE y NDE (tabla 48)

**Tabla 48. Impacto de la desescalada terapéutica en la evolución clínica de la infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem en pacientes susceptibles a DE**

	NO DE	DE	p
Fracaso de la Inf_IMIP	7,7%(3)	11,8%(6)	0,726

DE: desescalada. NDE: no desescalada. Inf\_IMIP: infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem.

Se analizó la duración del tratamiento antibiótico, resultando ser menor en el grupo de pacientes que continuaron con el tratamiento empírico (tabla 49).

**Tabla 49. Impacto de la desescalada en la duración del tratamiento antibiótico en pacientes con cultivo microbiológico positivo y aislamiento de un microorganismo cuyo tratamiento es susceptible a desescalada terapéutica**

	NO DE (Media, IC95%)	DE (Media, IC95%)	p
Días de tratamiento Inf_IMIP	14,5(12,59-16,46)	18,5(15,92-20,98)	0,023
Días de tratamiento FE	8,9(4,84-13,02)	2,9 (1,26-4,59)	0,004
Días de tratamiento EH	20,0(14,88-25,07)	21,0(18,09-23,95)	0,138

DE: desescalada. NDE: no desescalada. Inf\_IMIP: infección motivo de ingreso en urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem. FE: flora emergente. EH: estancia hospitalaria

Se analizó la relación entre la estrategia de desescalada terapéutica y la aparición de flora emergente causante de una nueva infección durante el ingreso hospitalario (tabla 50).

**Tabla 50. Impacto microbiológico de la desescalada terapéutica en pacientes con cultivo microbiológico positivo y aislamiento de un microorganismo cuyo tratamiento es susceptible a desescalada terapéutica**

	NO DE	DE	p
Infección por flora emergente	22,2%(8)	24,5%(12)	0,808
Multirresistencia de la flora emergente	12,5%(1)	41,7%(5)	0,325
Resistencia adquirida a imipenem	0,0%(0)	22,2%(2)	0,486

DE: desescalada. NDE: no desescalada

Se analizó la influencia de la desescalada terapéutica en la duración de la estancia hospitalaria y en la tasa de reingresos durante un seguimiento de 3 meses (tabla 51).

**Tabla 51. Impacto de la desescalada terapéutica en la duración de la estancia hospitalaria y la tasa de reingresos en pacientes con cultivo microbiológico positivo y aislamiento de un microorganismo cuyo tratamiento es susceptible a desescalada terapéutica.**

	NO DE	DE	p
Duración de la estancia hospitalaria (Media, IC95%)	21,9(16,34-27,46)	21,0(17,60-24,32)	0,978
Reingreso en los 3 meses siguientes al alta %(n)	37,8% (14)	18,4%(9)	0,043

DE: desescalada. NDE: no desescalada

Se analizó la influencia de la desescalada terapéutica en la mortalidad cruda y a los 30 días (tabla 52)

**Tabla 52. Impacto de la desescalada terapéutica en la mortalidad de pacientes con cultivo microbiológico positivo y aislamiento de un microorganismo cuyo tratamiento es susceptible a desescalada terapéutica.**

	NO DE	DE	p
Mortalidad durante en ingreso	12,5%(5)	13,5%(7)	0,892
Mortalidad 30 días	10,0%(4)	5,8%(3)	0,448

# **DISCUSIÓN**

El presente estudio ha tenido por objetivo analizar la desescalada terapéutica en pacientes que ingresaron en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario, en los que se consideró necesaria la instauración de un tratamiento empírico con imipenem.

El análisis se ha realizado desde dos puntos de vista. En primer lugar se ha considerado el total de pacientes incluidos en urgencias, llevando a cabo la desescalada terapéutica en base a criterios microbiológicos y/o clínicos. En segundo lugar se han considerado únicamente aquellos pacientes con infección documentada en los que la desescalada terapéutica se llevó a cabo de manera fundamental en base al resultado del cultivo microbiológico.

Esta diferenciación se ha basado en la bibliografía publicada hasta el momento, mostrando que la interpretación de los resultados tras la implementación de la desescalada terapéutica es distinta y viene condicionada por el conocimiento del agente etiológico.

## **PRIMER OBJETIVO:**

*Analizar la desescalada terapéutica en pacientes que ingresan en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario tratados empíricamente con imipenem, en el total de la cohorte de estudio.*

La desescalada terapéutica (DE) comienza a aplicarse de forma sistemática en todo tipo de pacientes con infecciones graves que inician tratamiento empírico de amplio espectro. Sin embargo, no se dispone de información suficiente en muchas de estas situaciones clínicas. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio con el objetivo de analizar la desescalada terapéutica desde una perspectiva global en una población habitual en los servicios de urgencia hospitalarios: pacientes que ingresan en urgencias procedentes del ámbito extrahospitalario con una infección que requiere, según criterio médico, un tratamiento empírico de amplio espectro con imipenem.

En este estudio prospectivo observacional, la desescalada terapéutica se ha llevado a cabo en el 35% de los pacientes (66 de 191 pacientes). Otros estudios han mostrado tasas de desescalada que varían del 6% al 98% (8,58, 81,143,145,146,147,149,151,152-157,161,162,164,165). Esta amplia variabilidad podría estar relacionada, tal como se muestra a continuación, con la inexistencia de una definición precisa de desescalada terapéutica, quedando también reflejado en la variabilidad de los resultados clínicos y microbiológicos entre los distintos estudios (8,58,81,143,145,146,147,149,151,152-157,161,162,164,165).

En el presente estudio, el 22% de los pacientes iniciaron un tratamiento empírico con imipenem asociado a aminoglucósido/fluorquinolona y/o glucopéptido/linezolid en caso necesario. La desescalada terapéutica se definió como la sustitución de imipenem por otro antibiótico de menor espectro junto con la suspensión de los tratamientos combinados siempre que fuera posible. La suspensión precoz de antibióticos para la cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* o SARM no fue considerado desescalada terapéutica, sino finalización del protocolo empírico cuando un diagnóstico posterior descartó la presencia de infección que justificara la terapia combinada con dichos antibióticos. Esta definición es la utilizada también en el ensayo clínico randomizado más reciente llevado a cabo por Leone y

colaboradores en pacientes sépticos, que consideraron desescalada terapéutica el cambio del tratamiento empírico administrado por otro de menor espectro, y según este criterio fueron randomizados a una u otra rama (145). La suspensión del aminoglucósido/quinolona o macrólido o glucopéptido como tratamiento combinado no se consideró desescalada terapéutica, ya que fueron suspendidos al tercer día de manera sistemática en ambas ramas de tratamiento. También en el ensayo clínico randomizado llevado a cabo por Aoun y colaboradores en pacientes con cáncer que inician un tratamiento empírico con imipenem, utilizan este mismo criterio (144). Del mismo modo, en el estudio prospectivo multicéntrico llevado a cabo por Álvarez-Lerma y colaboradores a partir de tratamientos empíricos con imipenem, consideran desescalada terapéutica la sustitución de este antibiótico por otro/s de menor espectro, eliminando siempre que sea posible la cobertura para *Pseudomonas aeruginosa* o SARM de forma precoz (81). La utilización de este criterio más estricto, sin considerar como desescalada terapéutica la suspensión de antibióticos para la cobertura empírica de *Pseudomonas aeruginosa* o SARM, podría estar relacionado con los resultados menos favorables observados en estos estudios. Ejemplo de ello es el ensayo clínico llevado a cabo por Leone y colaboradores (145). Este ensayo clínico multicéntrico randomizado de no inferioridad llevado a cabo en pacientes sépticos, tuvo como objetivo principal evaluar los días de estancia en UCI desde la inclusión en el ensayo hasta el alta (o fallecimiento), considerándose criterio de no inferioridad un tiempo de  $\pm 2$  días. A pesar de no observarse diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia hospitalaria, la rama de desescalada terapéutica fue inferior por superar este periodo de 2 días (15,2 días ( $\pm 15,0$ ) DE vs. 11,8 días ( $\pm 12,6$ ) No DE;  $p=0,71$ ). Así mismo se relacionó con mayores tasas infecciones por flora emergente multirresistente (16 (27%) vs. 6 (11%);  $p=0,003$ ). En el ensayo clínico randomizado llevado a cabo por Aoun y colaboradores en pacientes oncológicos no neutropénicos tampoco se observaron resultados favorables, observándose

una menor eficacia del tratamiento en la rama de desescalada (72.1%DE vs. 88.5% No DE;  $p=0.025$ ). Los mejores resultados obtenidos en otros estudios con un criterio más amplio de desescalada, podrían estar relacionados con la escasa repercusión que podría presentar la suspensión precoz de los tratamientos combinados, sin poder evaluar de forma precisa el impacto de la sustitución de una antibioticoterapia de amplio espectro por otra de espectro más reducido. Ejemplo de ello es la cobertura de *Pseudomonas aeruginosa*, microorganismo en el que frecuentemente se ha recomendado el tratamiento empírico en biterapia. Varios estudios muestran que una vez conocidas las sensibilidades de este microorganismo, la evolución clínica del paciente es favorable con la administración en monoterapia de un antibiótico al cual la bacteria sea sensible (187, 188).

Por otro lado, utilizar una definición más amplia de desescalada terapéutica incluyendo la suspensión precoz de tratamientos combinados puede incrementar de manera muy importante la tasa real de desescalada, especialmente en aquellos estudios en los que los tratamientos empíricos son combinados en una elevada proporción. En este sentido, una de las tasas más altas de desescalada son las obtenidas por Ibrahim y colaboradores (58) en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) en el que evaluaron la instauración de un protocolo en una UCI que consistía en la administración de un tratamiento empírico de muy amplio espectro, incluyendo la cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* y SARM. Tras 48 horas se evaluaba la posibilidad de desescalada en función de los resultados del estudio microbiológico y la evolución clínica de los pacientes, mostrando un 98% de desescalada terapéutica. La finalización de amikacina y/o glucopéptido también fue considerada dentro de esta estrategia. En este estudio al 36,5% de los pacientes les fue retirado uno de los antibióticos y al 61,5% les fueron retirados 2 antibióticos. De igual modo, en el estudio de Hoo y colaboradores (146) en pacientes críticos con NAV, a partir de un tratamiento empírico basado en la asociación de imipenem  $\pm$  amikacina/ciprofloxacino  $\pm$

vancomicina, mostraron en sus resultados un 74% de desescalada bajo la definición de disminución de espectro y/o suspensión de tratamiento/s antibiótico/s. Sin embargo, si consideramos únicamente la desescalada terapéutica como la sustitución dirigida del tratamiento antibiótico empírico por otro de menor espectro, esta tasa se reduce al 44%. Eachampati y colaboradores (147) llevaron a cabo un estudio en 135 pacientes con NAV. Estos autores, mostraron un 55% de desescalada terapéutica. El 77% de los tratamientos empíricos administrados fueron biterapia y de éstos el 89% incluyeron vancomicina junto con el tratamiento de amplio espectro de base (piperacilina/tazoactam, quinolona, carbapenémico o cefalosporina 3<sup>a</sup>,4<sup>a</sup> G). La suspensión de vancomicina también fue considerada desescalada, por lo que en este estudio la tasa de desescalada según un criterio más estricto, podría haber sido baja.

Dentro de la definición de desescalada terapéutica, algunos estudios han incluido además la suspensión temprana ante criterios de mejoría clínica preestablecidos o ante infección no probada en pacientes con etiología desconocida. En un estudio llevado a cabo en Canadá, tuvieron tasas muy elevadas de desescalada terapéutica, del 74% (148). En este estudio la suspensión del antibiótico de combinación también se consideró dentro de esta estrategia. El amplio espectro empírico administrado, consistente en meropenem ± ciprofloxacino, junto con 21% de pacientes en los que se descartó un proceso infeccioso y se suspendió el tratamiento antibiótico de forma precoz, podría ser la razón de esta tasa tan elevada. En el ensayo clínico randomizado llevado a cabo por Singh y colaboradores también se utilizó esta definición. En este estudio los pacientes con CPSI < 6 eran randomizados, según criterio clínico, a una rama de tratamiento convencional o a la rama de tratamiento de amplio espectro con ciprofloxacino en monoterapia con reevaluación del tratamiento al tercer día, y suspensión de ciprofloxacino si CPSI continuaba inferior a 6 el tercer día. La duración del tratamiento antibiótico fue significativamente menor en la rama de

desescalada ( $p < 0,001$ ), así como los costes ( $p = 0,003$ ).

Por otra parte, el tratamiento empírico administrado también puede originar variaciones importantes. Una de las menores tasas de desescalada terapéutica observadas son las reportadas en el estudio de Rello y colaboradores en el año 97 (189) con un 6% de aplicación de esta estrategia. Una explicación podría ser la administración de un 50% de tratamientos empíricos en monoterapia de espectro de actividad más limitado incluyendo una elevada tasa de monoterapia con amoxicilina/clavulánico. Este mismo grupo publicó otro estudio posterior (143) en el que se observaron tasas de desescalada mayores, del 31,4%, que podría explicarse en parte por el aumento del espectro de los tratamientos empíricos administrados.

En el estudio multicéntrico llevado a cabo por Kollef y colaboradores se observaron más de 100 regímenes antibióticos empíricos diferentes, incluyendo 30% de tratamientos en monoterapia, 46% biterapias y 23% triterapias, con utilización variable de cefepime (0-73%); ureidopenicilinas/monobactamas (0-70%) o quinolonas (2-38%) entre otros antibióticos. Esto podría explicar que se observasen variaciones en función del régimen inicial administrado.

Por otro lado, las diferentes tasas de tratamientos empíricos inapropiados en los distintos estudios también pueden modificar de forma importante, no sólo el porcentaje de desescalada, sino de forma más importante los resultados clínicos. Reflejo de ello son las diferencias existentes entre estudios que evalúan la desescalada terapéutica de forma global (p ej. evaluando la inclusión de un protocolo que incluye la administración de un tratamiento empírico de amplio espectro seguido de desescalada terapéutica, respecto al tratamiento convencional) y aquellos estudios que, como en el presente trabajo, a partir de un tratamiento empírico de amplio espectro, evalúan las repercusiones de la posterior disminución del espectro antimicrobiano. En la mayoría de los estudios que evalúan la estrategia completa, obtienen mayores tasas de desescalada y mejores resultados clínicos, relacionado fundamentalmente con el incremento de los tratamientos empíricos apropiados (58, 146, 151).

Ejemplo de ello es un estudio evaluando la instauración de un protocolo de desescalada terapéutica para el tratamiento de NAV (58) en el que la cobertura empírica apropiada ascendió del 48% al 94,2% ( $p < 0,001$ ), mostrando también los resultados una menor selección de flora emergente multirresistente (7,7% vs. 24%;  $p = 0,03$ ). En otro estudio evaluando también la instauración de un protocolo de desescalada terapéutica en pacientes críticos con NAV (146), observaron igualmente una mejor cobertura empírica (81% vs. 46%;  $p < 0,01$ ), asociado además una menor mortalidad a los 14 días (8% vs. 23%;  $p = 0,03$ ). De hecho, podría considerarse que el inicio de un tratamiento empírico inapropiado podría estar más relacionado con la evolución clínica de los pacientes que la estrategia adoptada. En el estudio multicéntrico llevado a cabo por Álvarez-Lerma y colaboradores (81), evaluando la desescalada terapéutica en pacientes con NAV a partir de antibioticoterapia empírica con imipenem, los pacientes fueron agrupados en base a criterios microbiológicos y estrategia terapéutica adoptada. El análisis multivariado mostró que el inicio de un tratamiento empírico inapropiado estaba independientemente asociado a una mayor mortalidad, con una influencia mayor que la estrategia terapéutica adoptada.

Otra razón que dificulta la comparación entre los distintos estudios radica en la falta de consenso a la hora de disminuir el espectro antimicrobiano. Algunos estudios incluyen todo tipo de pacientes, considerando también la desescalada en base a un criterio clínico sin la identificación del microorganismo causal de la infección (149,151-153,155-157). Otros autores sugieren un criterio más estricto, en el que la desescalada terapéutica se basa de forma fundamental en el resultado del cultivo microbiológico (8,58,81,143-147,154,161,162,164,165,190). En un estudio multicéntrico llevado a cabo en pacientes con NAV (81), la tasa de desescalada fue del 23% en el total de la muestra. Sin embargo en el 46,3% de los pacientes no se logró identificar el microorganismo causal de la infección. Al evaluar la desescalada terapéutica en los pacientes con infección documentada, ésta ascendió al 43%. De forma

similar, en el estudio de Rello y colaboradores la tasa de desescalada fue del 31,4%. En este estudio la identificación microbiológica fue del 92%, por tanto la tasa de desescalada ante la existencia de cultivo fue similar, siendo del 38%. Otros estudios en los que solo se incluyeron pacientes con infección documentada, han tenido tasas similares que oscilan entre 40-50% de desescalada (147, 154, 163, 164). Por otro lado, la desescalada terapéutica sin disponer de información microbiológica se ha relacionado con resultados poco favorables, excepto en aquellas experiencias en las que los criterios de desescalada estaban claramente establecidos (151,156, 157).

Englobar todas estas definiciones, con criterios variables de información microbiológica, de tratamiento empírico administrado y de toma de decisiones, con el término de desescalada terapéutica, puede resultar confuso y podría ser la razón de la discordancia en los resultados observados en los diferentes estudios. Con el objetivo de evaluar el impacto que pueden tener estos factores en el resultado clínico de la desescalada terapéutica, en el presente estudio se clasificaron los pacientes en 6 grupos de tratamiento (GRUPO\_Trat), considerando si el tratamiento empírico había resultado apropiado, si se disponía de información microbiológica, si era factible la desescalada terapéutica y la toma de decisiones sobre esta estrategia. Por otro lado, todos los pacientes incluidos en el presente estudio iniciaron un tratamiento empírico con imipenem, sin ningún otro tratamiento antibiótico en los días previos a la inclusión en el estudio.

En base a estas consideraciones y a partir de la clasificación en grupos de tratamiento mostrada, se ha analizado el objetivo principal incluido en muchas de las publicaciones evaluando esta estrategia: las repercusiones clínicas en términos de mortalidad.

Los resultados de nuestro estudio muestran que la variabilidad entre las distintas experiencias podría estar relacionada con las condiciones en las que se lleva a cabo la desescalada terapéutica. Cuando hemos analizado las repercusiones

de esta estrategia en el total de la población de estudio, sin considerar los grupos de tratamiento (66 pacientes DE vs. 125 pacientes NoDE; 35% de desescalada), no se observaron diferencias en la mortalidad cruda entre pacientes DE y NDE, sin embargo se observó una mayor mortalidad a los 30 días imputable al proceso infeccioso en la rama de pacientes DE (NDE 43,8% vs. DE 100%;  $p=0,017$ ), observándose una tendencia a un mayor fracaso terapéutico en este grupo de pacientes (NDE 7,6% vs. DE 15,4%;  $p=0,096$ ).

Sin embargo, al analizar la desescalada terapéutica en base a los grupos de tratamiento, observamos grandes diferencias entre éstos.

Los resultados del presente estudio mostraron que las características basales de los pacientes pertenecientes a los distintos grupos de tratamiento fueron similares. Además, el análisis de los datos se realizó ajustando por variables confusoras, incluyendo las características basales y comorbilidades del paciente y la gravedad y tipo de la infección. En base a estas consideraciones, observamos que la mortalidad en la muestra de pacientes estaba independientemente asociada al grupo de tratamiento. El análisis multivariado identificó como factores asociados a la mortalidad en nuestra muestra de pacientes el GRUPO\_Trat ( $p=0,048$ ), el de score de gravedad SAPSII en el ingreso a urgencias ( $OR=1,126$ ;  $p=0,001$ ), la presencia de malignidad hematológica ( $OR=8,258$ ;  $p=0,022$ ); presentar hipotermia ( $< 35,5^{\circ}C$ ) o fiebre ( $> 38^{\circ}C$ ) durante 5 o más días ( $OR=10,643$ ;  $p=0,004$ ) y la emergencia de microorganismos multirresistentes durante la estancia hospitalaria ( $OR=8,258$ ;  $p=0,015$ ).

En relación al grupo de tratamiento, los pacientes con una menor mortalidad asociada, fueron los pertenecientes al grupo CP-DE, es decir, aquellos que recibieron un tratamiento empírico apropiado y que desescalaron sus tratamientos en base al resultado del antibiograma, por aislarse un microorganismo con alternativas de menor espectro. A este GRUPO\_Trat se le otorgó la categoría de referencia frente a la que se compararon el resto de grupos de tratamiento. En base a este resultado se podría considerar que

desescalar el tratamiento cuando es factible, puede realizarse con seguridad, incluso se puede considerar como un factor protector en la mortalidad de estos pacientes, probablemente relacionado con los perfiles de seguridad menos favorables que se asocian a los tratamientos empíricos de muy amplio espectro. Sin embargo, la desescalada terapéutica en ausencia de información microbiológica (CN-DE), resultó ser el GRUPO\_Trat más asociado a la mortalidad (OR=237; p=0,003), por lo que esta estrategia no se puede recomendar en pacientes con infección no documentada con las características de los incluidos en nuestro estudio. El grupo CP-DENoP, incluyó aquellos pacientes en los que el tratamiento antibiótico no fue susceptible de desescalada, mayoritariamente por la presencia de BLEE (60%), o infecciones polimicrobianas con al menos un microorganismo multirresistente (30%). Los pacientes de este GRUPO\_Trat, a pesar de haber recibido un tratamiento apropiado tanto empírico como dirigido, podrían tener mayor probabilidad de morir que los pacientes en los que se identificó el microorganismo causal y éste tenía otras alternativas terapéuticas (OR=11; p=0,092). Recientemente se ha mostrado que la presencia de microorganismos multirresistentes podría aumentar la carga de enfermedad de base, que podría implicar un peor resultado clínico (196). Los pacientes que tuvieron un tratamiento inicial inapropiado (T.inapr) tuvieron más probabilidad de morir que aquellos a los que se desescaló el tratamiento en base al resultado del estudio microbiológico (OR=84; p=0,025). El reducido tamaño de este GRUPO\_Trat, con únicamente 4 pacientes, podría presentar una potencia estadística limitada, por lo que la influencia del tratamiento empírico administrado podría ser mayor.

Analizando en profundidad estos GRUPO\_Trat, se observan similitudes con la bibliografía publicada, que explica los resultados obtenidos en los distintos estudios.

En el estudio llevado a cabo por Álvarez Lerma y colaboradores (81) en

pacientes con NAV, de igual modo clasificaron los pacientes en grupos de tratamiento. El análisis de regresión logística mostró una relación entre el grupo de tratamiento y la mortalidad ( $p=0,014$ ), tomando como categoría de referencia la administración de un tratamiento empírico inapropiado, que resultó ser el grupo más asociado a la mortalidad. En este estudio, los pacientes a los que no se aplicó la desescalada terapéutica, a pesar de tener alternativas de menor espectro, tuvieron una mortalidad similar a aquellos que iniciaron un tratamiento empírico inapropiado. La desescalada terapéutica en presencia de cultivo y la no desescalada terapéutica ya fuera por la no identificación del microorganismo causal o por el aislamiento de un microorganismo con tratamiento no susceptible de ser desescalado, tuvieron asociada una menor mortalidad que aquellos en los que se inició un tratamiento empírico inapropiado. Estos resultados muestran que los pacientes que inician precozmente una terapia antibiótica adecuada tienen una mortalidad inferior que aquellos en los que el tratamiento inicial es inadecuado. De hecho, el inicio de un tratamiento empírico inapropiado ( $p=0,014$ ), la gravedad basal del paciente determinada por el score APACHE II ( $OR=1,064$ ;  $p=0,004$ ) y la edad ( $OR=1,019$ ;  $p=0,033$ ) fueron los factores independientemente asociados a la mortalidad en los pacientes de este estudio. Pero además sus resultados parecen mostrar que los posteriores cambios en la terapia antibiótica inapropiada, en base a los resultados del estudio microbiológico, no afectan a la mortalidad, dependiendo ésta únicamente del tratamiento empírico precoz administrado. En este mismo estudio, al analizar los pacientes DE frente a los NoDE, a pesar del aislamiento de un microorganismo con tratamiento susceptible de ser desescalado, la mortalidad fue de 14,6% y 25% respectivamente. La ausencia de análisis estadístico entre ambos grupos, junto con la aparente mayor gravedad de los pacientes no desescalados, determinada por el sistema APACHE-II, hace que no sea posible evaluar el impacto de la desescalada terapéutica en la mortalidad de los pacientes de este estudio, sin embargo puede suponerse

que esta estrategia no tuvo consecuencias negativas en la mortalidad cuando se efectuó en base a los resultados del estudio microbiológico.

Los resultados del presente estudio no han demostrado la relación entre la administración de un tratamiento empírico inapropiado y la mortalidad, pero sí han mostrado que los pacientes que iniciaron un tratamiento empírico inapropiado tuvieron mayor riesgo de morir que aquellos que desescalaron sus tratamientos en base a los resultados del estudio microbiológico. En un estudio reciente evaluando la desescalada terapéutica durante 5 años en 628 pacientes con sepsis grave (8), se observó una mortalidad en la cohorte de pacientes del 33%, disminuyendo al 31% al analizar únicamente los tratamientos empíricos apropiados. En el análisis multivariado, la administración de un tratamiento empírico inapropiado estuvo independientemente asociada a la mortalidad (OR=1,98; p=0,0034). En nuestro estudio, la mortalidad cruda fue del 13%, disminuyendo al 12% cuando el tratamiento empírico administrado fue apropiado. La menor mortalidad observada en nuestro estudio, probablemente sea debida a que, a pesar de observarse una elevada proporción de pacientes con SRIS (40%), también se incluyeron otro tipo de infecciones, urinarias en algunos casos.

En el presente estudio, la tasa de desescalada terapéutica fue menor en los pacientes en los que se obtuvo un resultado microbiológico negativo que en aquellos con infección documentada (15% vs. 45%; p<0,001). El análisis multivariado mostró que los pacientes en los que no se había identificado el microorganismo causal de la infección, la decisión de no desescalar fue 11% mayor que en los que sí se identificó al microorganismo (p<0,001). Pero además, tal como hemos expuesto, aquellos pacientes en los que la desescalada terapéutica se llevó a cabo en ausencia de información microbiológica, tuvieron mayor probabilidad de morir que aquellos sometidos a esta estrategia en base a los resultados del estudio microbiológico (OR=236; p=0,003). En este estudio, de los 191 pacientes incluidos en el servicio de

urgencias, en 116 (60,7%) se identificó al microorganismo causal de la infección. Estos datos concuerdan con los obtenidos en otros estudios llevados a cabo en pacientes con sepsis grave y shock séptico en el que la identificación microbiológica fue del 77% (8,191). La menor identificación en nuestra experiencia, podría estar relacionado con la elevada proporción de cultivos negativos en pacientes con foco digestivo y respiratorio que no presentaron SRIS, relacionándose estos focos con una identificación microbiológica inferior a la de otros focos infecciosos (143,192).

En la mayoría de los estudios de desescalada terapéutica llevados a cabo hasta el momento se propone como una de las limitaciones principales la no identificación microbiológica, mostrando algunas de estas experiencias que la desescalada terapéutica en infecciones no documentadas no es factible (143,193). Ejemplo de ello es el estudio llevado a cabo por Rello y colaboradores (143) en pacientes con NAV, en el que a ninguno de los pacientes con resultado negativo del cultivo microbiológico le desescalaron el tratamiento antibiótico. En este estudio la desescalada terapéutica en ausencia de cultivo estaba definida en el protocolo como la suspensión del tratamiento antibiótico al 5º día ante la presencia de defervescencia >48h junto con otros parámetros clínicos. Todos los pacientes presentaron un tiempo de defervescencia superior a 5 días, por lo que sus tratamientos no fueron desescalados. En el estudio multicéntrico llevado a cabo por Álvarez-Lerma y colaboradores (81) tampoco aplicaron la desescalada terapéutica en los 113 pacientes con infección no documentada, ya que únicamente eran candidatos a esta estrategia los pacientes con identificación microbiológica. Otros estudios sí que han aplicado la desescalada terapéutica en infecciones no documentadas, sin embargo han mostrado menores tasas de desescalada ante cultivos negativos. En un estudio multicéntrico observacional en 398 pacientes críticos con VAP (153), la aplicación de esta estrategia fue menos frecuente en los pacientes con cultivo negativo (26.8% vs. 6.5%). En otro estudio llevado a cabo en pacientes críticos (149), se observó una menor desescalada

en ausencia de información microbiológica (76% vs. 37%).

En la mayoría de estos estudios, igual que en nuestra experiencia, la baja tasa de desescalada en pacientes con cultivo negativo podría relacionarse con la inexistencia de unas recomendaciones específicas para su implementación, que consistió en el criterio del médico responsable. En un ensayo clínico randomizado llevado a cabo en pacientes críticos quirúrgicos con infiltrados pulmonares(151), si estos pacientes presentaban un score clínico de infección pulmonar (CPSI)<6 después de 3 días de tratamiento antibiótico, este tratamiento podía ser desescalado. En este estudio se observó que tanto en presencia como en ausencia de cultivo, podía desescalarsse el tratamiento sin ninguna repercusión clínica en términos de mortalidad. De forma similar, en un ensayo clínico randomizado en pacientes con neumonía nosocomial (157), se establecieron los criterios para desescalar en ausencia de cultivo, basado en el CPSI. En este estudio, en la rama de desescalada en el 84% de los pacientes se disminuyó el espectro antibiótico a pesar de que únicamente en el 50% de los pacientes se identificó el microorganismo causal de la infección. Tampoco en este estudio se observaron diferencias en la mortalidad a pesar de efectuarse también en ausencia de información microbiológica.

Por tanto se podría suponer que la desescalada terapéutica en pacientes con neumonía en los que se obtiene un cultivo microbiológico negativo puede implementarse con seguridad, siempre que existen unos criterios preestablecidos. Acorde a estos resultados se encuentra un estudio llevado a cabo en 137 pacientes con neumonía nosocomial (156), en el que la desescalada terapéutica en pacientes con cultivo negativo se efectuaba en base a un APACHE II y CPIS al 5º día estables. En este estudio observaron una elevada proporción de desescalada terapéutica en pacientes con cultivo negativo (43% en cultivo negativo vs. 29% con cultivo positivo), sin observarse consecuencias negativas en la mortalidad. Al analizar el grupo de pacientes con cultivo negativo, con características basales similares en las ramas DE y NoDE, se observó que ninguno de los pacientes a los que se les desescaló el

tratamiento fallecieron, mientras que 2 pacientes (12,5%) a los que no se les desescaló el tratamiento murieron. En base a estos resultados, desescalar en ausencia de cultivo no se relacionó con una mayor mortalidad. Por ello los autores recomiendan esta estrategia en ausencia de información microbiológica, en pacientes con APACHE II y CPIS estable. En este estudio, al analizar el total de la muestra se observó una tendencia a menor mortalidad a los 14 días atribuible a la neumonía en el grupo de desescalada (2,3% vs. 10,8%;  $p=0,008$ ), objetivándose esta diferencia en el día 30 (2,3% vs. 14%;  $p=0,003$ ). La mortalidad cruda también fue inferior en el grupo de desescalada. En este estudio, la mortalidad atribuible a la neumonía se relacionó con la administración de un tratamiento empírico inapropiado, no desescalar el tratamiento empírico, el APACHE II inicial y al 5º día y el CPIS al 5º día. Sin embargo, a pesar de las similares características basales de los pacientes sometidos y no sometidos a esta estrategia, el APACHE II y el CPIS determinados al 5º día, fueron significativamente mayores en el grupo de no desescalada. El análisis multivariado mostró como factores independientemente asociados a la mortalidad únicamente el APACHE II y el CPIS el 5º día tras el diagnóstico, sin poder relacionar la estrategia de tratamiento con la mortalidad en la muestra de pacientes. Esta podría ser la razón de la menor mortalidad en el grupo de pacientes no desescalados. Así mismo, los pacientes con cultivo negativo presentaron un menor valor de estos scores respecto a los pacientes con cultivo positivo, lo que también podría explicar la menor mortalidad en estos pacientes.

Otros estudios en pacientes con neumonía tampoco han mostrado incrementos de mortalidad al implementar la desescalada terapéutica en ausencia de información microbiológica, a pesar de no presentar unos criterios establecidos de desescalada en estas condiciones. En un estudio en pacientes críticos con NAV (153), se observó una disminución de la mortalidad en pacientes sometidos a esta estrategia, a pesar de haberse llevado a cabo también en pacientes con cultivo negativo. Sin embargo, en este estudio, de

diseño observacional, no se ajustó por variables confusoras, por lo que la gravedad basal de los pacientes podría haber influido más en el resultado clínico que la estrategia aplicada.

Es probable que los resultados tan desfavorables obtenidos en nuestro estudio en relación a la desescalada terapéutica en ausencia de información microbiológica, estén influenciados, por las características de los pacientes y no sólo por la estrategia en sí misma. A pesar de haber ajustado por variables confusoras, los pacientes con cultivo negativo podrían haber presentado unas características menos favorables que los pacientes con infección documentada, lo cual podría haber repercutido en un peor resultado clínico de los pacientes del grupo de tratamiento CN-DE. A pesar de no observarse diferencias en el SAPS II en el ingreso ni en otras características basales, se observó una mayor proporción de pacientes onco-hematológicos que ingresaron con neutropenia febril (15% en cultivo negativo vs.4% en cultivo positivo;  $p=0,016$ ). Otros estudios evaluando la desescalada terapéutica han mostrado resultados poco favorables en pacientes con cáncer (144).

A pesar de esta diferencia, y a pesar de la ausencia de unos criterios preestablecidos de desescalada terapéutica en el grupo de pacientes con cultivo negativo, los resultados de este estudio mostraron que en ausencia de información microbiológica, los pacientes sometidos a desescalada terapéutica (CN-DE) tuvieron mayor riesgo de morir que aquellos a los que no se aplicó esta estrategia (CN-NDE). Es por ello que consideramos que son necesarios posteriores estudios evaluando recomendaciones específicas para la implementación de la desescalada terapéutica en pacientes con infecciones no documentadas de características similares a los incluidos en el presente estudio. En base a estos resultados no se puede recomendar la desescalada terapéutica en infecciones no documentadas diferentes a la neumonía.

En contraposición a estos resultados, la desescalada terapéutica en pacientes

con infecciones causadas por microorganismos con alternativas terapéuticas de menor espectro (CP-DE), ha resultado ser el grupo terapéutico menos asociado a la mortalidad en el presente estudio.

Varios estudios han mostrado que la desescalada terapéutica en base a los resultados del cultivo, no afecta a la mortalidad de los pacientes (75,161-163, 145). Incluso mostrando un beneficio clínico en los pacientes sometidos a esta estrategia (8,143,153,194). Aunque la mayoría de estudios evaluando esta asociación se centran en pacientes críticos con neumonía nosocomial, recientemente un ensayo clínico multicéntrico randomizado en pacientes con sepsis grave documentada microbiológicamente (145), también mostró que la desescalada terapéutica en base al cultivo no afectó a la mortalidad a los 90 días (31% en el grupo DE vs. 23% en el grupo NDE;  $p=0,35$ ). Sin embargo, los resultados del presente estudio parecen mostrar que la desescalada terapéutica en estas condiciones podría ser incluso un factor protector frente a la mortalidad en los pacientes incluidos esta experiencia. Estos resultados concuerdan con un estudio reciente llevado a cabo por Garnacho-Montero y colaboradores (8) en el que la desescalada en base al resultado del estudio microbiológico también resultó ser un factor protector en la mortalidad. En este estudio prospectivo observacional llevado a cabo en 628 pacientes críticos con sepsis grave, el análisis multivariado mostró como factores independientemente asociados a la mortalidad, el SOFA el día del resultado del estudio microbiológico ( $OR=1,14$ ;  $p<0,001$ ), la presencia de shock séptico ( $OR=1,76$ ;  $p=0,030$ ), la administración de un tratamiento empírico inapropiado ( $OR=1,98$ ;  $p=0,034$ ) y la desescalada terapéutica que resultó ser un factor protector ( $OR=0,58$ ;  $p=0,0026$ ). En este estudio se realizó una regresión logística ajustada por el "propensity score" para mitigar las diferencias basales observadas en relación a la estrategia aplicada (desescalada, no modificación del tratamiento empírico, escalada), obteniéndose en este caso como factores independientemente asociados a la mortalidad, únicamente la desescalada terapéutica ( $OR=0,57$ ;  $p=0,019$ ) y SOFA en el momento del

resultado del estudio microbiológico. Estos investigadores mostraron que una mayor gravedad determinada por el SOFA en el momento del resultado del cultivo, estuvo relacionada con una menor desescalada terapéutica.

En nuestro estudio, la gravedad de los pacientes, determinada por el SAPS II, también estuvo independientemente asociada a una mayor mortalidad (OR=1,126; p=0,001).

La gravedad de los pacientes también se relacionó con una menor aplicación de la desescalada terapéutica. El análisis univariado mostró que una mayor gravedad del paciente, determinada por el SAPS II, al 5º día desde el ingreso, momento en el que se lleva a cabo mayoritariamente esta estrategia, se asociaba a una menor desescalada terapéutica (p=0,054). Así mismo un valor más elevado de PCR en el 5º día también se asoció a una menor aplicación de la estrategia, si bien no alcanzó la significación estadística (p=0,065). Otros estudios han mostrado una reticencia por parte del clínico a cambiar el tratamiento inicial cuando el paciente está grave o no ha mejorado clínicamente (195).

Sin embargo, el análisis multivariado mostró como únicos factores asociados a no desescalar el tratamiento antibiótico en la muestra de pacientes, la inexistencia de información microbiológica (OR=0,014; p:<0,001), presentar una infección de origen intraabdominal o de piel y tejidos blandos (OR=0,352; p=0,009) y la infección asociada a los cuidados sanitarios (OR=0,373; p=0,009).

Las infecciones de origen intraabdominal o infecciones de piel y tejidos blandos son con frecuencia polimicrobianas, lo cual lleva asociada una dificultad a la hora de llevar a cabo la desescalada terapéutica. De hecho, el 30% de las infecciones incluidas en el grupo de desescalada no posible por no presentar alternativas de menor espectro (CP-DENoP), fue debido a la presencia de este tipo de infecciones. En un estudio llevado a cabo en pacientes con sepsis y shock séptico, los pacientes con infecciones quirúrgicas como peritonitis o infecciones polimicrobianas, también observaron una menor

aplicación de la estrategia en este grupo de pacientes (8).

La menor tasa de desescalada terapéutica en pacientes con infecciones asociadas a cuidados sanitarios probablemente esté relacionada con las mayores tasas de multirresistencia en este ámbito, destacando las enterobacterias productoras de BLEE de manera fundamental. La mayor parte de los pacientes pertenecientes al grupo de desescalada no posible (CP-DENoP) presentaron una IACS. Es más, los resultados de los análisis de regresión del presente estudio mostraron que las características basales de los pacientes incluidos en los 6 GRUPO\_Trat fueron similares, excepto en el lugar de adquisición de la infección ( $p=0,003$ ) y el foco de origen urinario (0,015), destacando ambas características en el grupo de CP-DENoP, probablemente asociado a una elevada proporción de infecciones urinarias por BLEE en este grupo de tratamiento. La presencia de IACS en el grupo de no desescalada a pesar de existir alternativas de menor espectro (CP-NDE) también fue elevada. Tal como mostraremos en el siguiente objetivo, en el que se analizará la desescalada terapéutica en pacientes con infección documentada, la presencia de microorganismos multirresistentes, aunque con alternativas terapéuticas de menor espectro, es un factor relacionado con la no implementación de esta estrategia. Por último, en aquellos pacientes con IACS en los que el resultado del estudio es negativo, es lógico pensar que el médico conecedor del elevado incremento de las resistencias y muy especialmente de BLEE en las IACS, no lleve a cabo la desescalada terapéutica en los tratamientos en estos pacientes.

Tal como se ha mostrado, la definición de desescalada terapéutica juega un papel clave a la hora de analizar los resultados obtenidos, siendo un factor determinante la existencia de información microbiológica. A esto se debe añadir la influencia que puede tener el recibir un tratamiento empírico inapropiado.

Los resultados del presente objetivo han mostrado que el grupo de tratamiento

influye en la mortalidad de los pacientes. La desescalada terapéutica en base a los resultados del estudio microbiológico, resultó ser un factor protector de la mortalidad, siempre que el tratamiento empírico administrado hubiese sido el apropiado. Sin embargo, la desescalada terapéutica en ausencia de información microbiológica se asoció a unos resultados clínicos desfavorables, requiriendo probablemente el establecimiento de criterios definidos para su implementación.

Una de las limitaciones del presente objetivo ha sido la inexistencia de criterios definidos a la hora de desescalar los tratamientos antibióticos en ausencia de información microbiológica, dificultando el análisis en este grupo de pacientes. El diseño observacional del presente estudio podría estar relacionado con la falta de consenso al aplicar la desescalada terapéutica en infecciones no documentadas.

Otra limitación ha sido que sólo se dispuso de información microbiológica en el 60% de los pacientes incluidos en el presente estudio. La no identificación del microorganismo causal de la infección imposibilita el análisis de la cobertura antibiótica del tratamiento empírico administrado.

Para paliar estas limitaciones, en el segundo objetivo del presente trabajo, mostrado a continuación, se analizaron únicamente aquellos pacientes con resultado positivo del cultivo microbiológico, para de esta forma poder evaluar si el tratamiento empírico fue apropiado, si este tratamiento resultó ser susceptible de desescalada terapéutica en base al microorganismo aislado, y en caso de ser susceptible, cuáles fueron los motivos de no llevar a cabo dicha estrategia. Además, se evaluaron las repercusiones de la desescalada terapéutica en una muestra de pacientes con similares características de tratamiento: pacientes con infección documentada, en los que se aisló un microorganismo en el que el tratamiento con imipenem fue susceptible de ser desescalado por presentar alternativas terapéuticas de menor espectro, y en los que el tratamiento empírico administrado fue apropiado.

## **SEGUNDO OBJETIVO:**

*Analizar la desescalada terapéutica en pacientes que ingresan en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario tratados empíricamente con imipenem, en los que se dispuso del resultado del estudio microbiológico que se efectuó previo al inicio del tratamiento con imipenem*

El tratamiento empírico administrado juega un papel clave en la evolución clínica de los pacientes, incluso se ha reportado que podría ejercer una mayor influencia que la estrategia adoptada, especialmente en pacientes graves (81). Para evaluar el tratamiento empírico administrado, en el presente objetivo se analizarán únicamente aquellos pacientes en los que se conoció el agente etiológico de la infección. De los 191 pacientes incluidos en el estudio, en 116 (61%) se logró identificar el agente infeccioso, observándose únicamente el 3,4% de tratamientos empíricos inapropiados en los pacientes con cultivo microbiológico positivo. La mortalidad a los 30 días fue de 10% cuando el tratamiento empírico fue apropiado frente a 25,0% cuando el tratamiento fue inapropiado, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, probablemente por el reducido número de tratamientos inapropiados ( $p=0,404$ ). Sin embargo, tal como se ha expuesto, los pacientes en los que el tratamiento empírico administrado fue inapropiado, presentaron mayor probabilidad de morir que otros grupos de tratamiento.

Al analizar la literatura, son numerosas las experiencias que muestran, en pacientes con infección documentada, que el retraso en la instauración de un tratamiento empírico apropiado está directamente relacionado con el incremento de la mortalidad, especialmente en aquellos pacientes con infecciones más graves. A finales de la década de los '90 en un estudio prospectivo realizado por Kollef y colaboradores (5) que incluyó 2000 pacientes con NAV, de los que se analizaron 655 con infección documentada, se mostró que la tasa de mortalidad asociada a neumonía por ventilación mecánica fue significativamente mayor en aquellos pacientes en los que el tratamiento recibido fue inapropiado (mortalidad cruda 42% frente a 18%;  $OR=2,37$ ;  $p<0,001$ ). Esta relación también ha sido observada en pacientes sépticos con bacteriemia, mostrando que la mortalidad disminuye significativamente ante la administración precoz de tratamientos empíricos apropiados (73,77,80). Posteriores y numerosos estudios, en diferentes

situaciones clínicas, han mostrado esta relación directa entre el retraso de un tratamiento antibiótico empírico apropiado y la mortalidad en los pacientes con infecciones graves, observándose tasas de mortalidad en torno al 20% cuando los tratamientos empíricos administrados son apropiados. Recientemente el trabajo llevado a cabo por Retamar y colaboradores (85) también ha mostrado esta relación en pacientes con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario. Estos investigadores llevaron a cabo un estudio prospectivo multicéntrico en 341 bacteriemias de adquisición comunitaria estricta y asociada a los cuidados sanitarios. En este estudio, en el que la proporción de tratamientos apropiados fue del 83%, se observó una mortalidad a los 30 días de 19% cuando el tratamiento fue apropiado frente al 30% cuando el tratamiento fue inapropiado. El análisis multivariado mostró esta variable independientemente asociada a la mortalidad (OR 2,00; IC95%:0,95-4,34; p=0,007).

La relación existente entre la administración de un tratamiento empírico inapropiado y la mortalidad, también ha sido evaluada en el contexto de la desescalada terapéutica.

En un estudio prospectivo observacional de cohortes (146) se evaluó el impacto de un protocolo para el tratamiento de pacientes con neumonía nosocomial grave, que recibieron tratamiento empírico de amplio espectro con cobertura para *Pseudomonas aeruginosa*, consistente en imipenem+amikacina y desescalada en base al resultado del cultivo microbiológico. Tras la implantación del protocolo se consiguió una mayor proporción de tratamientos empíricos apropiados (81% vs. 46%; p<0,01), a pesar de la falta de cobertura para SARM, otro patógeno aislado con frecuencia en el ámbito del estudio. La mortalidad a los 14 días fue inferior en la rama de desescalada, con mayor proporción de tratamientos empíricos apropiados (8% vs. 23%; p=0,03), sin embargo esta significación se perdió al evaluar la mortalidad el día 30.

Esta asociación favorable entre el tratamiento empírico administrado y la

mortalidad en pacientes con NAV, no siempre se ha podido demostrar. En un estudio se evaluó prospectivamente durante 10 meses, la aplicación de una guía clínica para el tratamiento de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) (58), comparándose 50 pacientes con NAV antes de la implantación frente a 52 pacientes después de instaurar el protocolo. Este protocolo consistía en la administración de un tratamiento empírico de muy amplio espectro, incluyendo la cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* y SARM, dos bacterias frecuentes en NAV en el entorno del estudio. Tras 48 horas se evaluaba la posibilidad de desescalada en función de los resultados del estudio microbiológico y la evolución clínica de los pacientes. El objetivo principal fue analizar la administración de tratamientos empíricos apropiados, obteniendo unos resultados más favorables tras la implantación de la guía (94,2% en comparación con 48%;  $p < 0,001$ ). Sin embargo la mortalidad no disminuyó (52% tras la implantación del protocolo vs. 42%;  $p = 0,102$ ). En un ensayo clínico randomizado (157) evaluando la desescalada terapéutica a partir de un tratamiento empírico de amplio espectro con imipenem y vancomicina frente al tratamiento convencional, se observó que a pesar de una mejor cobertura empírica en la rama de desescalada terapéutica (75,9% vs. 48%;  $p = 0,035$ ), la mortalidad fue similar en ambos grupos.

En el contexto de pacientes con shock séptico y sepsis grave, también se ha mostrado que la instauración de tratamientos empíricos de amplio espectro, como parte de la estrategia de desescalada terapéutica, incrementa el número de tratamientos empíricos apropiados, con un impacto positivo en términos de mortalidad (75).

Por otro lado, los pacientes de nuestro estudio en los que se obtuvo un resultado microbiológico positivo tuvieron una gravedad media al ingreso en urgencias, evaluada mediante el SAPS-II, de 40 puntos. La mortalidad asociada con esta puntuación de SAPS-II es de 25%. A pesar de haber mostrado un buen poder discriminatorio en este grupo de pacientes, este porcentaje es superior a la mortalidad cruda observada en los pacientes de

nuestro estudio, que fue del 13%. Este hecho podría estar relacionado con la importancia de administrar un tratamiento empírico correcto y precoz en la evolución clínica de los pacientes, ya que en nuestro caso, con un 97% de tratamientos empíricos apropiados, la mortalidad ha resultado ser inferior a la esperada por la gravedad de los pacientes. En esta misma línea, están los resultados obtenidos en el estudio de Morel y colaboradores (149), en el que el SAPS II medio en el ingreso en UCI fue similar al nuestro, de 41 puntos, con una mortalidad asociada del 25%. Estos investigadores también observaron una mortalidad inferior al 20%, por lo que tampoco resultó ser un buen indicador en pacientes con infecciones graves que iniciaron tratamiento empírico de amplio espectro. En este estudio la tasa de tratamientos empíricos apropiados fue de 77%, lo que podría explicar que en nuestro estudio la mortalidad todavía fuese inferior.

La mayoría de los estudios que evalúan la relación entre la mortalidad y el tratamiento empírico administrado, proponen como causa principal la administración de tratamientos empíricos incorrectos con falta de cobertura frente a microorganismos multirresistentes. En un estudio llevado a cabo recientemente (8) en pacientes con sepsis grave que iniciaron un tratamiento empírico de muy amplio espectro, casi el 13% de los pacientes recibieron un tratamiento empírico inapropiado, lo cual podría estar relacionado con el 30% de aislamientos de microorganismos del grupo denominado ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.*). En otro estudio (165) en pacientes con bacteriemia por bacterias gramnegativas del grupo SPACE (*Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.* o *Enterobacter spp.*), los tratamientos empíricos inapropiados fueron del 41% y resultó ser un factor determinante en el fracaso terapéutico. La mortalidad en este estudio fue de 16%. Estos mismos autores habían desarrollado previamente un estudio (164) en pacientes con bacteriemia

debida a microorganismos multisensibles, obteniendo casi un 90% de tratamientos empíricos apropiados y únicamente un 3% de mortalidad a pesar de tratarse de pacientes con bacteriemia, críticos en algunos casos. Los autores asocian esta baja mortalidad a la elevada tasa de tratamientos empíricos apropiados. Al comparar estos dos trabajos, realizados por el mismo grupo de investigación, parece clara la asociación entre la presencia de microorganismos multirresistentes y la disminución de tratamientos empíricos apropiados, así como su relación con la mortalidad.

Los pacientes de nuestro estudio que ingresaron por una infección en la que estaba implicado un microorganismo multirresistente tuvieron una proporción menor de tratamientos empíricos apropiados (90,3% vs. 98,8%;  $p=0,05$ ). A pesar de ello no se observaron diferencias en la mortalidad cruda ni a los 30 días en relación a la presencia de estos microorganismos.

Varios estudios han relacionado la presencia de microorganismos multirresistentes con la mortalidad, observándose diferentes resultados en función del microorganismo aislado. En un estudio (197), no se observó una mayor mortalidad en los pacientes que presentaron bacteriemia por enterococos resistentes a vancomicina en comparación con aquellos que presentaron infecciones por cepas de enterococo sensibles a este antibiótico. En otro estudio (198), sin embargo, se demostró que el aislamiento de especies de *Enterobacter spp.* multirresistente, se asoció con una mayor mortalidad que cuando se aislaron especies de *Enterobacter spp.* con un patrón mayor de sensibilidad (32% vs.15%  $p=0,03$ ).

A pesar de que la proporción de tratamientos inapropiados fue mayor ante la presencia de microorganismos multirresistentes, la tasa de tratamientos inapropiados en nuestro estudio ha sido muy baja, inferior a la observada en otras experiencias. El tratamiento empírico con imipenem proporciona excelente cobertura frente a enterobacterias productoras de BLEE, principal microorganismo multirresistente relacionado con el ámbito comunitario (104) y observado también como predominante en nuestra experiencia.

Probablemente esta sea otra explicación de la baja mortalidad observada en los pacientes del presente estudio. Varias experiencias han mostrado una mayor mortalidad en pacientes con infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE, cuando el tratamiento empírico no tenía cobertura frente a estos microorganismos (199,200). En una revisión sistemática y meta-análisis en pacientes con bacteriemia por enterobacterias, se examinó el impacto de la producción de BLEES en la mortalidad de los pacientes. Los autores observaron que la producción de esas enzimas, se asoció a una mayor mortalidad ( $p < 0.001$ ) y un mayor retraso en el inicio de un tratamiento empírico apropiado ( $p < 0.001$ ) (9). Varios estudios llevados a cabo en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad también han mostrado esta relación. En un estudio multicéntrico de bacteriemias adquiridas en la comunidad por *Escherichia coli* (90), la mortalidad se asoció a la administración de tratamientos empíricos inapropiados, tanto en las bacteriemias producidas por *Escherichia coli* productora de BLEE como en las no productoras de estas enzimas. El hecho de presentar bacteriemia por BLEE no se asoció directamente a la mortalidad, pero en este grupo de pacientes la proporción de tratamientos empíricos inapropiados fue superior ( $p < 0,001$ ).

En el presente estudio los carbapenémicos fueron mantenidos como primera línea de tratamiento en los episodios por enterobacterias productoras de BLEE, basándonos en publicaciones en las se mostraba un resultado clínico más desfavorable al tratarse estas infecciones con otro tipo de antibióticos y que proponen los carbapenémicos como los antibióticos más activos frente a enterobacterias que presentan este tipo de resistencia (137).

En un estudio randomizado comparando cefepime frente a imipenem en pacientes con neumonía nosocomial (201), se analizó el tratamiento en un subgrupo de pacientes con neumonía causada por BLEE (23 pacientes). En este subgrupo se observó que el 100% de los pacientes que recibieron un tratamiento con imipenem (10 pacientes) tuvo una respuesta clínica favorable,

en comparación con el 69% en los pacientes tratados con cefepime. La inactivación de cefalosporinas de tercera o cuarta generación se atribuye al efecto inoculo (aumento de la concentración mínima inhibitoria para el agente antimicrobiano en presencia de un mayor inoculo de microorganismos). A pesar de que cefepime parece presentar una actividad intrínseca superior a las cefalosporinas de tercera generación, la pauta habitual de 1-2 gramos cada 12 horas podría no alcanzar valores óptimos del índice farmacocinético-farmacodinámico (PKPD) predictor de eficacia para los antibióticos beta-lactámicos, concretamente el tiempo durante el cual la concentración del antibiótico supera la CMI en el intervalo de administración de estos antimicrobianos ( $t > CMI$ ). En nuestro estudio, ninguna de las BLEE aisladas presentó sensibilidad a cefepime, pero en base a lo expuesto, tampoco se habría considerado una alternativa de desescalada frente a estas infecciones.

Sin embargo varios estudios recientes muestran que en determinadas circunstancias, los betalactámicos junto con inhibidor de betalactamasas podría ser una alternativa en tratamientos dirigidos en estas infecciones. En una revisión sistemática y meta-análisis estudiando la mortalidad asociada al tratamiento de bacteriemias por enterobacterias productoras de BLEE (202), los autores propusieron los carbapenémicos como tratamiento de primera elección para evitar retrasos en el inicio de un tratamiento empírico apropiado. En el grupo de pacientes tratados empíricamente con antibióticos carbapenémicos se observó una menor tasa de mortalidad que aquellos tratados empíricamente con cefalosporinas o quinolonas. Sin embargo, al comparar la mortalidad de los pacientes tratados empíricamente con carbapenémicos respecto a penicilinas/inhibidor de betalactamasas (amoxicilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam) no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Los autores lo asociaron a que en muchos de estos casos posteriormente se estableció un tratamiento definitivo con carbapenémicos. En otro estudio en pacientes con bacteriemia

adquirida en la comunidad por *Escherichia coli* productora de BLEES (90) obtienen resultados similares, con una mortalidad mayor en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento empírico con quinolonas o cefalosporinas, pero sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre un tratamiento empírico con imipenem o con betalactámico/inhibidor de betalactamasas. Los autores sugirieron que altas dosis de betalactámico/inhibidor de betalactamasas pudieron lograr índices óptimos PKPD (%†>CMI) logrando la eficacia clínica en los pacientes del estudio. Este estudio sugiere que aunque en zonas con altas resistencias a este grupo de fármacos, no deberían utilizarse como tratamiento empírico, sí podrían ser de utilidad en el tratamiento definitivo de bacterias sensibles. En nuestro estudio, sin embargo, la tasa BLEE sensibles a betalactámico/inhibidor de betalactamasas fue muy baja, con únicamente un aislamiento sensible a amoxicilina/clavulánico y ningún aislamiento sensible a piperacilina/tazobactam. Varios estudios han mostrado resultados menos favorables con estos tratamientos, atribuido al efecto inóculo, recomendándolo únicamente para infecciones urinarias (46, 53). Dada esta elevada tasa de resistencias en nuestro ámbito de estudio, consideramos que este tratamiento dirigido podría resultar controvertido y no lo consideramos susceptible a desescalada.

En nuestro estudio la sensibilidad a cefamicinas fue muy elevada (80%). Sin embargo, algunas experiencias muestran que no son una alternativa de primera línea para el tratamiento de estas infecciones, a pesar de su sensibilidad in vitro (203). La pérdida de porina y la emergencia de AmpC, confieren con relativa frecuencia resistencia a estos antibióticos, que podría ocurrir durante el tratamiento antibiótico (204).

En cuanto a quinolonas, ninguna de nuestras cepas presentó sensibilidad a estos antibióticos. Además, varios estudios muestran el limitado papel de las quinolonas en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos con este tipo de multirresistencia (205).

Otras alternativas terapéuticas podrían haber resultado los aminoglucósidos o la colistina. Sin embargo su elevada toxicidad, y la probable falta de eficacia al administrarlos en monoterapia para el tratamiento de estas infecciones, llevó a no considerarlos como el tratamiento de elección. En este estudio se ha observado que gran número de cepas productoras de BLEE mostraron resistencia a aminoglucósidos, afectando principalmente a gentamicina (50%). El mecanismo implicado parece ser la presencia de genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos. Por ello, no se recomiendan como tratamiento de elección en infecciones graves por cepas productoras de BLEE. La utilidad de los aminoglucósidos queda limitada, por su eliminación renal, únicamente a infecciones del tracto urinario por estos microorganismos, siempre y cuando la cepa aislada muestre sensibilidad (203). Colistina suele ser activa frente a la mayoría de cepas productoras de BLEE (203). Sin embargo, su elevada toxicidad junto con la inexistencia de pautas posológicas bien establecidas en el periodo de estudio, llevaron a considerarlo una elección menos favorable que el tratamiento con imipenem.

A pesar de esta excelente cobertura de imipenem frente a enterobacterias productoras de BLEE, se ha demostrado la selección de bacilos gram negativos no fermentadores con la utilización frecuente de este antibiótico. Una solución ante la presencia de BLEE, podría ser la desescalada terapéutica a un carbapenémico sin actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*, como es ertapenem (18). Debido a la falta de cobertura de ertapenem a otros posibles microorganismos multirresistentes, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, no estaría recomendado en el tratamiento empírico de estas infecciones aunque si sería una buena alternativa terapéutica para el tratamiento dirigido. Sin embargo, el elevado coste del tratamiento respecto a imipenem en el periodo de estudio nos llevó a no considerarlo una alternativa superior al tratamiento con imipenem. Basándonos en la bibliografía publicada, esta decisión podría ser cuestionable, y podría considerarse una limitación del presente estudio (18). Se ha mostrado que el menor impacto microbiológico que supone ertapenem

respecto a imipenem y meropenem podría justificar claramente al impacto económico en este tipo de infecciones.

A pesar de la presencia mayoritaria en el presente estudio de enterobacterias productoras de BLEE como principal mecanismo de resistencia, representando casi la mitad de los aislamientos de cepas multirresistentes y alcanzando el 75% en las infecciones de origen urinario, no fue despreciable la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

La vía de adquisición comunitaria de esta bacteria es controvertida y se ha relacionado con adquisiciones nosocomiales seguida de un largo periodo latente en el tubo digestivo y con una reactivación posterior (127). Sin embargo, la adquisición asociada a los cuidados sanitarios, con frecuentes hospitalizaciones previas o tratamientos en hospital de día está incrementándose de forma alarmante, especialmente en áreas sanitarias con elevadas tasas de resistencias a este microorganismo. En nuestro estudio, este microorganismo se aisló en 12 pacientes y resultó ser multirresistente en 42% de los aislamientos, representando el 16% de del total de microorganismos multirresistentes en los pacientes con cultivo positivo. Imipenem proporcionó una cobertura empírica apropiada en el 83% de los aislamientos de este microorganismo. Dos de estos aislamientos resultaron ser resistentes a carbapenémicos, por lo que se consideraron como tratamientos empíricos inapropiados. La selección de meropenem como tratamiento empírico habría resultado en mayor cobertura ante este microorganismo, sin embargo en el periodo de estudio imipenem era el carbapenémico de elección según el protocolo del hospital. Todos los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* en infecciones monomicrobianas presentaron alternativas terapéuticas de menor espectro a imipenem, sin embargo, este microorganismo se asoció a una menor desescalada terapéutica. Al analizar los factores relacionados con no llevar a cabo esta estrategia, a pesar de ser factible, el análisis multivariado mostró que los pacientes con infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* tenían una probabilidad de desescalar inferior que aquellos en los

que el microorganismo aislado perteneció a la familia de las enterobacterias (OR 0,259; p=0,087.)

A excepción de las enterobacterias productoras de BLEE (204), en términos generales, la tasa de resistencias en el ámbito extrahospitalario es inferior al observado en el hospital, y muy especialmente en las unidades de cuidados intensivos. Por tanto, en las infecciones adquiridas fuera del hospital, es de esperar que una mayor proporción de pacientes sean susceptibles de desescalar el tratamiento antibiótico empírico una vez se conocen los resultados del estudio microbiológico, incrementándose las tasas de desescalada terapéutica.

Uno de los estudios con menor tasa de desescalada fue llevado a cabo en pacientes críticos con NAV, mostrando una desescalada de 2,7% ante la presencia de microorganismos multirresistentes, frente al 38% cuando las cepas fueron sensibles (p=0,05). Sin embargo en este estudio en 23 de los 34 aislamientos de cepas multirresistentes no presentaban otras alternativas terapéuticas de menor espectro y 11 de ellos habían iniciado un tratamiento inapropiado, por lo tanto la posibilidad de desescalar ante estos microorganismos fue prácticamente inexistente (143). En otro estudio en pacientes con NAV (156) también se observó una proporción elevada de microorganismos multirresistentes. Sin embargo la desescalada terapéutica ante la presencia de estos microorganismos fue elevada, superior al 30%. Una explicación podría ser que a pesar del elevado porcentaje de aislamientos de microorganismos multirresistentes, el 87% presentaban alternativas terapéuticas de menor espectro.

En nuestro estudio el 83% de los pacientes con un tratamiento empírico apropiado fueron susceptibles de ser sometidos a esta estrategia, a diferencia de otros estudios llevados a cabo en pacientes críticos con infección nosocomial, especialmente en pacientes con NAV, en los que el porcentaje es

muy inferior, no superando el 40% (81).

En nuestra experiencia, la tasa de desescalada terapéutica en los pacientes con cultivo microbiológico positivo fue de 45%, ascendiendo a 57% ante la presencia de microorganismos con tratamientos susceptibles de ser desescalados.

Al analizar los factores que condicionaron la no implementación de la desescalada terapéutica a pesar de ser factible, el análisis multivariado mostró como factores independientemente asociados, el aislamiento de un microorganismo multirresistente (OR=0,157; p=0,033), el aislamiento de un microorganismo no perteneciente a la familia de las enterobacteriáceas (OR=315; p=0,019) y la ausencia de identificación microbiológica mediante hemocultivo (OR=0,404; p=0,063).

Estos resultados podrían explicar que nuestras tasas de desescalada difieran en gran medida de aquellas obtenidas en estudios de pacientes con NAV, asemejándose a las tasas obtenidas en estudios con pacientes sépticos que muestran cifras de desescalada entre el 50% y el 65%, ante microorganismos con alternativas terapéuticas de menor espectro (8,75,149,163).

En los pacientes del presente estudio en los que se identificó el microorganismo causal de la infección y este presentó un tratamiento susceptible de desescalada, el 53% presentaron un hemocultivo positivo, predominando la bacteriemia secundaria a un foco urinario (40%), seguido a distancia de otros focos de infección. Los microorganismos aislados de manera más frecuente, fueron enterobacterias (65%), destacando *Escherichia coli* y seguido a distancia de *Proteus spp* y *Enterobacter spp*. Estos resultados están en consonancia con otros estudios llevados a cabo en el área mediterránea que muestran, como el nuestro, que las bacterias gram negativas y *Escherichia coli* de forma fundamental, destacan en las bacteriemias, principalmente de origen urinario, adquiridas en el ámbito extrahospitalario. (162,207,208). La presencia de sepsis grave o shock séptico en pacientes con bacteriemia de origen urinario fue muy elevada (90%). El análisis univariado mostró que la

desescalada terapéutica se llevó a cabo mayoritariamente en pacientes con sepsis ( $p=0,0026$ ) de origen urinario ( $p=0,029$ ) producida por enterobacterias ( $p=0,003$ ), que precisamente fue predominante en el grupo de pacientes con tratamiento empírico apropiado y tratamiento susceptible de ser desescalado en base al microorganismo aislado.

Ante la presencia de un microorganismo con tratamiento susceptible de ser desescalado, cuando el microorganismo se identificó mediante hemocultivo la tasa de desescalada fue del 71% frente al 40% cuando la identificación se llevó a cabo mediante otros tipos de cultivo ( $p=0,002$ ), siendo un factor determinante a la hora de implementar esta estrategia. A favor de este resultado está el estudio llevado a cabo por Heenen y colaboradores (163) en pacientes con sepsis grave, que mostró una tasa de desescalada, del 43%. Cuando se subanalizaron aquellos pacientes con identificación del microorganismo causal mediante hemocultivo y el microorganismo aislado fue susceptible de desescalada, esta estrategia ascendió al 81%. En otro estudio, en el que se incluyeron únicamente pacientes con hemocultivo positivo (165), se observó una elevada tasa de desescalada (57%), a pesar de la inclusión únicamente de pacientes con infecciones causadas por microorganismos potencialmente multirresistentes. En el estudio llevado a cabo por Garnacho y colaboradores en pacientes con sepsis y shock séptico (8), se observó una menor tasa de desescalada, del 50% en el grupo de pacientes a los que se les había administrado un tratamiento empírico inicial apropiado con un microorganismo susceptible de ser desescalado. Una explicación podría ser que la identificación del microorganismo se realizó mediante hemocultivo únicamente la mitad de los casos. Otro aspecto que pudo haber influido es la alta proporción de microorganismos del grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter spp*), que representó casi el 30% de los aislamientos.

Tal como hemos mostrado, el análisis multivariado identificó la multirresistencia como un factor independientemente asociado a no desescalar el tratamiento con imipenem (OR=0,157; p=0,033). En este estudio, la desescalada terapéutica se llevó a cabo en el 20% de los pacientes que presentaron infecciones por microorganismos multirresistentes, aunque con otras alternativas terapéuticas, frente al 61% de desescalada ante la presencia de microorganismos sensibles (p=0,018). En contraste con la disparidad en las tasas de desescalada ante microorganismos con tratamientos susceptibles que observamos cuando nos comparamos con estudios de pacientes con NAV, las diferencias son pequeñas al analizarlo en relación a las tasas de multirresistencia observada. Ejemplo de ello es un estudio multicéntrico en pacientes con NAV (81) que obtienen resultados similares a los nuestros, observando una proporción de desescalada terapéutica del 23,1% ante la presencia de infecciones por microorganismos multirresistentes en comparación con el 68,1% en infecciones por microorganismos sensibles (p<0,001). Otros estudios han mostrado tasas variables de desescalada ante la presencia de microorganismos multirresistentes que oscilan entre el 2,7% (143) y el 34,5% (156). En el estudio llevado a cabo por Morel y colaboradores (149), el análisis multivariado mostró la presencia de estos microorganismos como un factor asociado a no llevar a cabo esta estrategia (OR=0,02; p=0,008).

De hecho, la mayoría de experiencias en desescalada terapéutica muestran como una de las principales dificultades a la hora de su implantación la presencia habitual de bacterias multirresistentes (65, 194). Esta dificultad está asociada fundamentalmente a pacientes con NAV, en los que la desescalada terapéutica parece presentar mayores dificultades (206). En pacientes con NAV, la desescalada terapéutica ante microorganismos con tratamientos susceptibles de ser desescalados es inferior al 40% (81,156). Álvarez-Lerma y colaboradores (81), al analizar la desescalada terapéutica en este grupo poblacional, propusieron como factores relacionados con su baja implementación, de únicamente el 38% ante microorganismos con

tratamientos susceptibles de ser desescalados, una elevada proporción de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* (31%), una elevada utilización previa de antibióticos (79%) y una elevada proporción de neumonía nosocomial de adquisición tardía (90,6%). En el estudio de Joung y colaboradores (156), con una tasa de desescalada de únicamente el 34% ante microorganismos con tratamientos susceptibles de ser desescalados, también mostraron como factores asociados a la no implementación, una elevada tasa de microorganismos multirresistentes (*Pseudomonas aeruginosa* (38%) y SARM (38%)), una elevada utilización previa de antibióticos (93%) y una elevada tasa de infección nosocomial tardía del 81%. Los pacientes incluidos en nuestro estudio no estaban recibiendo tratamiento antibiótico en el momento de la inclusión y únicamente el 30% había recibido tratamiento antibiótico en los 3 meses previos. Además fueron excluidos del estudio los pacientes con infección nosocomial. Estos hechos, unido al menor aislamiento de microorganismos multirresistentes, explican la mayor aplicación de la desescalada en los pacientes incluidos en el presente estudio.

Como hemos mostrado, la desescalada terapéutica en pacientes con bacteriemia, puede presentar menores dificultades, probablemente relacionado con la identificación del microorganismo causal mediante hemocultivo. Pero además, la desescalada terapéutica en pacientes con bacteriemia por microorganismos multirresistentes ha mostrado resultados favorables. En un estudio retrospectivo llevado a cabo durante 6 años en 133 pacientes con bacteriemia adquirida en el hospital debida a *Serratia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.* y *Enterobacter spp.* (SPACES), se analizó la desescalada terapéutica ante estos microorganismos de difícil tratamiento (165). De un total de 79 pacientes con un tratamiento empírico apropiado, el 62 % fueron candidatos a desescalada terapéutica, de los cuales el 57 % fueron sometidos a esta estrategia. No se observó ningún fallo del tratamiento en ninguno de los pacientes a los que se desescaló el

tratamiento, mientras que en los pacientes a los que no se desescaló, el 18 % falleció ( $p = 0.13$ ). Este estudio parece mostrar que una vez conocida la sensibilidad del microorganismo, un tratamiento dirigido no debería asociarse con un peor resultado clínico, a pesar de la multirresistencia del microorganismo aislado.

Tal como se ha mostrado en el primer objetivo, la desescalada terapéutica en pacientes con infección documentada en los que se administró un tratamiento empírico apropiado y la desescalada se efectuó en base al resultado del cultivo, resultó ser el grupo de tratamiento menos relacionado con la mortalidad, pudiéndose considerar un factor protector de la misma. Cuando en este segundo objetivo realizamos el análisis incluyendo únicamente este grupo de pacientes, y comparamos aquellos que continuaron con el tratamiento empírico frente a los que desescalaron su tratamiento, observamos que la mortalidad a los 30 días fue inferior en los pacientes sometidos a esta estrategia, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (10,0% en la rama NDE vs. 5,6% en la rama DE;  $p=0,448$ ). Por otro lado, al analizar el fracaso de la infección motivo de ingreso en urgencias, observamos que al analizar el total de la población incluida en el primer objetivo existe una tendencia a un mayor fracaso terapéutico en la rama de desescalada (15,4% rama DE vs. 7,6% rama NDE;  $p=0,096$ ), a diferencia del análisis en aquellos pacientes con infección documentada que recibieron un tratamiento empírico apropiado y que éste fue susceptible de desescalada (7,7% DE vs. 11,8% NDE vs.;  $p=0,726$ ).

Estos resultados parecen mostrar que al analizar pacientes con características muy similares, tanto basales como microbiológicas, en los que la desescalada terapéutica se lleva a cabo de manera fundamental en base al resultado del cultivo, esta estrategia puede llevarse a cabo con seguridad, no siendo así en el total de la muestra incluida en el presente estudio. Sin embargo en base a estos resultados no podemos concluir que aporte un claro beneficio en la

evolución clínica de los pacientes con las características de los incluidos en el presente objetivo.

En nuestro conocimiento el único estudio que ha evaluado la desescalada terapéutica en pacientes que recibieron un tratamiento empírico apropiado con un microorganismo susceptible de ser desescalado es el llevado a cabo por Garnacho-Montero en pacientes con sepsis grave (628). En este estudio, como en el nuestro, hicieron un subanálisis en pacientes con estas características y compararon 179 pacientes que desescalaron frente a 180 pacientes que no desescalaron a pesar de presentar alternativas de menor espectro. En este estudio tanto la mortalidad hospitalaria como la mortalidad a los 90 días fue menor en el grupo de desescalada, si bien no siempre se logró la significación estadística (24,5% vs. 32,8%;  $p=0,08$  y 25,1% vs. 36,1%;  $p= 0,024$ , respectivamente).

Al analizar las repercusiones microbiológicas de la desescalada terapéutica en nuestra subpoblación de pacientes con tratamiento empírico apropiado y microorganismo con tratamiento susceptible de ser desescalado, tampoco observamos un resultado desfavorable en los pacientes sometidos a esta estrategia, observando tasas de sobreinfecciones similares en ambas ramas (22% en rama NDE vs. 24% en rama DE;  $p=0,808$ ). Sin embargo, a pesar de no observarse una diferencia estadísticamente significativa, la selección de flora emergente multiresistente fue superior en el grupo de desescalada (13% en rama NDE vs. 42% en rama DE;  $p=0,325$ ). Estos resultados fueron similares al analizar el total de la cohorte de estudio.

A favor de estos resultados se encuentra el ensayo clínico multicéntrico randomizado llevado a cabo recientemente en pacientes críticos con sepsis grave (145). Aunque no fue el objetivo principal del estudio, los investigadores evaluaron el nº de sobreinfecciones que requirieron tratamiento antibiótico durante la estancia en UCI, asociándose la desescalada terapéutica con un resultado desfavorable (27% en la rama DE vs. 11% en la rama NDE;  $p=0,003$ ).

Los resultados de otro ensayo clínico randomizado, en este caso en pacientes con NAV (157), también mostró una mayor selección flora emergente multiresistente en el grupo de desescalada (37.9% vs. 16,7%;  $p=0,043$ ), relacionado mayoritariamente por la emergencia de SARM (827,6% vs. 9,5%;  $p=0,059$ ). En esta misma línea están también los resultados del subestudio mostrado anteriormente de Garnacho-Montero en pacientes que iniciaron un tratamiento empírico apropiado. Los investigadores observaron que la sobreinfección en pacientes con estancia en UCI mayor de 5 días, fue mayor en los pacientes que desescalaron sus tratamientos, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (16.9 % en rama NDE vs. 25 % en rama DE;  $p = 0.1$ ).

Sin embargo, otros estudios han mostrado que esta estrategia no influye en la selección de flora emergente (8,81,144). En el estudio llevado a cabo por Hibbad y colaboradores (190) se evaluó retrospectivamente la desescalada terapéutica en 107 pacientes con NAV confirmada microbiológicamente en una UCI quirúrgica. En estos pacientes se administró un tratamiento empírico con imipenem junto con tobramicina o levofloxacin. El cumplimiento de la estrategia fue muy elevado, con una sustitución del imipenem por otro antibiótico de menor espectro en base al resultado del cultivo del 78%. La desescalada terapéutica en pacientes con microorganismos susceptibles de ser desescalados fue del 92%. El objetivo del estudio fue analizar si esta estrategia con una cobertura tan amplia frente a gram negativos modificaba las sensibilidades de estos microorganismos. Para ello compararon 35 infecciones por gramnegativos 6 meses antes de la implantación de la estrategia con 27 infecciones por gramnegativos 6 meses después de la implantación. Colectivamente, la sensibilidad a microorganismos gramnegativos fue similar en ambos periodos (91.4% antes de la implantación vs. 97% después de la implantación;  $p=0.33$ ). Un análisis en estos pacientes de forma individual, tampoco mostró una disminución en las sensibilidades de imipenem en *P aeruginosa* (85.7% antes de la implantación vs. 90.9% después

de la implantación;  $p=0.73$ ) ni *Acinetobacter baumannii*. (80% antes de la implantación vs. 100% después de la implantación;  $p=0.13$ ). Tampoco observaron diferencias en las sensibilidades de tobramicina (77.1% vs. 70.0%;  $p=0.49$ ) o levofloxacino (74.3% vs. 70.0%;  $p=0.67$ ).

La mayor repercusión observada en los pacientes del presente estudio sometidos a desescalada terapéutica, probablemente haya sido la mayor duración del tratamiento antibiótico para la infección motivo de ingreso en el servicio de urgencias por la que se inició el tratamiento empírico con imipenem (14,5 rama NDE vs. 18,5 rama DE;  $p=0,023$ ). Este resultado también se observó al analizar el total de la cohorte de estudio (13,1 días en rama NDE vs. 18,0 días en rama DE;  $p<0,001$ )

Varios estudios evaluando la duración del tratamiento antibiótico en relación a la desescalada terapéutica obtienen resultados favorables en la rama de pacientes sometidos a esta estrategia. Ello podría ser debido en parte a que en estos estudios comparan la instauración de un protocolo, con reevaluación del tratamiento empírico administrado y suspensión del mismo en caso de no haber signo de infección, frente al tratamiento convencional. Ejemplo de ello es la evaluación de una guía clínica para el tratamiento de NAV, con la administración de un tratamiento empírico de muy amplio espectro, incluyendo la cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* y SARM (58). Tras 48 horas se evaluaba la posibilidad de desescalada en función de los resultados del estudio microbiológico y se suspendía la cobertura frente a *Pseudomonas aeruginosa* y SARM en caso necesario. La duración del tratamiento antibiótico resultó ser estadísticamente inferior tras la implantación de la guía ( $8,6\pm 5,1$  días en comparación con  $14,8\pm 8,1$  días;  $p<0,001$ ). Sin embargo, estudios más recientes evaluando la posterior disminución del espectro antimicrobiano a partir de un mismo protocolo de tratamiento empírico, obtienen resultados más acorde con los nuestros. En un estudio llevado a cabo en pacientes con bacteriemia la duración del tratamiento antibiótico fue mayor en el grupo de

desescalada (164) (12 días vs. 8 días;  $p < 0,001$ ), incrementando también los costes del tratamiento ( $p < 0,001$ ). Otro estudio en pacientes con bacteriemia mostró que los pacientes que desescalaron el tratamiento presentaron de media 1 día más de tratamiento antibiótico que los no desescalados, aunque esta diferencia no fue significativa. La duración media del tratamiento antibiótico fue similar en ambos grupos, siendo en el grupo de desescalada de 12 (8-14) días y en el grupo de no desescalada de 11 (8-17) días (165). En el ensayo clínico de desescalada terapéutica llevado a cabo recientemente por Leone y colaboradores en pacientes sépticos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la duración del tratamiento del episodio infeccioso inicial ( $7,9 \pm 5,2$  en DE vs.  $8,0 \pm 4,3$  en NDE;  $p = 0,94$ ). Sin embargo la duración del tratamiento antibiótico desde la inclusión en el estudio hasta el alta de UCI fue superior en la rama de desescalada terapéutica. ( $14,1 \pm 13,4$  días en DE vs.  $9,9 \pm 6,6$  días en NDE;  $p = 0,04$ ). Esto podría ser debido al mayor número de sobreinfecciones en esta rama.

A pesar de una mayor duración del tratamiento antibiótico en el grupo de desescalada terapéutica, la duración de la estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos (21,9(16-27) días en NDE vs. 21,0(18-24) días en DE;  $p = 0,978$ ). Este resultado también se observó al analizar el total de la población incluida en el estudio (20,1 (17-23) días en DE vs. 21,0 (17-25) días en NDE;  $p = 0,318$ ).

Recientemente se mostró un impacto negativo de la desescalada terapéutica en la duración de la estancia hospitalaria. El ensayo clínico randomizado llevado a cabo por Leone y colaboradores (145), tuvo por objetivo principal evaluar los días de estancia en UCI desde la inclusión en el ensayo hasta el alta en relación a la estrategia de desescalada terapéutica. Se consideró como no inferioridad una variación  $\pm 2$  días. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre desescalados y no desescalados (15,2 días ( $\pm 15,0$ ) vs. 11,8 días ( $\pm 12,6$ );  $p = 0,71$ ), sin embargo esta diferencia fue mayor de 2 días, por lo que la desescalada en este ensayo

clínico fue inferior a continuar con el tratamiento empírico apropiado inicial. Tras ajustar por gravedad, ni la estrategia de desescalada ni el SAPS II se asociaron con la duración de la estancia en UCI.

Es importante resaltar, que en el presente estudio, aunque no se observaron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, los pacientes a los que no se desescalaron sus tratamientos reingresaron en mayor proporción en los 3 meses siguientes (38% en rama NDE vs. 18% en rama DE;  $p=0,043$ ). Este resultado se observó también en el total de la cohorte de estudio (32% en rama NDE vs. 18% en rama DE;  $p=0,039$ ). En un estudio retrospectivo llevado a cabo en pacientes con neumonía asociada a cuidados sanitarios (155), también evaluaron este aspecto, sin observar diferencias en los ingresos hospitalarios en los 30 días posteriores al alta, entre los pacientes sometidos y no sometidos a esta estrategia ( $p = 0.73$ ).

Aunque en el presente trabajo no se ha realizado un análisis económico, se podría considerar que a pesar de la mayor duración del tratamiento antibiótico en la rama de desescalada, la mayor tasa de reingresos en la rama de no desescalada podría incrementar de manera notable los gastos indirectos de esta rama. Por otro lado, los tratamientos de amplio espectro se asocian a un mayor coste, por lo que presumiblemente la desescalada terapéutica podría presentar un beneficio económico, tal como se ha mostrado en publicaciones previas (144,151,155,165).

Tal como hemos mostrado, la administración de un tratamiento empírico inapropiado parece jugar un papel fundamental en la evolución clínica de los pacientes, relacionándose mayoritariamente con la falta de cobertura frente a microorganismos multirresistentes. En el presente estudio, con un 97% de tratamientos empíricos apropiados, la mortalidad observada ha resultado ser muy inferior a la estimada por el score de gravedad SAPS II. La elevada tasa de tratamientos empíricos apropiados podría relacionarse con la excelente cobertura que proporcionó imipenem frente enterobacterias productoras de

BLEE. La desescalada terapéutica a partir de imipenem en los pacientes con cultivo microbiológico positivo fue del 45%, ascendiendo al 57% en pacientes que iniciaron un tratamiento empírico apropiado y en los que se aisló un microorganismo con alternativas terapéuticas de menor espectro a imipenem. La identificación mediante hemocultivo de enterobacterias que no presentan multiresistencia son las condiciones idóneas en las que llevó a cabo la desescalada terapéutica, independientemente de la gravedad de la infección en estos pacientes, que presentaron sepsis grave o shock séptico en elevada proporción. Al analizar las repercusiones clínicas de la desescalada terapéutica, los resultados son dispares en relación a la población estudiada. Si bien parece poder llevarse a cabo con seguridad en pacientes en los que esta estrategia se lleva a cabo de manera fundamental en base al resultado del estudio microbiológico, y siempre que el tratamiento inicial haya sido apropiado, la aplicación de esta estrategia en pacientes con características diferentes a las anteriores podría asociarse con resultados clínicos desfavorables. Sin embargo, a pesar de la seguridad que parece mostrar esta estrategia en pacientes con infección documentada y tratamientos susceptibles de desescalada en base al antibiograma, la desescalada terapéutica podría asociarse a una mayor duración del tratamiento antibiótico. Por otro lado, esta estrategia podría relacionarse con una disminución de los reingresos hospitalarios, pudiendo traducirse en una disminución de los costes al evaluar la estrategia de forma global. A pesar de las limitaciones expuestas en el primer objetivo de la dificultad del análisis en el total de la población, por la limitación que supone el desconocimiento del microorganismo causal de la infección en el 40% de estos pacientes, los resultados obtenidos tanto en la duración del tratamiento antibiótico, como la estancia hospitalaria, el número de reingresos, o el impacto en la adquisición de flora emergente son similares, lo cual podría reforzar las conclusiones del presente objetivo. Por último, no se ha podido demostrar un beneficio microbiológico en la aplicación de esta estrategia, relacionándose incluso con

mayores tasas individuales de infecciones por flora emergente multirresistente, si bien estas diferencias no fueron significativas. La información publicada hasta el momento tampoco parece mostrar una influencia clara, relacionado probablemente con el complejo proceso de la resistencia a los antibióticos, que se ve afectado por circunstancias difíciles de evaluar. Este hecho conlleva a una dificultad a la hora de demostrar que la causa real del impacto en las resistencias sea la estrategia adoptada. Una clara limitación del presente estudio es la carencia de un diseño apropiado para la evaluación de este aspecto, combinado con la dificultad de distinguir entre infección y colonización, que se efectuó en base a si el médico responsable dio valor al microorganismo aislado e inició tratamiento antibiótico para la cobertura de dicho microorganismo.

El presente estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar el diseño observacional podría no ser el más adecuado para demostrar el impacto de una estrategia en un resultado clínico, siendo necesarios estudios de intervención randomizados, controlados o ciegos. Con el objetivo de minimizar la limitación que supuso el no tener un grupo control, se realizaron análisis multivariados. A pesar de ello, cuando no es posible llevar a cabo este tipo de diseños, los estudios observacionales pueden proporcionar información útil acerca de la estrategia de tratamiento adoptada y en nuestro conocimiento este es el primer estudio evaluando la desescalada terapéutica en pacientes con las características de los incluidos en el presente trabajo.

Este estudio también ha presentado la limitación en el número de pacientes incluidos y el haberse llevado a cabo en un único centro hospitalario universitario de tercer nivel, por lo que se desconoce si estos resultados podrían ser generalizables a otros centros que no presenten las mismas características.

# CONCLUSIONES

## **PRIMER OBJETIVO:**

***Analizar la desescalada terapéutica en pacientes que ingresan en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario tratados empíricamente con imipenem, en el total de la cohorte de estudio.***

1. El grupo de tratamiento en el que se estratifican los pacientes en base a criterios microbiológicos y de estrategia terapéutica, afecta a la mortalidad.
2. Los pacientes con una menor mortalidad asociada, son aquellos con infección documentada que reciben un tratamiento empírico apropiado, en los que se desescalan sus tratamientos antibióticos en base a la información microbiológica.
3. Los pacientes con una mayor mortalidad asociada, son aquellos a los que se desescalan sus tratamientos antibióticos a pesar de no identificarse el microorganismo causal de la infección.
4. Los pacientes que reciben un tratamiento inicial inapropiado presentan mayor probabilidad de morir que aquellos a los que se desescalan sus tratamientos en base al resultado del cultivo.
5. Los factores asociados a no implementar la desescalada terapéutica son la inexistencia de información microbiológica, presentar una infección de origen intraabdominal o de piel y tejidos blandos y la infección asociada a los cuidados sanitarios.

## SEGUNDO OBJETIVO:

***Analizar la desescalada terapéutica en pacientes que ingresan en urgencias con infecciones adquiridas en el ámbito extrahospitalario tratados empíricamente con imipenem, en los que se dispuso del resultado del estudio microbiológico que se efectuó previo al inicio del tratamiento con imipenem***

1. La administración de un tratamiento empírico inapropiado, asociado a la falta de cobertura frente a microorganismos multirresistentes, es fundamental en la evolución clínica de los pacientes.
2. Los pacientes del presente estudio, con un 97% de tratamientos empíricos apropiados, presentan una mortalidad muy inferior a la estimada por el score de gravedad SAPS II.
3. La elevada proporción de tratamientos empíricos apropiados puede relacionarse con la actividad intrínseca de imipenem frente enterobacterias productoras de BLEE.
4. Únicamente se aplica la desescalada terapéutica a poco más de la mitad de los pacientes, a pesar de identificarse un microorganismo con alternativas terapéuticas de menor espectro a imipenem.
5. Los factores asociados a no implementar la desescalada terapéutica a pesar de ser factible son, el aislamiento de un microorganismo multirresistente, que el microorganismo no pertenezca a la familia de las enterobacteriáceas y que el microorganismo no se aísle mediante hemocultivo.
6. La desescalada terapéutica puede llevarse a cabo con seguridad únicamente cuando se realiza en base al resultado del cultivo microbiológico.
7. La desescalada terapéutica se asocia a una mayor duración del tratamiento antibiótico y a una menor tasa de reingresos hospitalarios.

# Bibliografía

1. McDonald LC. Trends in antimicrobial resistance in health care-associated pathogens and effect on treatment. *Clin Infect Dis* 2006; 42:S65-71.
2. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Casellas JM, Mulazimoglu L, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2206-12
3. Hyle EP, Lipworth AD, Zaoutis TE, Nachamhin I, Bilker WB, et al. Impact of inadequate initial antimicrobial therapy on mortality in infections due to extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing enterobacteriaceae: Variability by site of infection. *Arch Intern Med* 2005; 165:1375-80.
4. Kang CI, Kim SH, Park WB, Lee KD, Kim HB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:760–766
5. Kollef MH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-74.
6. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *CID* 2000; 31: S131-8.
7. Niederman MS. Use of Broad-Spectrum Antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. *Clin Infect Dis* 2006; 42: S72-81.
8. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarraya A, Escresca-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernández-Delgado E, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with

- severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2014; 40(1):32-40
9. Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:913-20.
  10. Chen HC, Lin WL, Lin CC, Hsieh WH, Hsieh CH, et al. Outcome of inadequate empirical antibiotic therapy in emergency department patients with community-onset bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:947–953
  11. Retamar P, Portillo MM, Lopez-Prieto MD, Rodríguez-López F, De Cueto M, et al. Impact of inadequate empirical therapy on the mortality of patients with bloodstream infections: a propensity score-based analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:472–478
  12. McDonald JR, Friedman ND, Stout JD, Sexton DJ, Kaye KS: Risk factors for ineffective therapy in patients with bloodstream infection. *Arch Intern Med* 2005; 165:308–313.
  13. Kollef MH, Zilberberg MD, Shorr AF, Vo L, Schein J, et al. Epidemiology, microbiology and outcomes of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a multicenter cohort study. *J Inf* 2011; 62:130–135
  14. Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avial I, Culebras E, Gómez M, López F y Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 617-28.
  15. Fernández-Cuenca F, Tomás-Carmona M, Caballero-Moyano F, Bou G, Martínez-Martínez L, Vila J, Pachón J, Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Pascual A; grupo del proyecto GEIH-REIPI-Ab 2010. In vitro activity of 18 antimicrobial agents against clinical isolates of *Acinetobacter* spp.: multicenter national study GEIH-REIPI-Ab 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Jan;31(1):4-9.
  16. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles (EPINE). Evolución 1990- 2014.

17. Lepper PM, Grusa E, Reichl H, Hogel J, Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2920–2925
18. Nicolau DP, Carmeli Y, Crank CW, Goff DA, Graber CJ. Carbapenem stewardship: does ertapenem affect *Pseudomonas* susceptibility to other carbapenems? A review of the evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2012; 39: 11–15
19. El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1859–1864
20. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1379-82
21. Yong MK, Busing 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; 65: 1062–1069
22. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:1099–106
23. Schwaber MJ, Klarfeld-Lidji S, Navon-Venezia S, Schwartz D, Leavitt A, et al. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:1028–33
24. Hussein K, Sprecher H, Mashiach T, Oren I, Kassis I, et al. Carbapenem resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolates: Risk factors, molecular characteristics, and susceptibility patterns. *Infect Control Hosp Epidemiol*

- 2009; 30:666–71.
25. Griffith M, Postelnick M, Scheetz M. Antimicrobial stewardship programs: methods of operation and suggested outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10(1):63-73
  26. Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould IM, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;4
  27. Rodríguez-Baño J, Pardo Pardo JR, Álvarez Rocha L, Asensio A, Calbo E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:22
  28. 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
  29. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis* 2006; 42(suppl 2):S90-5
  30. Cisneros JM, Cobo J, San Juan R, Montejo M, Fariñas MC. Education on antibiotic use. Education systems and activities that work. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31 (supl 4): 31-37
  31. Schwartzberg G, Guttman R. Effect of training on physicians attitudes and practice in home and community care of the elderly. *Arch Fam Med*. 1997;6:439–44
  32. Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134: 298-314
  33. Rifenburg RP, Paladino JA, Hanson SC, Tuttle JA, Schentag J. Benchmark análisis of strategies hospitals use to control antimicrobial expenditures. *Am J Health-System Pharmacy* 1996; 53: 2054-2062

34. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1223–1230
35. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, et al. Class restriction of cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280(14):1233-7
36. Ntagiopoulos PG, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamarellou H, Karabinis A.. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an intensive care unit in Greece. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 360–5
37. Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, Guyomarc'h S, Fonsale N, et al. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2005; 59: 83–9.
38. Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Lahdhiri S, Thabet H, et al. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. *J Infect Chemother* 2006; 12: 190–4
39. de Araujo OR, da Silva DC, Diegues AR, Arkader R, Cabral EA, et al. Cefepime restriction improves Gram-negative overall resistance patterns in neonatal intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2007; 11: 277–80
40. Fishman N. Antimicrobial stewardship. *Am J med* 2006; 119(6A): S53-61
41. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: ten years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(7): 1284-90
42. Masterton RG. Antibiotic cycling: more than it might seem?. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 1-5
43. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, et al: Scheduled change of antibiotic classes: A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1040- 8.

44. Gruson D, Hibert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 837-843
45. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29: 1101-8.
46. van Loon HJ, Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, van der Werken C, et al. Antibiotic rotation and development of gram-negative antibiotic resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(5):480-7
47. Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef MH, Mundy LM. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001; 33:151-7
48. Warren DK, Hill HA, Merz LR, Kollef MH, Hayden MK, et al. Cycling empirical antimicrobial agents to prevent emergence of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2004; 32(12):2450-6
49. Rapp R, Empey KM. Antimicrobial cycling to control bacterial resistance. *Ann Pharmacother* 2001;35:1289-90
50. Hodges BM, White RL. Antimicrobial cycling: the future or a fad?. *Ann Pharmacother* 2001;35:1224-32
51. Fridkin SK. Routine cycling of antimicrobial agents as an infection-control measure. *Clin Infect Dis* 2003;36:1438-44
52. Brown E, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:6-9.
53. Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the Intensive Care Unit?. *Clin Infect Dis* 2006; 43:S82-8.
54. Banhoeffer S, Lipsitch M, Levin B. Evaluating treatment protocols to

- prevent antibiotic resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12106-11.
55. Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:13285-90
56. Sandiumenge A, Diaz E, Rodríguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1197-204
57. Kett DH1, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, et al. 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.
58. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29(6): 1109-15
59. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud PAC, Rubin HR. *JAMA* 1999;282:1458-65
60. Schouten JA, Hulscher MEJL, Trap-Liefers J, Akkermans RP, Kullberg BJ, Grol RPTM, van der Meer JWM. *Clin Infect Dis* 2007; 44:931-41
61. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro MV, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jan;20(1):82-8
62. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, et al. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med* 2003; 29: 49–54
63. Deresinski S. *Principles of Antibiotic Therapy in Severe Infections: Optimizing the Therapeutic Approach by Use of Laboratory and Clinical Data*. *Clin Infect Dis* 2007;45:S177–83
64. 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
65. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2):580-637
66. Grasela TH, Paladino JA, Schentag JJ, Huepenbecker D, Rybacki J, et al. Clinical and economic impact of oral ciprofloxacin as follow-up to parenteral antibiotics. *DICP* 1991; 25:857-62
67. Grau S, Monterde J, Carmona A, Drobnic L, Salas E, et al. Monitoring of Antimicrobial therapy by an integrated computer program. *Pharm World Sci* 199; 21(4):152-7
68. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, et al. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 338: 232-38
69. Mullett CJ, Evans RS, Christenson JC, Dean JM.. Development and impact of a computerized pediatric antiinfective decision support program. *Pediatrics* 2001; 108: E75
70. Thursky KA, Busing KL, Bak N, Macgregor L, Street AC, et al. Reduction of broad-spectrum antibiotic use with computerized decision support in an intensive care unit. *Int J Qual Health Care* 2006; 18: 224–31
71. Thursky K. Use of computerized decision support systems to improve antibiotic prescribing. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2006; 4(3):491-507. Review
72. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(6):498-509
73. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, et al. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med.* 1998(224): 379-).

74. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002(122): 262-8
75. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, Dubuc M, Albanèse J, et al. Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: Adequacy and impact on the outcome. *Crit Care Med* 2003;31:462-7
76. Luna CM, Vujacich P, Niederman MS, Vay C, Gherardi C, et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1997(111): 676-85
77. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000(118): 146-55
78. Vallés J, Rello J, Ochagavía A, Garnacho, Alcalá MA. Community-Acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615-24
79. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar A, Jimenez-Jimenez FJ, Perez-Paredes C, et al. Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:2742-51.
80. Micek ST, Shah RA, Kollef MH. Management of severe sepsis: Integration of multiple pharmacologic interventions. *Pharmacotherapy* 2003(23): 1486-96
81. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996(22): 387-94
82. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Ann Intern Med* 2002; 130:791-797

83. Shorr AF, Tabak YP, Killian A, Gupta V, Liu L, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: a distinct entity? Insights from a large U.S. Database. *Crit Care Med* 2006, 34:2588.//
84. Vallés J, Calbo E, Anoro E, Fontanals D, Xercavins M, et al: Bloodstream infections in adults: importance of healthcare-associated infections. *J Infect* 2008, 56:34
85. Retamar P, López-Prieto MD, Nátera C, de Cueto M, Nuño E, et al. Reappraisal of the outcome of healthcare-associated and community-acquired bacteremia: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 2013
86. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections. *Am J Infect Control* 1988; 16:128–140
87. Siegman-Igra Y, Fourer B, Orni-Wasserlauf R, Golan Y, Noy A, et al. Reappraisal of community acquired bacteremia: a proposal for a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1431–1439.
88. Raymond NJ, Blackmore TK, Humble MW, Jones MR: Bloodstream infections in a secondary and tertiary care hospital settings. *Intern Med J* 2006, 36:765–772.
89. Aguilar-Duran S, Horcajada JP, Sorlí L, Montero M, Salvadó M, et al. Community-onset healthcare-related urinary tract infections: comparison with community and hospital-acquired urinary tract infections. *J Infect.* 2012 May;64(5):478-83
90. Rodríguez-Baño J, Picón E, Gijón P, Hernández JR, Ruíz M, et al. Community-onset bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*: risk factors and prognosis. *Clin Infect Dis* 2010; 50:40–48
91. Wang JL, Chen SY, Wang JT, Wu GH, Chiang WC, et al: Comparison of both clinical features and mortality risk associated with bacteremia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and

- methicillin-susceptible *S. aureus*. *Clin Infect Dis* 2008; 46:799–806
92. Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a lam eticilina de origen Comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 Suppl 13:19–24
93. Otter JA, French GL. Molecular epidemiology of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:227–39
94. Popovich KJ, Weinstein RA, Hota B. Are Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strains Replacing Traditional Nosocomial MRSA Strains? *Clin Infect Dis*. 2008;46:787–94
95. Rodríguez-Baño J, Domínguez MA, Blas Millán A, Borraz C, Gonzalez MP, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1111–8
96. Otter JA, French GL. The emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a London teaching hospital, 2000-2006. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:670–6
97. EARS data. Disponible en <http://www.earss.rivm.nl>. Datos recopilados en 05/2015
98. Aspa J, Rajas O, de Castro FR. Pneumococcal antimicrobial resistance: therapeutic strategy and management in community-acquired pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9:229–41
99. Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Ré R et al. Geographical and Ecological Analysis of Resistance, Coresistance, and Coupled Resistance to Antimicrobials in Respiratory Pathogenic Bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:1965–72
100. European Centre for Disease Prevention and Control. Risk assessment on the spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (CPE) through patient transfer between healthcare facilities, with special

- emphasis on cross-border transfer. Stockholm: ECDC; 2011.
101. Paterson. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Infect Control*. 2006 Jun;34(5 Suppl 1):S20-8
102. Shah AA, Hasan F, Ahmed S, Hameed A. Extended-spectrum betalactamases: characterization, epidemiology and detection. *Crit Rev Microbiol* 2004;30:25-32
103. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net); 2012
104. Rodríguez baño, Navarro MD. Extended-spectrum b-lactamases in ambulatory care: a clinical perspective. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 1:104-10
105. Cornaglia G, Garau J, Livermore DM. Living with ESBLs. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:1-2.
106. Cantón R, Nováis A, Valverde A, Machado E, Peixe L, et al. Prevalence and spread of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:144-53
107. Martínez-Martínez L, Calvo J. The growing problem of antibiotic resistance in clinically relevant Gram-negative bacteria: current situation. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;Suppl 2:25-31
108. Rodríguez-Baño J, Alcalá J, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, et al. Escherichia coli producing SHV-type extended-spectrum b-lactamase is a significant cause of community-acquired infection. *J Antimicrob Chemother* 2009 ;63(4):781-4
109. Cantón R, Loza E, Aznar J, Calvo J, Cercenado E, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms from intra abdominal infections and evolution of isolates with extended spectrum  $\beta$ -lactamases in the SMART study in Spain (2002-2010). *Rev Esp Quimioter* 2011;24 (4): 223-232

110. Pokharel BM, Koirala J, Dahal RK, Mishra SK, Khadga PK, et al. Multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Salmonella enterica* (serotypes Typhi and Paratyphi A) from blood isolates in Nepal: surveillance of resistance and a search for newer alternatives. *Int J Infect Dis* 2006; 10:434-8
111. Díaz MA, Hernández JR, Martínez-Martínez L, Rodríguez-Baño J, Pascual A; Grupo de Estudio de Infección Hospitalaria (GEIH). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(9):503-10
112. Jones RN, Sader HS, Fritsche TR. Comparative activity of doripenem and three other carbapenems tested against Gram-negative bacilli with various beta-lactamase resistance mechanisms. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005;52:71-4.
113. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20:440-58. 29. Walsh F. Doripenem: a new carbapenem antibiotic a review of comparative antimicrobial and bactericidal activities. *Ther Clin Risk Manag*. 2007;3:789-94.
114. Yigit HI, Queenan AM, Anderson GJ, Domenech-Sanchez A, Biddle JW, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1151-61
115. Poirel L, Heritier C, Tolun V, Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:15-22
116. Paño-Pardo JR, Ruiz-Carrascoso G, Navarro-San Francisco C, Gómez-Gil R, Mora-Rillo M, et al. 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; 68(1):89-96

117. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, et al. 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; 53:5046-54
118. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010;10:597-602
119. Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en *Enterobacteriaceae* causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31(5):298-303
120. Pitout JD, Gregson DB, Campbell L, Laupland KB. Molecular characteristics of extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* isolates causing bacteremia in the Calgary Health Region from 2000 to 2007: emergence of clone ST131 as a cause of community-acquired infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(7):2846-51
121. Barguigua A, El Otmani F, Talmi M, Bourjilat F, Haouzane F, et al. Characterization of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates from the community in Morocco. *J Med Microbiol* 2011; 60 (Pt 9):1344-52.
122. Kim SY, Rhee JY, Shin SY, Ko KS. Characteristics of community-onset NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. *J Med Microbiol* 2014; 63(Pt 1):86-9
123. Nordmann P, Dortet L, Poirel L. Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm!. *Trends Mol Med* 2012; 18(5):263-72

124. Prabaker K, Lin MY, McNally M, Cherabuddi K, Ahmed S, Norris A, Lolans K, Odeh R, Chundi V, Weinstein RA, Hayden MK; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Prevention Epicenters Program. Transfer from high-acuity long-term care facilities is associated with carriage of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a multihospital study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33(12):1193-9
125. Hattemer A, Hauser A, Diaz M, Scheetz M, Shah N, Allen JP, Porhomayon J, El-Solh AA. Bacterial and clinical characteristics of health care- and community-acquired bloodstream infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013 Aug;57(8):3969-75
126. Fleming V, Buck B, Nix N, Kumar P, Southwood R. Community-acquired pneumonia with risk for drug-resistant pathogens. *South Med J* 2013 Mar;106(3):209-16
127. Tsakris A, Poulou A, Kristo I, Pittaras T, Spanakis N, Pournaras S, Markou F. Large dissemination of VIM-2-metallo- $\beta$ -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* strains causing health care-associated community-onset infections. *J Clin Microbiol* 2009 Nov;47(11):3524-9
128. Vila J, Marco F. Interpretive reading of the non-fermenting gram-negative bacilli antibiogram. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:726-36
129. Nordmann P, Poirel L. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes. *Clin Microbiol Infect* 2002(8): 321-3
130. Fresnadillo MJ, Gardía MI, Garía E, García JE. Los carbapenems disponibles: propiedades y diferencias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(Supl 2):53-64)
131. 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
132. Li H, Luo YF, Williams BJ, Blackwell TS, Xie CM. Structure and function of

- OprD protein in *Pseudomonas aeruginosa*: from antibiotic resistance to novel therapies. *Int J Med Microbiol* 2012;302:63–8
133. Rodríguez MC, Ruiz del Castillo B, Rodríguez-Mirones C, Romo M, Monteagudo I, Martínez-Martínez L. Molecular characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Cantabria, Spain, producing VIM-2 metallo-beta-lactamase. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:99–103.
134. Bradley, J. S., et al. 1999. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *Int. J. Antimicrob. Agents* 11:93–100.
135. Paterson, D. L. Recommendation for treatment of severe infections caused by Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases (ESBLs). *Clin. Microbiol. Infect* 2000; 6:460–463
136. Paterson, D. L. Serious infections caused by enteric gram-negative bacilli—mechanisms of antibiotic resistance and implications for therapy of gram-negative sepsis in the transplanted patient. *Semin. Respir. Infect.* 2002; 17:260–264.
137. Paterson, D. L., and R. A. Bonomo. 2005. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a clinical update. *Clin. Microbiol. Rev.* 18:657–686
138. Hawkey PM, Livermore DM. Carbapenem antibiotics for serious infections. *BMJ* 2012; 31;344
139. Livermore DM, Hope R, Brick G et al. Non-susceptibility trends among Enterobacteriaceae from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001–06. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62 Suppl 2: ii41–54.
140. Rupp ME, Fey PD. Extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention, and drug treatment. *Drugs* 2003;63:353-65
141. David van Duinab, Keith S. Kayec, Elizabeth A. Neunerd, and Robert A. Bonomoe. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 75(2): 115–120
142. Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus*

- aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002; 136: 834-44
143. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, Diaz E. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:2183–2190.
144. Aoun M1, Crokaert F, Paesmans M, Autier P, Klastersky J. Imipenem versus targeted therapy in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 1998 Nov;10(4):263-70.
145. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Lefrant JY, Albanèse J, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med*. 2014 Oct;40(10):1399-408
146. Soo Hoo GW, Wen YE, Nguyen TV, Goetz MB: Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2005;128:2778-2787
147. Eachempati SR1, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients?. *Trauma* 2009 May;66(5):1343-8
148. Canadian Critical Care Trials. *N Engl J Med* 2006; 355:2619-2630
149. Morel J, Casotto J, Jospe´ R, Aubert G, Terrana R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14:R225
150. Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:452–457
151. Singh N, Rogers P, Atwood CW et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505–11

152. Micek ST, Ward S, Fraser VJ et al. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791–9
153. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006, 129:1210-1218
154. Leone M, Garcin F, Bouvenot J, Boyadjev I, Visintini P, Albanese J, Martin C: Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. *Crit Care Med* 2007, 35:379-385
155. Schlueter M, James C, Dominguez A; Tsu L, Seymann G. Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Infection* 2010; 38:357–362
156. Joung MK1, Lee JA, Moon SY, Cheong HS, Joo EJ, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care*. 2011;15(2):R79.
157. Kim JW1, Chung J, Choi SH, Jang HJ, Hong SB, et al. Early use of imipenem/cilastatin and vancomycin followed by de-escalation versus conventional antimicrobials without de-escalation for patients with hospital-acquired pneumonia in a medical ICU: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2012 Feb 15;16(1):R28
158. ATS IDSA 2005: American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine* 2005;171(4):388–416
159. Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12
160. Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic

- shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Mar 28;3
161. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, Sannini A, Chow-Chine L, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med* 2014; 40:41–49
162. Koupetori M, Retsas T, Antonakos N, Vlachogiannis G, Perdios I, et al. Bloodstream infections and sepsis in Greece: over-time change of epidemiology and impact of de-escalation on final outcome. *BMC Infect Dis*. 2014 May 18;14:272
163. Heenen S, Jacobs F, Vincent J-L. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not deescalate more often? *Crit Care Med* 2012; 40:1404–1409
164. Shime N, Satake S, Fujita N. De-escalation of antimicrobials in the treatment of bacteraemia due to antibiotic-sensitive pathogens in immunocompetent patients. *Infection* 2011 Aug;39(4):319-25
165. Shime N, Kosaka T, Fujita N. De-escalation of antimicrobial therapy for bacteraemia due to difficult-to-treat Gram-negative bacilli. *Infection* 2013; 41:203–210
166. Kollef MH. Broad-spectrum antimicrobials and the treatment of serious bacterial infections: getting it right up front. *Clin Infect Dis* 2008, 47:S3-13
167. Cainzos M. Review of the guidelines for complicated skin and soft tissue infections and intra-abdominal infections—are they applicable today? *Clin Microbiol Infect* 2008, 14(Suppl 6):9-18
168. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rew* 2005(18): 638-56.
169. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* Nov 2008;36(9):655.
170. Cobo J, Pujol M, Rodríguez J, Salavert M. Guía para el diagnóstico y

- tratamiento del paciente con bacteriemia. En: Aguado JM, Fortún J, ed. *Guías Clínicas 2006. Recomendaciones de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*
171. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive care med* 2003;29:530-8.
172. Calandra T, Cohen J. The International Sepsis Forum Consensus definitions of infections in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005, 33:1639–1648.
173. Siempos II, Ioannidou E, Falagas ME. The difference between adequate and appropriate antimicrobial treatment. *Clin Infect Dis* 2008;46:642-4
174. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez, Letang E, López-Suñé, et al. *Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2014*. Editorial Antares.
175. Gilbert DN, Moellering RC, Elipoulos GM, Chambers HF, Saag MS. *La Guía Sanford para el tratamiento antiimcorbiano 2013*. 43ª Edición. Ediciones Díaz de Santos, S.A.
176. Marschall J, Mermel LA, Classen D, Arias KM, Podgorny K, Anderson DJ, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(1):S22-30.
177. Niederman MS. Is crop rotation of antibiotics the solution to a resistant problem in the ICU? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1029–31
178. Kollef MH. Hospital-acquired pneumonia and de-escalation of antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 2001; 29:1473–1475
179. Falagas ME, Koletse PK, Bliziotis IA. The diversity of definitions of multidrug-resistant (MDR) and pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Med Microbiol* 2006;55:1619e29.
180. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions

- for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012 Mar; 18(3):268-81.
181. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, et al. The healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings, 2006. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2006:74
182. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J: Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! an update from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48(1):1–12
183. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* 1993(270): 2957-2963.
184. Pittet D, Thie´vent B, Wenzel RP et al. Importance of pre-existing comorbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1993; 19:265–272
185. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic co-morbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987, 40:373–383
186. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Int Med* 1999(130): 461-70.
187. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328:668
188. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escoresca-Ortega A, Ochoa M, Cayuela A, Rello J. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007;35:1888–95

189. Rello J, Gallego M, Mariscal D, Soñora R, Valles J. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:196-200
190. Hibbard ML, Kopelman TR, O'Neill PJ, Maly TJ, Matthews MR, et al. Empiric, Broad-Spectrum Antibiotic Therapy with an Aggressive De-escalation Strategy Does Not Induce Gram-Negative Pathogen Resistance in Ventilator-Associated Pneumonia. *Surg Infect (Larchmt)*. 2010 Oct;11(5):427-32
191. Park DW, Chun BC, Kim JM, Sohn JW, Peck KR, et al. Epidemiological and clinical characteristics of community-acquired severe sepsis and septic shock: a prospective observational study in 12 university hospitals in Korea. *J Korean Med Sci*. 2012 Nov;27(11):1308-14
192. Sartelli *World Journal of Emergency Surgery* 2010, 5:9
193. De Waele JJ, Ravyts M, Depuydt P, Blot SI, Decruyenaere J, et al. De-escalation after empirical meropenem treatment in the intensive care unit: fiction or reality? *J Crit Care*. 2010;25:641-6
194. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. *Intensive Care Med* 2007; 33:1533-1540.
195. Álvarez-Lerma. Desescalada terapéutica en pacientes críticos: una nueva formulación de dos viejas estrategias. *Med Intensiva* 2005;29(8):430-3
196. Ammerlaan HS, Harbarth S, Buiting AG, Crook DW, Fitzpatrick F, et al. Secular trends in nosocomial bloodstream infections: antibiotic-resistant bacteria increase the total burden of infection. *Clin Infect Dis* 2013, 56:798-805
197. Lucas GM, Lechtzin N, Puryear DW, Yau LL, Felxner CW, et al. Vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bacteremia: comparison of clinical features and outcomes. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1127-33

198. Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, et al. The clinical significance of positive blood cultures in the 1990's: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 584-602
199. Du B, Long Y, Liu H, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: risk factors and clinical outcome. *Intensive Care Med* 2002;28: 1718-23
200. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39:31-7.
201. Zanetti G, Bally F, Greub G, Garbino J, Kinge T, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin for treatment of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients: a multicenter, evaluator-blind, prospective, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(11):3442-7
202. Vardakas KZ, Tansarli GS, Rafailidis PI, Falagas ME. Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(12):2793-803
203. Paterson DL. Treatment of ESBL producers. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25:60-3.
204. Hernández JR, Martínez-Martínez L, Cantón R, Coque TM, Pascual A and the Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Nationwide study of *Escherichia coli* and  $\beta$ -lactamases in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:2122-5.
205. Tolun V, Kucukbasmaci O, Torumkuney-Akbulut D, Catal C, Angkucuker M, Ang O. Relationship between ciprofloxacin resistance and extended-spectrum beta-lactamase production in *Escherichia coli* and *Klebsiella*

- pneumoniae* strains. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:72-5
206. Vogelaers D, De Bels D, Foret F et al. Patterns of antimicrobial therapy in severe nosocomial infections: empiric choices, proportion of appropriate therapy, and adaptation rates—a multicentre, observational survey in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35:375–381
207. Valles J, Palomar M, Álvarez-Lerma F, Rello J, Blanco A, Garnacho-Montero J, Martín-Loeches I: Evolution over a 15-year period of clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with community-acquired bacteremia. *Crit Care Med* 2013, 41:76–83
208. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, et al. Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2010, 16:1408–1413