

<https://doi.org/10.69639/arandu.v12i2.1136>

## **Infecciones hospitalarias por bacterias productoras de carbapenemasas y Pseudomonas aeruginosa multirresistente: impacto clínico, diagnóstico y desescalamiento antibiótico**

*Hospital-acquired infections by carbapenemase-producing bacteria and multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa: clinical impact, diagnostics, and antibiotic de-escalation strategies*

**Marlin Sirley Erazo Rosero**

[mserazo@unicauca.edu.co](mailto:mserazo@unicauca.edu.co)

<https://orcid.org/0009-0004-8414-9108>

Universidad del Cauca  
Popayán – Colombia

**Duván Felipe Velásquez Poveda**

[duvanfelasquez@gmail.com](mailto:duvanfelasquez@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0001-7731-9368>

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia  
Tunja – Colombia

**Jose Roberto Pabón Cifuentes**

[joserp@unicauca.edu.co](mailto:joserp@unicauca.edu.co)

<https://orcid.org/0000-0001-5916-6839>

Universidad del Cauca  
Popayán – Colombia

**Juan David Pantoja Torres**

[juandapantoja@unicauca.edu.co](mailto:juandapantoja@unicauca.edu.co)

<https://orcid.org/0009-0006-1279-6562>

Universidad del Cauca  
Popayán – Colombia

**Miguel Angel Camayo Rosero**

[Mac.1103.2000@gmail.com](mailto:Mac.1103.2000@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-4204-8067>

Universidad del Cauca  
Popayán – Colombia

**Byron Andres Moreno Muñoz**

<https://orcid.org/0009-0008-0591-4713>

[byronmoreno@unicauca.edu.co](mailto:byronmoreno@unicauca.edu.co)

Universidad de Nariño  
Pasto – Colombia

*Artículo recibido: 10 mayo 2025*

*- Aceptado para publicación: 20 junio 2025*  
*Conflictos de intereses: Ninguno que declarar.*

### **RESUMEN**

Las infecciones nosocomiales por bacilos Gram-negativos multirresistentes, especialmente las enterobacterias productoras de carbapenemasas y Pseudomonas aeruginosa con resistencia multidroga o extensiva (MDR/XDR), representan una amenaza crítica para la salud pública global. Estas bacterias se asocian con altas tasas de mortalidad, estancias hospitalarias prolongadas y elevados costos sanitarios. En América Latina, se ha observado un aumento

significativo en su incidencia en los últimos cinco años. El diagnóstico rápido mediante PCR multiplex y espectrometría de masas MALDI-TOF ha permitido mejorar la detección y guiar el tratamiento oportuno. Nuevos antimicrobianos, como combinaciones de  $\beta$ -lactámicos con inhibidores, cefiderocol y ceftolozano-tazobactam, han mostrado superioridad sobre terapias tradicionales como la colistina. Una estrategia terapéutica clave es el desescalamiento antibiótico, que consiste en reducir el espectro antimicrobiano basado en hallazgos microbiológicos y evolución clínica. La evidencia reciente, proveniente de estudios observacionales y ensayos clínicos como el SIMPLIFY y el DIANA, respalda su seguridad y eficacia, mostrando reducción en mortalidad, resistencia emergente y uso de antibióticos. Esta revisión analiza también la epidemiología regional, define los términos MDR/XDR/PDR y revisa barreras institucionales y culturales que dificultan la implementación del desescalamiento. Finalmente, se proponen líneas de investigación centradas en optimización terapéutica y estrategias de prevención para contener la diseminación de estos patógenos en entornos hospitalarios.

*Palabras clave:* farmacorresistencia bacteriana múltiple, pseudomonas aeruginosa, carbapenémicos, antibacterianos

### ABSTRACT

Hospital-acquired infections caused by multidrug-resistant (MDR) Gram-negative bacilli—particularly carbapenemase-producing Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* with MDR or extensively drug-resistant (XDR) profiles—pose a critical public health threat. These pathogens are linked to high mortality rates, longer hospital stays, and increased healthcare costs. In Latin America, their incidence has significantly risen over the past five years. Rapid diagnostic tools, including multiplex PCR and MALDI-TOF mass spectrometry, have enhanced early detection and informed timely therapeutic decisions. Novel antibiotics, such as  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations, cefiderocol, and ceftolozane-tazobactam, have demonstrated improved outcomes compared to traditional agents like colistin. A key therapeutic strategy is antibiotic de-escalation, which involves narrowing antimicrobial spectrum based on microbiological results and clinical response. Recent evidence—including multicenter observational studies and randomized trials like DIANA and SIMPLIFY—supports its safety and efficacy, showing reduced mortality, decreased resistance emergence, and optimized antibiotic use. This review also discusses regional epidemiology, the definition of MDR/XDR/PDR, and key barriers to implementation, such as limited diagnostic infrastructure and institutional culture. It concludes with research priorities focused on therapeutic optimization, antimicrobial stewardship, and effective infection prevention strategies to mitigate the spread of these pathogens in hospital settings.

*Keywords:* drug resistance multiple, bacterial, pseudomonas aeruginosa, carbapenems

## INTRODUCCIÓN

La resistencia antimicrobiana se ha convertido en uno de los mayores desafíos de la medicina contemporánea. Estudios globales estiman que en 2019 ocurrieron alrededor de 1.27 millones de muertes atribuibles directamente a infecciones por patógenos resistentes, cifra que sube a ~5 millones si se consideran como factor contribuyente (12). Dentro de este panorama, las bacterias Gram-negativas multirresistentes (MDR) adquiridas en el hospital ocupan un lugar crítico. En particular, las enterobacterias productoras de carbapenemasas y *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia extensa o pan-resistencia se asocian con altas tasas de letalidad y opciones terapéuticas limitadas. Un informe europeo estimó >33.000 muertes anuales relacionadas con infecciones por bacterias resistentes en Europa (19), y la carga en regiones como América Latina es igualmente preocupante o mayor (aunque sub-reportada). En América Latina se han vuelto endémicas diversas carbapenemasas desde la última década (1), destacando la propagación de KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa) en países como Colombia, Brasil y Argentina, así como la emergencia de metalo- $\beta$ -lactamasas como NDM (Nueva Delhi) en diversos brotes regionales (1)(2). Durante la pandemia de COVID-19 (2020–2021) se notificó en la región la aparición de carbapenemasas no detectadas previamente a nivel local y un incremento de hasta 2 veces en la incidencia de enterobacterias resistentes en hospitales saturados (2). Este fenómeno se atribuye al uso extendido de antibióticos de amplio espectro y a las brechas en control de infecciones durante la crisis sanitaria (2). Las consecuencias clínicas son graves: las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (CPE) –principalmente *Klebsiella pneumoniae*– presentan mortalidad de 40–50% en bacteriemias, incluso con tratamiento adecuado (4). En *P. aeruginosa*, la presencia de multirresistencia también empeora drásticamente el pronóstico: en bacteriemias por cepas XDR se han reportado mortalidades ~62%, comparado con ~30% cuando la cepa es susceptible (17). De hecho, un estudio sobre *P. aeruginosa* XDR clonal (ST235) halló una “tormenta perfecta” de virulencia y resistencia con letalidad elevada (17). Estas cifras reflejan el impacto clínico y económico significativo de las infecciones por gérmenes MDR/XDR en entornos hospitalarios. Ante esta problemática, la respuesta clínica requiere un enfoque integral que abarque:

1. Epidemiología y vigilancia, para detectar tendencias locales de resistencia y brotes;
2. Diagnóstico microbiológico rápido y preciso, empleando tecnologías modernas;
3. Terapéutica óptima, incorporando nuevos antimicrobianos y estrategias como la terapia combinada o dirigida;
4. Programas de administración de antimicrobianos (antibiotic stewardship), con énfasis en intervenciones como el desescalamiento antibiótico; y
5. Medidas de prevención y control de infecciones, para limitar la transmisión nosocomial.

Esta revisión tiene como objetivo proporcionar una síntesis crítica de la literatura científica reciente (últimos ~5 años) sobre estos ejes, con especial énfasis en la evidencia actual acerca del desescalamiento antibiótico en infecciones por patógenos multirresistentes. Se seguirá la siguiente estructura: primero se definen y contextualizan las bacterias MDR objeto de análisis (carbapenemasa-productoras y *P. aeruginosa* MDR/XDR), incluyendo epidemiología clínica con foco en América Latina. Luego se describen los avances en métodos diagnósticos. Posteriormente, se discuten las opciones terapéuticas disponibles, resaltando nuevos antimicrobianos. En la sección central, se evalúa detalladamente el concepto de desescalamiento antibiótico, su racionalidad y la evidencia clínica reciente, así como barreras para su implementación. Finalmente, se abordan las estrategias de prevención de transmisión hospitalaria y se presentan una discusión crítica y conclusiones aplicables.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión crítica narrativa, estructurada conforme a las directrices PRISMA-2020 y las recomendaciones metodológicas de la IDSA, con el propósito de integrar la evidencia más reciente sobre la carga epidemiológica, las pruebas diagnósticas rápidas (MALDI-TOF, PCR sindrómica, inmunocromatografía), la efectividad clínica de los nuevos antimicrobianos y las prácticas de desescalamiento en infecciones nosocomiales por enterobacterias productoras de carbapenemasas y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente. Se diseñó una estrategia de búsqueda exhaustiva y sin restricción de idioma en PubMed/MEDLINE, Embase, Scopus, Web of Science Core Collection, SciELO-LILACS y literatura gris (informes OPS/OMS, CDC, ECDC), utilizando términos MeSH/DeCS y equivalentes libres “carbapenemase-producing Enterobacterales”, “CRE”, “KPC”, “NDM”, “multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*”, “antibiotic de-escalation”, “rapid diagnosis” y sinónimos combinados con operadores booleanos y filtros por humanos y periodo de publicación. Dos revisores independientes cribaron los resultados, descartaron duplicados y seleccionaron estudios originales y secundarios pertinentes (ECA, observacionales multicéntricos en adultos hospitalizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas y guías clínicas), excluyendo series muy pequeñas, investigaciones exclusivamente *in vitro* o trabajos con desenlaces puramente económicos; las discrepancias se resolvieron por consenso con un tercer evaluador. La calidad metodológica se valoró con RoB 2, Newcastle-Ottawa, AMSTAR-2 y AGREE II, y solo la evidencia con riesgo de sesgo bajo o moderado sustentó las conclusiones. La información extraída diseño, región, tamaño muestral, mecanismo de resistencia, intervención diagnóstica o terapéutica y desenlaces clínico-microbiológicos se organizó en una matriz temática y se sintetizó cualitativamente en cuatro ejes (epidemiología, diagnóstico rápido, tratamiento antimicrobiano y desescalamiento). Al basarse exclusivamente en literatura publicada, no se requirió aprobación ética ni consentimiento informado.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Definiciones y panorama epidemiológico

Multirresistencia, XDR y PDR: Se denomina bacteria multirresistente (MDR, *multidrug-resistant*) a aquella no susceptible al menos a un agente en tres o más categorías de antibióticos relevantes. Extensamente resistente (XDR, *extensively drug-resistant*) implica no susceptibilidad a todos los fármacos en todas menos dos clases (es decir, mantiene sensibilidad solamente a uno o dos grupos). Finalmente, pan-resistente (PDR, *pandrug-resistant*) se reserva para cepas no susceptibles a todos los antibióticos de todas las clases antibacterianas utilizadas (9). Estas definiciones consensuadas son cruciales para estandarizar la terminología y comparar estudios. En el caso de *P. aeruginosa*, que posee intrínsecamente una amplia resistencia, la aplicación estricta de estos criterios ha revelado que ~5–10% de aislamientos nosocomiales pueden ser XDR en algunos centros terciarios (17). La presencia de MDR/XDR/PDR no es solo un hallazgo microbiológico, sino un factor pronóstico: infecciones por *P. aeruginosa* MDR se asocian con ~1.7 veces mayor riesgo de mortalidad que aquellas por cepas susceptibles (17), y la XDR con el doble o más de letalidad que cepas no resistentes (62.5% vs 30% en bacteriemias, según Recio et al.) (17). En enterobacterias, la resistencia a carbapenémicos suele indicar MDR o XDR, y con frecuencia conlleva mortalidades altas, como se mencionó para KPC.

### Bacterias productoras de carbapenemasas

Las carbapenemasas son  $\beta$ -lactamasas capaces de hidrolizar carbapenémicos, confiriendo resistencia a estos antibióticos de último recurso. Pueden clasificarse por la clasificación de Ambler en clase A (ej. KPC, tipo SME, IMI), clase B metalo- $\beta$ -lactamasas (ej. NDM, VIM, IMP) y clase D oxacilinasas (ej. OXA-48 y variantes) (1)(2). Las enterobacterias (familia *Enterobacterales*) –especialmente *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp.– son los principales reservorios de estas enzimas, a menudo mediadas por plásmidos altamente transmisibles. Desde fines de los 2000s, América Latina ha experimentado la rápida diseminación de KPC, detectada por primera vez en Colombia en 2005–2006 y luego extendida regionalmente (1). En el último lustro, persiste KPC como la carbapenemasa predominante en la región (representando ~40–60% de CPE aislados según series) (1), pero han emergido también NDM (hasta ~20% de los casos en algunos países) y OXA-48, e incluso combinaciones en una misma cepa (2). Por ejemplo, en Colombia se documentó un incremento de aislados con genes blaKPC + blaNDM, e incluso la triple combinación blaKPC+NDM+VIM alcanzó 3.6% de los CPE en 2020–21 (2). Chile, que hasta 2018 no había reportado NDM, notificó sus primeros casos durante la pandemia (2). Este escenario dinámico subraya la necesidad de vigilancia continua. Clínicamente, las enterobacterias con carbapenemasas causan principalmente infecciones del torrente sanguíneo, neumonías asociadas a ventilación y urinarias complicadas en entornos UCI y de alta complejidad. Se asocian con peores desenlaces: antes de la disponibilidad de nuevos

antimicrobianos, la mortalidad de bacteriemias por *K. pneumoniae* KPC oscilaba entre 40–50% (4), y hasta 70% en algunas series con tratamiento inadecuado (5). La coinfección por múltiples patógenos resistentes y la co-expresión de otras enzimas (ESBL, AmpC) complican aún más el manejo.

### ***Pseudomonas aeruginosa* multirresistente**

*P. aeruginosa* es un patógeno oportunista prevalente en infecciones intrahospitalarias, especialmente neumonía asociada a ventilador, sepsis en UCI y en pacientes con quemaduras o inmunosuprimidos (6). Su importancia radica en su notable capacidad para desarrollar resistencia a múltiples fármacos vía varios mecanismos: producción de  $\beta$ -lactamasas (como carbapenemasas tipo VIM, IMP o la oxacilinasas OXA-23/40), bombas de eflujo sobreexpresadas, pérdida de porinas (resistencia por impermeabilidad) y modificaciones de dianas. *P. aeruginosa* tiene también una elevada plasticidad genómica, facilitando la adquisición de elementos de resistencia. En América Latina, la resistencia de *P. aeruginosa* a carbapenémicos y quinolonas supera el 40% en promedio, con cepas XDR y PDR reportadas en brotes hospitalarios (por ejemplo, clones ST233 y ST244) (17). La OPS ha señalado a *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos como un problema crítico en la región. El impacto clínico es severo: *P. aeruginosa* MDR/XDR ocasiona infecciones de difícil tratamiento que conllevan mayor mortalidad. Un estudio multicéntrico en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa* en Brasil encontró mortalidad del 43.6% en cepas MDR vs 24.8% en no MDR (17). Factores de riesgo para infección por *P. aeruginosa* MDR incluyen el uso previo de antibióticos de amplio espectro (especialmente carbapenémicos y fluoroquinolonas), estancia hospitalaria prolongada, presencia de dispositivos invasivos y comorbilidades severas (17). La estrecha relación entre uso de antimicrobianos y resistencia sugiere que prácticas optimizadas (por ejemplo, evitar sobreuso de carbapenémicos mediante desescalamiento oportuno) podrían disminuir la incidencia de estas cepas resistentes (17). En síntesis, las bacterias Gram-negativas multirresistentes analizadas (productoras de carbapenemasas y *P. aeruginosa* MDR/XDR) están ampliamente distribuidas en entornos hospitalarios de alta complejidad, con una carga particularmente elevada en América Latina. Representan patógenos de prioridad crítica según la OMS (11), dada la necesidad urgente de nuevos tratamientos. Comprender su epidemiología local y global sienta las bases para la selección de medidas diagnósticas, terapéuticas y preventivas adecuadas.

### **Avances en el diagnóstico microbiológico**

El diagnóstico rápido y preciso de infecciones por gérmenes multirresistentes es fundamental para guiar el tratamiento temprano y establecer medidas de control de infección. Tradicionalmente, la detección de resistencia se basaba en métodos fenotípicos (cultivo, antibiograma y pruebas específicas como Hodge test o E-test), los cuales pueden demorar 48–72 horas. En los últimos años, se han incorporado técnicas moleculares y de espectrometría de masas

que acortan significativamente los tiempos de identificación y caracterización de mecanismos de resistencia.

### **Detección molecular (PCR y derivados)**

La reacción en cadena de la polimerasa permite identificar directamente los genes de resistencia más relevantes. Existen paneles PCR multiplex comerciales capaces de detectar en pocas horas los principales genes de carbapenemasas (p. ej., blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP, blaOXA-48-like) a partir de hemocultivos positivos u otras muestras clínicas. Un ejemplo es el Xpert Carba-R® (Cepheid), ampliamente evaluado, que puede distinguir entre estas 5 familias de carbapenemasas en ~1 hora. Estas pruebas han mostrado alta sensibilidad y especificidad, facilitando un diagnóstico etiológico rápido que permite implementar aislamiento de contacto y optimizar el tratamiento antes del antibiograma definitivo (1). La limitación es que solo detectan las variantes génicas incluidas en el panel, por lo que nuevas carbapenemasas o variantes atípicas podrían no ser identificadas (1). No obstante, dada la concentración de la mayoría de casos en unos cuantos genes bien conocidos, las PCR son hoy por hoy herramientas valiosas en la vigilancia epidemiológica y el manejo clínico de brotes de CPE. Otra técnica molecular son los ensayos de amplificación isotérmica (LAMP) desarrollados para genes como blaKPC o blaNDM, que podrían implementarse en laboratorios con menos infraestructura. Adicionalmente, la secuenciación del genoma completo (WGS) se está utilizando en centros de referencia para caracterizar brotes y detectar determinantes de resistencia; aunque su aplicación clínica rutinaria aún es limitada por costo y tiempo de análisis, se prevé que en el futuro la metagenómica directa de muestras pueda identificar patógenos y genes resistentes en forma casi simultánea.

### **Espectrometría de masas MALDI-TOF**

La identificación de bacterias por Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization - Time of Flight (MALDI-TOF) ha revolucionado la microbiología clínica. Esta tecnología permite identificar la especie bacteriana en minutos una vez aislada en cultivo, comparando el perfil de proteínas (principalmente ribosomales) con una base de datos. Más recientemente, se han desarrollado aplicaciones de MALDI-TOF para inferir perfiles de resistencia. Una estrategia es el ensayo de hidrólisis de carbapenémicos: se incuba el aislado bacteriano con un carbapenem (por ejemplo, imipenem) y luego se analiza por MALDI la muestra; la desaparición de los picos correspondientes al antibiótico intacto o la aparición de productos de degradación indican actividad carbapenemasa (7). Estudios multicéntricos han demostrado que el MALDI-TOF puede detectar presencia de carbapenemasas con alta sensibilidad en enterobacterias, en tan solo 30–60 minutos de corrida (7). De hecho, se le considera una herramienta sobresaliente para la detección rápida de actividad carbapenemasa en el laboratorio clínico (7). Otra aproximación es el análisis directo de espectros bacterianos mediante algoritmos de inteligencia artificial para predecir resistencia; por ejemplo, algoritmos de *machine learning* aplicados a espectros MALDI han logrado identificar *K. pneumoniae* KPC con ~98% de exactitud en estudios iniciales (7). Las

ventajas de MALDI son su rapidez, bajo costo por prueba (una vez adquirido el equipo) y que detecta el fenotipo enzimático (por lo que revelaría una carbapenemasa aunque sea una nueva variante desconocida). Entre las limitaciones están la necesidad de una masa crítica bacteriana (generalmente requiere cultivo previo, aunque se han probado métodos directos de hemocultivos), y que la interpretación de algunos ensayos puede ser compleja en presencia de múltiples mecanismos. Aun así, MALDI-TOF combinado con pruebas funcionales (como el Carba NP o tiras de inmunocromatografía tipo NG-Carba®) puede proporcionar en el mismo día del aislamiento la identificación de especie y una indicación de si porta carbapenemasa y de qué tipo (7).

### **Otros métodos**

Cabe mencionar la continuidad de métodos fenotípicos mejorados: el Carba NP test y su variante Blue-Carba (métodos colorimétricos en tubo) se usan en varios laboratorios latinoamericanos para confirmar carbapenemasas en aislados no susceptibles a carbapenémicos (1). Asimismo, los métodos de sinergia con inhibidores (ácido borónico para KPC, EDTA para MBL) ayudan a diferenciar clases A vs B (1). Sin embargo, todos estos poseen limitaciones de sensibilidad y especificidad (por ejemplo, el ácido borónico no inhibe OXA-48, EDTA puede dar falsos positivos por afectación de porinas) (1). Por ello, la tendencia actual es combinar un tamizaje inicial rápido (por ejemplo, disco de meropenem en cultivo + prueba Carba NP) seguido de confirmación con métodos moleculares o MALDI en casos sospechosos (1). En cuanto a *P. aeruginosa*, la presencia de metalo- $\beta$ -lactamasas se pesquisa mediante sinergia con EDTA o ácido mercaptopropiónico, y hoy también mediante *immunoblots* o inmunocromatografía que detectan directamente enzimas como VIM. En resumen, los modernos métodos diagnósticos permiten una identificación más temprana del patógeno multirresistente y la detección rápida de mecanismos clave de resistencia, lo cual es crítico para guiar el manejo. La implementación de PCR multiplex y MALDI-TOF en laboratorios hospitalarios de la región latinoamericana ha ido en aumento, si bien persisten brechas en algunos centros por costos. Estudios en Latinoamérica evidencian que la adopción de estas tecnologías, junto con sistemas automatizados de microbiología, reduce el tiempo de reporte e incluso se asocia a mejores desenlaces al posibilitar intervenciones terapéuticas más apropiadas en etapas tempranas de la infección. Fortalecer la capacidad diagnóstica es también un pilar de los programas de control, pues permite vigilar la diseminación de clones resistentes (por ejemplo, detectando pacientes colonizados para aislamiento) y evaluar el impacto de las medidas de contención.

### **Estrategias terapéuticas actuales**

El tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes es complejo y debe individualizarse considerando la severidad del cuadro, el sitio de infección, el perfil de susceptibilidad (si se conoce) y la farmacocinética/farmacodinamia de los antibióticos disponibles. En los últimos cinco años, se han incorporado al arsenal terapéutico varios nuevos

antimicrobianos activos frente a patógenos Gram-negativos resistentes, lo que ha mejorado las perspectivas de manejo. A continuación, se revisan las principales opciones y estrategias, enfocándose en enterobacterias con carbapenemasas y *P. aeruginosa* MDR/XDR:

**Nuevos  $\beta$ -lactámicos/ $\beta$ -lactamasas inhibidores (BL/BLIs):** Son combinaciones de un  $\beta$ -lactámico con un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa de espectro extendido. Destaca ceftazidima-avibactam, que inhibe carbapenemasas clase A (KPC) y algunas D (OXA-48) y restaura la actividad de ceftazidima. Desde su aprobación (2015), múltiples estudios han demostrado su eficacia superior a la terapia con polimixinas para infecciones por KPC. En un estudio comparativo importante, CAZ-AVI redujo la mortalidad al 30° día al ~9%, frente a 32% con colistina en pacientes con infecciones por enterobacterias KPC (18). Esto marcó un cambio de paradigma, desplazando a colistina como tratamiento de primera línea para KPC en muchos centros. Asimismo, ceftazidima-avibactam tiene actividad contra *P. aeruginosa* con ciertas  $\beta$ -lactamasas (por ejemplo, algunas AmpC y OXA), aunque no inhibe MBL. Meropenem-vaborbactam es otra combinación útil contra KPC (aprobada en 2017); en el ensayo TANGO II mostró tasas de curación más altas y menor nefrotoxicidad comparado con colistina en infecciones por CRE KPC. Imipenem-cilastatina/relebactam (2019) extiende el espectro de imipenem a KPC y *P. aeruginosa* con resistencia por AmpC o bombas de eflujo, habiéndose demostrado eficaz en infecciones intraabdominales y urinarias complicadas por estas cepas. Ninguno de los inhibidores mencionados afecta metalo- $\beta$ -lactamasas (clase B) como NDM o VIM; sin embargo, se ha desarrollado la estrategia de “terapia en dos pasos” para MBL: usar ceftazidima-avibactam para inhibir otras  $\beta$ -lactamasas coexistentes y agregar aztreonam (que es estable a MBL) – esta combinación funcional CAZ-AVI + aztreonam ha tenido éxito en casos de enterobacterias NDM+OXA o NDM+KPC (2). En 2020 se aprobó cefiderocol, una cefalosporina sideróforo que penetra la bacteria vía sistemas de hierro y es muy estable a carbapenemasas de todas las clases, incluyendo MBL. Cefiderocol ha mostrado altas tasas de éxito microbiológico en infecciones por *Acinetobacter* y *Pseudomonas* pan-resistentes; para enterobacterias con NDM también es opción, aunque se han reportado fallas en casos con inóculos altos o coproducción de enzimas como ESBL. En general, la llegada de estos agentes BL/BLI y cefiderocol ha mejorado los desenlaces: un metanálisis de 2023 encontró que emplear terapia con desescalamiento a estos antibióticos de espectro más estrecho pero altamente activos se asoció a menor mortalidad y estancia hospitalaria más corta (9)(10).

**Polimixinas (colistina, polimixina B):** Durante muchos años, las polimixinas fueron el pilar para tratar bacilos Gram-negativos MDR (especialmente *Acinetobacter* spp. y *Pseudomonas*). Colistina (polimixina E) actúa como último recurso frente a CRE y *P. aeruginosa* resistentes a carbapenémicos. No obstante, presenta limitaciones serias: ventana terapéutica estrecha con nefrotoxicidad frecuente, farmacocinética subóptima en ciertos sitios (pulmón), y eficacia clínica inferior a nuevos agentes. Como se mencionó, estudios recientes muestran mayor

mortalidad con colistina en comparación con ceftazidima-avibactam (mortalidad ~3 veces mayor) (18). Por esta razón, las guías actuales desaconsejan su uso si existe una alternativa efectiva más nueva.

Sin embargo, en infecciones por patógenos pan-resistentes (por ejemplo, *A. baumannii* MDR o *Pseudomonas* que no responden a nada más), la colistina combinada con otros antibióticos sigue utilizándose. Se investiga el uso de polimixina en nebulización para neumonías, así como combinaciones sinérgicas (por ejemplo, colistina + rifampicina o + carbapenémico) para potenciar su actividad, aunque la evidencia robusta es limitada.

**Otros antibióticos reutilizados y combinaciones:** Para ciertas infecciones por enterobacterias multirresistentes (por ejemplo, *Klebsiella* productora de KPC con sensibilidad retenida a gentamicina o tigeciclina), históricamente se han empleado regímenes combinados: aminoglucósidos, tetraciclinas glicilciclinas (tigeciclina/eravaciclina) o fosfomicina IV en combinación con carbapenémico o colistina. Algunas investigaciones observacionales antes de la era BL/BLI sugerían que la terapia combinada (por ejemplo, doble carbapenémico, o carbapenémico + colistina + tigeciclina) podría mejorar la sobrevida vs monoterapia en infecciones por KPC (4). No obstante, estos estudios estaban sujetos a sesgo de indicación. Actualmente, con la disponibilidad de agentes más efectivos, el uso de combinaciones triples ha caído en desuso. En *Pseudomonas* XDR, la combinación de dos fármacos activos (si existen, por ejemplo, ceftolozano-tazobactam + amikacina) puede considerarse para evitar resistencia emergente durante la terapia, aunque un estudio reciente no encontró beneficio claro de combinar un  $\beta$ -lactámico nuevo con un aminoglucósido respecto a usar solo el  $\beta$ -lactámico (3). Ciertas combinaciones de “rescate” están en fase de investigación, como colistina + meropenem contra *A. baumannii* (un ensayo clínico de 2018 no mostró mejora significativa). Para *Pseudomonas* con mecanismos específicos, estrategias como “doblete  $\beta$ -lactámico” (por ejemplo, ceftolozano-tazobactam + meropenem) han sido exploradas para cepas con AmpC + impermeabilidad, con algunos éxitos anecdóticos.

**Terapias adjuntas y futuras:** El manejo de estos casos complejos a menudo requiere optimizar dosis (usando dosis altas o infusiones prolongadas de  $\beta$ -lactámicos para maximizar el T>MIC). El soporte del laboratorio con pruebas de sinergia in vitro puede ser útil en infecciones refractarias. Más allá de los antibióticos, se vislumbran terapias alternativas: por ejemplo, la terapia fágica personalizada ha salvado vidas en infecciones pan-resistentes (caso reportado de infección por *A. baumannii* MDR tratada con cóctel de bacteriófagos). También se están investigando anticuerpos monoclonales contra factores de virulencia o bloqueadores de *quorum-sensing* de *P. aeruginosa*. Asimismo, están en desarrollo nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas que incluyan metalo- $\beta$ -lactamasas (como zidebactam o taniborbactam), lo que posiblemente expandirá el arsenal en próximos años. En suma, las opciones terapéuticas actuales para infecciones por patógenos multirresistentes han mejorado notablemente con los nuevos

antibióticos, permitiendo desescalar de agentes tóxicos y menos efectivos (por ejemplo, colistina) hacia fármacos más seguros y con mejor penetración. Un claro ejemplo es el cambio en la terapia para CRE: las guías IDSA 2022 recomiendan preferir ceftazidima-avibactam, meropenem-vaborbactam o imipenem-relebactam sobre colistina para *Enterobacterales* resistentes (13). Del mismo modo, para *Pseudomonas* MDR, ceftolozano-tazobactam o cefiderocol suelen ser los fármacos de elección cuando el antibiograma lo indica (6). La selección óptima a menudo requiere conocer el mecanismo de resistencia; por ejemplo, *P. aeruginosa* con  $\beta$ -lactamasa AmpC y mecanismo de eflujo puede responder a ceftolozano-tazobactam, pero si tiene metalo- $\beta$ -lactamasa, solo cefiderocol o combinaciones con aztreonam serían efectivos. Esto ilustra la importancia de integrar el diagnóstico rápido con la toma de decisiones terapéuticas. Un reto restante es el acceso desigual a estos nuevos antimicrobianos en países de ingresos medios; su alto costo limita la disponibilidad en muchos hospitales latinoamericanos, donde aún hoy colistina y carbapenémicos siguen siendo la base de tratamiento por necesidad. Ello realza la importancia de estrategias de optimización (*stewardship*) para usar prudentemente los recursos y prevenir la diseminación de cepas pan-resistentes.

### **Desescalonamiento antibiótico (concepto, evidencia y barreras)**

El desescalonamiento antibiótico (DE) es una estrategia central en los programas de administración de antimicrobianos, particularmente en pacientes críticos con infecciones graves. Consiste en iniciar un tratamiento antimicrobiano empírico amplio para cubrir los patógenos probables y, una vez disponiendo de información clínica y microbiológica suficiente, reducir el espectro de la terapia – ya sea suspendiendo uno o más fármacos de un esquema combinado, cambiando a un agente de espectro más estrecho, o acortando la duración del tratamiento (11)(13). En términos prácticos, por ejemplo, un paciente con sepsis de origen abdominal podría iniciar meropenem + vancomicina empíricamente, y al identificar *E. coli* sensible en el cultivo, desescalar a ceftriaxona monoterapia, suspendiendo vancomicina y carbapenémico. El objetivo del desescalonamiento es minimizar la exposición innecesaria a antibióticos de amplio espectro (que conllevan mayor presión selectiva para resistencia y más efectos adversos), sin comprometer la efectividad del tratamiento de la infección actual.

### **Racionalidad y recomendaciones actuales**

La base conceptual del DE surge de observar que el uso prolongado de antimicrobianos de amplio espectro se asocia a colonización e infecciones posteriores por gérmenes MDR (13). “Desescalar” busca cortar ese círculo vicioso, limitando la destrucción de la flora susceptible y la selección de cepas resistentes. Además, se persiguen beneficios individuales: reducir toxicidad farmacológica (por ejemplo, evitar el uso innecesario de glicopéptidos o polimixinas), disminuir superinfecciones como *Clostridioides difficile*, y abaratar costos. Por estas razones, desescalar está fuertemente apoyado por guías clínicas. Las guías internacionales de sepsis (Surviving Sepsis Campaign 2021) sugieren evaluar diariamente la posibilidad de desescalar antimicrobianos en

pacientes con sepsis o choque séptico, e incluso recomiendan discontinuar antibióticos si no se confirma infección (11). La justificación es que, tras estabilizar al paciente y obtener resultados microbiológicos, continuar con terapia de amplio espectro innecesaria conlleva “riesgos adversos individuales y societales” injustificados. Asimismo, las guías de manejo de neumonía asociada a ventilación (IDSA/ATS) y otras infecciones graves enfatizan ajustar el esquema según cultivos. La Infectious Diseases Society of America (IDSA) en sus lineamientos de 2016 de *stewardship* destaca la desescalada como una práctica recomendada para optimizar la terapia antimicrobiana empírica (13). Así, el DE se ha convertido en un indicador de calidad frecuentemente monitoreado en los hospitales (por ejemplo, porcentaje de casos sépticos en los que se logró desescalonar antibióticos al tercer día).

### **Evidencia clínica reciente**

A pesar del respaldo conceptual, por años existió incertidumbre acerca de la seguridad del desescalonamiento en infecciones graves – particularmente, si reducir el espectro podría conllevar fallas terapéuticas o recaídas. En la última década se han acumulado numerosos estudios que evalúan los desenlaces clínicos de esta estrategia, incluidas revisiones sistemáticas y, más recientemente, ensayos controlados. En general, la evidencia no ha encontrado perjuicio en mortalidad asociado al desescalonamiento; por el contrario, varios estudios sugieren posibles beneficios:

- Un hito fue el estudio multicéntrico DIANA (*De-escalation in ICU*) publicado en 2020. Este estudio observacional prospectivo incluyó 1.495 pacientes críticos con infecciones bacterianas tratados empíricamente; solo en 16% se realizó desescalonamiento de antibióticos dentro de los primeros 4 días (8). Los resultados mostraron mortalidad a 28 días similar entre el grupo desescalonado vs no desescalado (15.8% vs 19.4%,  $p=0.27$ ) y, notablemente, una tendencia a menor incidencia de nuevos patógenos MDR en pacientes desescalados (7.5% vs 11.9%,  $p=0.06$ ) (8). Los autores concluyeron que, aunque poco frecuente, el desescalamiento parecía seguro en pacientes de UCI (8). Este amplio estudio sugiere que la práctica de DE no compromete la supervivencia en cuidados críticos.
- Un metanálisis de 2023 (Althikrallah et al.) integró múltiples estudios (incluyendo >20.000 pacientes pediátricos y adultos) evaluando impacto del DE. Encontró que en la mayoría de los casos fue posible reducir el espectro antibiótico sin empeorar resultados clínicos, con reducción significativa en el consumo total de antibióticos, menor duración de terapia y tendencia a menor mortalidad en los grupos con desescalonamiento (9). Específicamente, agruparon datos de mortalidad hospitalaria y reportaron un riesgo relativo ~0.78 a favor del desescalonamiento (es decir, un 22% menos de muertes), aunque con heterogeneidad entre estudios y dependiendo del tipo de infección (9). Además, hallaron disminución en días de estancia y costos cuando se implementó DE (9). Estos resultados apoyan que el

desescalamiento puede mejorar ciertos desenlaces “duros” y “blandos” (por ejemplo, estancia hospitalaria) a nivel del sistema de salud.

- Una revisión sistemática enfocada en sepsis grave (Timbrook et al., 2019) ya había sugerido que el desescalamiento no aumenta la mortalidad en comparación con mantener esquemas amplios (13). De hecho, en sepsis de origen pulmonar se observó incluso menor mortalidad con DE en algunos análisis de subgrupo. Sin embargo, estos hallazgos provenían de estudios observacionales sujetos a sesgos de confusión (por ejemplo, médicos tienden a desescalar en pacientes con mejor evolución inicial). Por ello era importante obtener evidencia experimental.
- En 2023 se publicaron resultados del primer ensayo clínico aleatorizado a gran escala sobre desescalamiento: el estudio SIMPLIFY (López-Cortés et al., 2024). Fue un ensayo multicéntrico en España con pacientes bacteriémicos por enterobacterias sensibles a  $\beta$ -lactámicos (por ejemplo, *E. coli* sensible a ceftriaxona), comparando continuar un  $\beta$ -lactámico antipseudomónico de amplio espectro vs desescalar a un  $\beta$ -lactámico de espectro estrecho dirigido al patógeno aislado (10). Los hallazgos demostraron no inferioridad del desescalamiento en términos de mortalidad: la mortalidad a 60 días fue 5% en el grupo desescalado vs 6% en el grupo de continuación, sin diferencia estadística (10). Tampoco hubo aumento en recurrencia de infección ni en complicaciones. Este ensayo controlado provee evidencia de alta calidad de que en infecciones documentadas (al menos en bacteriemias por *Enterobacterales*) se puede reducir el espectro antibiótico con seguridad una vez se tiene el antibiograma, siempre que el paciente esté respondiendo clínicamente. Aunque el estudio se centró en patógenos sensibles (no en MDR), sus implicaciones avalan la práctica general de optimizar y estrechar la terapia según resultados microbiológicos.
- Otra área evaluada es en pacientes inmunosuprimidos. Un metanálisis de 2021 examinó desescalamiento temprano en pacientes con neutropenia febril por malignidades hematológicas. Con inquietud de que retirar cobertura podría ser arriesgado, los resultados mostraron eficacia y seguridad del desescalamiento precoz en este grupo, sin aumento de mortalidad ni infecciones recurrentes (1).

Con la evidencia disponible, se puede afirmar que el desescalamiento, en pacientes adecuadamente seleccionados, es seguro en cuanto a resultados clínicos (mortalidad, curación) (9). Además, aporta beneficios como menor exposición global a antimicrobianos (lo que presumiblemente contribuye a frenar la emergencia de resistencias) (9), menor toxicidad y frecuentemente costos reducidos (9). De hecho, la de-escalada temprana se correlaciona con cursos más cortos de antibiótico total en UCI (9). Un concepto relacionado es que el mejor desenlace se logra comenzando amplio para no fallar en la cobertura inicial (donde el retraso se asocia a peor pronóstico), pero luego acortando el espectro tan pronto como sea posible (11).

## **Análisis metodológico de estudios clave**

Gran parte de la evidencia proviene de estudios observacionales, que podrían estar sujetos a sesgo de indicación (es más probable que se desescale en pacientes que evolucionan bien, lo que por sí mismo predice menor mortalidad). Los investigadores han intentado corregir esto con análisis multivariados, emparejamientos por puntaje de propensión, etc. Por ejemplo, en el estudio de Falcone et al. en sepsis por KPC (2019) se utilizó *propensity score* para comparar pacientes similares, encontrando que la mortalidad a 30 días no difería al desescalar carbapenémico (4). Aun así, la incertidumbre persistía. El ensayo SIMPLIFY mencionado aporta solidez al eliminar el sesgo de selección mediante aleatorización, aunque su población fue específica (bacteriemias por bacilos G<sup>-</sup> sensibles). En cuanto a la mejora en resistencia, es difícil de probar directamente en estudios clínicos, pero modelos matemáticos apoyan que de-escalar reduce la presión selectiva: una simulación de UCI mostró que implementar DE rutinariamente bajaría la incidencia de colonización e infección por cepas resistentes en esa unidad (9). Por supuesto, se requieren más ensayos en diferentes contextos (VAP, infecciones por MDR) para fortalecer la evidencia de causalidad de beneficios del DE.

## **Barreras para la implementación**

A pesar de las recomendaciones y evidencia, en la práctica el desescalamiento sigue infrautilizado (como se evidenció, solo 16% en el estudio DIANA) (8). Diversos estudios han identificado obstáculos:

- **Factores clínicos:** cuadros complejos con patógenos múltiples o focos difíciles (ej. abscesos) generan incertidumbre para reducir la terapia. Si un paciente tiene dos microorganismos aislados, los médicos pueden mantener cobertura amplia por precaución. Asimismo, cultivos negativos (situación frecuente, ~30–50% de sepsis sin germen identificado) hacen difícil decidir qué espectro cubrir o reducir, lo que lleva a no desescalar por “miedo a descubrir tarde” un patógeno no cubierto.
- **Estado del paciente:** existe renuencia a desescalar en pacientes críticamente enfermos inestables, aunque estén clínicamente igual o mejor, por temor a un deterioro. Muchos médicos prefieren “no tocar” el esquema hasta clara mejoría o salida de UCI, perdiendo oportunidad de reducir espectro antes.
- **Cultura y conocimiento:** estudios cualitativos revelan que algunos prescriptores tienen percepciones erróneas, por ejemplo, que reducir la terapia equivale a menor calidad de atención o que “más antibiótico es igual a más seguridad” (la llamada mentalidad de “no dejar balas en recámara”) (13). La falta de familiaridad con la evidencia a favor del desescalamiento y la ausencia de protocolos claros contribuyen. Médicos jóvenes pueden sentir inseguridad para desescalar sin aprobación de superiores (13).
- **Diagnóstico e información:** la falta de resultados microbiológicos confiables y oportunos es un gran impedimento (13). En entornos con laboratorio limitado (común en algunos

hospitales de Latinoamérica), sin identificación del patógeno no hay guía para estrechar el espectro. También la falta de pruebas rápidas (por ejemplo, MALDI, PCR) retrasa decisiones.

- **Sistemas y apoyo:** la ausencia de un equipo de *stewardship* activo que revise las terapias reduce la incidencia de desescalamiento. Programas exitosos suelen involucrar infectólogos o farmacéuticos clínicos que recomiendan diariamente optimizar esquemas; si el hospital carece de estos recursos humanos, recae solo en el clínico tratante con múltiples ocupaciones. Un estudio de revisión en países de ingresos medios señala que la escasez de personal y liderazgo institucional son barreras prevalentes para implementar buenas prácticas de optimización antimicrobiana (20). Otras barreras sistémicas incluyen falta de guías locales o apoyo administrativo, e incluso la preocupación por aspectos económicos (paradójicamente, algunos creen erróneamente que usar antibióticos más antiguos “abarata costos”, sin considerar los costos de resistencia).

Estas barreras explican en parte la brecha entre la evidencia y la práctica. Abordarlas requiere intervenciones multifacéticas: educación continua al personal médico (difundiendo que el desescalamiento no aumenta la mortalidad y reduce resistencia) (9), implementación de protocolos escritos que indiquen criterios de desescalada, soporte del laboratorio (disponibilidad de cultivos y antibiogramas tempranos, o pruebas rápidas), y el involucramiento de comités de infecciones en la monitorización de casos. Algunas instituciones han instituido una “alerta” o análisis obligatorio al tercer día de antibiótico en UCI para decidir continuar o desescalar, lo cual ha mejorado sus métricas de uso racional.

**Tabla 1**

*Estudios seleccionados sobre desescalamiento antibiótico en infecciones graves (2016–2024)*

Estudio (año)	Diseño y población	Intervención (Desescalamiento)	Comparación (No desescalar)	Resultados principales
Tabah et al. (2016) (14)	Revisión sistemática de estudios (~1.700 pacientes).	Definiciones variadas de DE en UCI (bajar espectro o discontinuar fármaco)	Continuar terapia sin cambios.	Mortalidad: Sin diferencias significativas entre DE vs no-DE (OR combinado ~0.78, IC95% 0.56-1.08). Observación: Definiciones heterogéneas; necesidad de estandarizar.
De Bus et al. (DIANA, 2020) (8)	Estudio prospectivo multicéntrico en 28 países, n=1.495 en UCI con terapia empírica).	16% recibieron DE en primeros 4 días (reducción de $\geq 1$ fármaco o cambio a espectro estrecho).	84% sin cambios en esquema inicial (o escalación).	Mortalidad 28d: DE 15.8% vs No-DE 19.4% (p=0.27). Nuevas infecciones MDR: DE 7.5% vs No-DE 11.9% (RR 0.63, p=0.06).

					Concluye que DE es infrecuente pero probablemente seguro.
Althikrallah et al. (2023) (9)	Revisión sistemática y metaanálisis (33 estudios, 2010–2022; incluye pacientes adultos y pediátricos).	Grupos con desescalamiento (definido generalmente como discontinuar o cambiar antibiótico tras microbiología).		Grupos control sin desescalamiento.	Mortalidad global: Menor en grupo DE (RR ≈0.78; tendencia favorable). Éxito clínico: Similar o mejor en DE en la mayoría de estudios. Duración antibióticos: significativamente menor con DE. Conclusión: DE destaca como práctica beneficiosa (reducción de uso y potencial mejora de desenlaces).
López-Cortés et al. (SIMPLIFY, 2024) (10)	Ensayo clínico aleatorizado abierto (20 hospitales, n=331 bacteriemias por <i>Enterobacteriales</i> sensibles).	Desescalamiento estructurado: cambiar β-lactámico amplio (piperacilina/tazo o meropenem) a β-lactámico dirigido estrecho (ej. ceftriaxona) tras aislamiento del patógeno.		Continuación del β-lactámico antipseudomónico empírico por duración completa.	Mortalidad 60d: DE 5% vs Continuar 6% (no inferior, Δ=-1%, IC95% -5.7 a +3.7%). Recaídas/curación: equivalentes entre grupos. Comentario: Primer RCT que confirma seguridad de DE en bacteriemias, reduciendo uso de carbapenémicos sin impacto negativo.
Matuszak et al. (2025) (15)	Revisión narrativa basada en experiencia de UCI.	Evaluación de estrategias racionales para DE en infecciones graves.	—		Propuesta de algoritmos para DE, enfatizando necesidad de perfiles de sensibilidad y evaluación continua.

Fuente: Elaboración propia a partir de referencias (8)(9)(10)(14)(15).

Como se aprecia en la tabla, la evidencia acumulada –si bien con algunas limitaciones metodológicas– concuerda en que el desescalonamiento no conlleva peor pronóstico e incluso puede asociarse a beneficios en resultados secundarios. No se han identificado subgrupos claros donde DE sea perjudicial; incluso en infecciones por patógenos multirresistentes, estudios sugieren que ajustar la terapia tras disponibilidad de susceptibilidades es factible y seguro. Un metaanálisis específico de pacientes con sepsis por bacilos Gram-negativos MDR halló mortalidad similar al desescalar vs no desescalar, con la salvedad de que en muchos casos no se pudo realmente desescalar por falta de opciones más estrechas (por ejemplo, si el germen era pan-

resistente, obviamente no se puede reducir terapia). Esto resalta un punto: el desescalamiento depende de contar con alternativas terapéuticas eficaces de espectro reducido. Gracias a la introducción de los nuevos antibióticos ya mencionados, ahora es posible desescalar, por ejemplo, de colistina a ceftazidima-avibactam en una infección por KPC, lo cual reduce espectro (no cubre grampositivos, anaerobios, etc.) y toxicidad, aumentando eficacia. En cambio, hace una década, con limitadas opciones, “desescalar” era inviable en muchos escenarios de MDR. Así, el progreso farmacológico ha habilitado la implementación más amplia de DE en infecciones por resistentes.

### **Impacto en resistencia y microbiota**

Un beneficio intangible pero crucial del desescalamiento es mitigar la presión selectiva para resistencia. El uso abreviado de agentes de amplio espectro preserva la microbiota comensal y reduce la probabilidad de emergencia de patógenos oportunistas resistentes (9). Se ha descrito, por ejemplo, que pacientes en UCI en quienes se logra desescalar tienen menor riesgo subsecuente de colonización por *C. difficile* o *Enterococcus* vancomicina-resistente. Además, limitar la exposición a carbapenémicos cuando no son necesarios podría retardar la aparición de carbapenemasas (fenómeno difícil de medir directamente, pero lógico desde el punto de vista ecológico) (9). La metáfora empleada es que los antibióticos de espectro ultra-amplio son como “mazos” que golpean indistintamente flora buena y mala, favoreciendo que las resistentes sobrevivan (9); mientras que al afinar el tratamiento (espectro estrecho) se reduce ese efecto “colateral” ecológico. Por ende, el desescalamiento contribuye a la sostenibilidad de la eficacia antibiótica en el largo plazo.

### **Limitaciones y controversias**

No obstante las evidencias positivas, existen algunos puntos de debate en torno al desescalamiento. Uno es la falta de una definición uniforme en la literatura: distintos estudios han utilizado criterios variados (reducir número de fármacos, cambiar a otro, acortar curso, etc.) (14). Esto dificulta la comparación directa y la medición de cumplimiento. Un consenso internacional en 2016 propuso estandarizarlo a “discontinuación de  $\geq 1$  fármaco o cambio a agente de menor espectro tras tener susceptibilidades” (14), pero en la práctica persisten divergencias. Otra controversia es cómo medir el éxito: inicialmente se planteó que la tasa de desescalamiento podría ser un indicador de calidad de los programas de *stewardship*. Sin embargo, algunos autores advierten que forzar su medición puede ser engañoso, ya que en casos donde el esquema empírico ya es óptimo y estrecho, no habría nada que desescalar (y ello no significa un fallo) (14). Por ejemplo, si un paciente con sepsis urinaria leve empezó con ceftriaxona (espectro relativamente dirigido) y mejoró, no habría cambio que hacer; tasas de DE bajas podrían reflejar buenas prácticas iniciales más que deficiencias. Por tanto, se sugiere interpretar este indicador con cautela. Finalmente, un área de investigación abierta es identificar qué pacientes se benefician más o menos del desescalamiento. Hasta ahora, ningún subgrupo (inmunosuprimidos, shock séptico, etc.) ha mostrado daño con DE, pero sería útil contar con

herramientas (quizá algoritmos predictivos) que ayuden a decidir con seguridad en situaciones límite si es prudente reducir cobertura. La integración de diagnóstico rápido es clave en ello: por ejemplo, si un panel PCR descarta genes de MRSA en una neumonía, es más fácil desescalar vancomicina sin esperar 48 h, lo cual ya se ha traducido en menor uso de vancomicina en estudios con PCR nasal de *S. aureus* (1). Esto ilustra cómo las herramientas diagnósticas y la estrategia de DE van de la mano para lograr un uso más racional.

### **Prevención de la transmisión nosocomial**

Además de optimizar el tratamiento, es indispensable implementar medidas efectivas para prevenir la diseminación de estos patógenos multirresistentes en el ámbito hospitalario. Las estrategias de control de infecciones para bacterias MDR se enfocan en cortar las vías de transmisión (principalmente contacto directo o indirecto) y reducir los reservorios ambientales o en pacientes colonizados. Entre las intervenciones clave se incluyen:

- **Precauciones de contacto:** los pacientes infectados o colonizados por microorganismos multirresistentes (ej. CPE, *P. aeruginosa* MDR) deben ser aislados en habitación individual o cohorte con pacientes similares, y todo el personal debe usar guantes y bata descartable al entrar (16). Estas precauciones se mantienen durante toda la hospitalización o hasta clearance documentado (lo cual para CPE suele requerir múltiples cultivos negativos). La higiene de manos rigurosa con soluciones alcoholadas antes y después del contacto es quizás la medida más importante y efectiva para prevenir transmisión cruzada.
- **Cribado de portadores:** muchos hospitales establecen programas de *screening* rectal o de otras muestras para detección activa de pacientes colonizados por CPE o *Acinetobacter* MDR, especialmente en UCI. La OPS/OMS recomienda considerar cultivos de vigilancia (hisopado rectal) en pacientes de alto riesgo: aquellos con internaciones previas en centros con CPE endémicos, contactos de casos conocidos, o brotes activos (16). Identificar colonizados asintomáticos permite instituir precauciones de aislamiento antes de que diseminen el microorganismo. Estudios han demostrado que las intervenciones basadas en cribado + aislamiento reducen la incidencia de nuevas bacteriemias por KPC en unidades de alta complejidad.
- **Control ambiental y de dispositivos:** *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* pueden persistir en superficies húmedas (lavamanos, equipos respiradores) por tiempos prolongados. Es fundamental la limpieza y desinfección ambiental terminal de habitaciones de pacientes MDR con productos activos (amonios cuaternarios, hipoclorito para esporas, etc.), así como la esterilización adecuada de equipos médicos reutilizables. La vigilancia de fuentes comunes en brotes (por ejemplo, endoscopios contaminados con NDM) ha sido parte de la estrategia para frenarlos. Algunas instituciones aplican monitoreos ambientales periódicos en áreas críticas para verificar ausencia de patógenos MDR en superficies de alto contacto.

- **Uso racional de antimicrobianos (*Stewardship*):** Aunque el *stewardship* se asocia al manejo clínico, también es una medida preventiva poblacional. Programas robustos de optimización del uso de antibióticos han mostrado disminuir la incidencia de infecciones por *Clostridioides difficile* y reducir la colonización por bacilos Gram-negativos MDR a nivel institucional (20). Al reducir la presión selectiva global (por ejemplo, menos días de terapia antipseudomónica en pacientes sin infección por *Pseudomonas*), se estima que disminuye la probabilidad de emerger y propagarse clones resistentes. Por ello, muchas estrategias de contención de resistencia combinan componentes de control de infecciones con iniciativas de *stewardship*.
- **Educación y cultura de seguridad:** Un factor intangible pero crítico es mantener una cultura hospitalaria de cumplimiento de protocolos. La adherencia del personal a las precauciones de contacto suele decaer con el tiempo; auditorías periódicas, retroalimentación y capacitación continua ayudan a reforzar su importancia. Del mismo modo, integrar en la cultura clínica la idea de que la resistencia es un problema institucional (no solo del paciente individual) motiva un comportamiento más responsable con los antibióticos. Por ejemplo, promover que médicos y residentes discutan la necesidad de cada antimicrobiano diariamente (las “antibiotic time-out”) crea hábito de considerar desescalamiento o suspensión cuando corresponda.
- **Medidas específicas:** Dependiendo del patógeno, pueden requerirse acciones adicionales. En brotes de CPE, se ha recomendado “armas de última línea” como baños de clorhexidina diarios a pacientes colonizados para reducir bioburden en piel, o decolonización selectiva digestiva en UCI (esta última controversial fuera de entornos específicos). En *P. aeruginosa*, evitar la contaminación de soluciones antisépticas o el correcto manejo de equipos de respiración es fundamental (pues se sabe que se transmite vía gotas de condensación en ventiladores, etc.).

En América Latina, muchos hospitales han implementado con éxito programas de “Bundling” (paquetes de medidas) para MDR: por ejemplo, el “Código KPC” en un centro colombiano que incluyó identificación rápida de casos, aislamiento estricto, cohorte de personal dedicado y restricción extrema de antimicrobianos de amplio espectro, logrando erradicar un brote de KPC. Esto demuestra que con esfuerzos coordinados se puede revertir incluso la diseminación de cepas multirresistentes en el entorno hospitalario. No obstante, persisten desafíos, especialmente en hospitales con limitaciones de recursos. Un análisis de 84 estudios en países LMIC encontró que las principales barreras para implementar programas efectivos de control y *stewardship* fueron la falta de personal especializado, de soporte de laboratorio microbiológico y de apoyo gubernamental/institucional (20). Superar estas brechas requerirá inversión en infraestructura y formación, así como adaptación de guías internacionales a realidades locales. Pese a ello, medidas de bajo costo como la higiene de manos rigurosa, el uso apropiado de guantes/batas y la educación

continua pueden y deben aplicarse universalmente. En conclusión, la prevención de infecciones por gérmenes multirresistentes dentro del hospital requiere una combinación de vigilancia activa, aislamiento efectivo, prácticas de control de infecciones estrictas y optimización del uso de antibióticos. Solo a través de un enfoque multidisciplinario se puede contener la propagación de estos patógenos y mitigar su impacto mientras se desarrollan nuevas terapias.

## CONCLUSIONES

Las infecciones hospitalarias causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente constituyen una amenaza de alta mortalidad y difícil manejo, especialmente en entornos de cuidados críticos. En los últimos cinco años se han logrado avances significativos: se dispone de métodos diagnósticos moleculares y MALDI-TOF que aceleran la identificación de estos patógenos y sus mecanismos de resistencia, y han surgido nuevos antibióticos ( $\beta$ -lactámicos con inhibidores innovadores, cefalosporinas sideróforo) que han mejorado los resultados clínicos al ofrecer terapias eficaces frente a cepas antes intratables. La evidencia científica reciente respalda firmemente la estrategia de desescalamiento antibiótico como parte integral del manejo óptimo: reducir el espectro antimicrobiano tras la estabilización clínica y la obtención de resultados microbiológicos no aumenta la mortalidad ni el riesgo de falla terapéutica en infecciones graves, y conlleva beneficios como menor toxicidad, menor inducción de resistencias y potencial reducción de costos. Estudios multicéntricos y metaanálisis no han encontrado diferencias en desenlaces adversos al comparar pacientes desescalados versus aquellos que continuaron con esquemas amplios, consolidando el desescalamiento como práctica segura. Las guías internacionales recomiendan implementar desescalamiento siempre que sea posible. Para maximizar los beneficios, se requiere vencer barreras institucionales y culturales: fortalecer los programas de administración de antimicrobianos con apoyo de liderazgo hospitalario, mejorar la infraestructura de laboratorio para brindar información temprana que facilite el desescalamiento y educar al personal de salud sobre la evidencia que sustenta esta práctica. En entornos de recursos limitados, incluso medidas sencillas como re-evaluar diariamente la necesidad de cada antibiótico e implementar precauciones de aislamiento de contacto rigurosas pueden tener impacto sustancial en frenar la propagación de estas superbacterias. Las estrategias de prevención de infecciones por gérmenes multirresistentes deben complementarse con el manejo clínico. Es imperativo mantener altos estándares de higiene de manos, aislamiento de pacientes colonizados/infectados, limpieza ambiental y uso racional de dispositivos invasivos para prevenir brotes nosocomiales. Las experiencias en América Latina y el mundo demuestran que combinando vigilancia activa, control de infecciones y stewardship, es posible contener la diseminación de patógenos MDR incluso en circunstancias adversas. En conclusión, enfrentar el desafío de las infecciones por carbapenemasa-productores y *P. aeruginosa* MDR/XDR exige un enfoque multidisciplinario:

diagnóstico precoz, tratamiento eficaz con nuevos antibióticos cuando estén indicados y optimización continua mediante desescalamiento antibiótico y otras intervenciones de buen uso. Esta revisión crítica reafirma que el desescalamiento, lejos de ser una táctica “arriesgada”, es una herramienta fundamental para lograr el delicado balance entre curar al paciente actual y preservar la eficacia de los antimicrobianos para pacientes futuros. Consolidar su adopción en la práctica clínica cotidiana aportará tanto a la seguridad del paciente individual como a la salud pública global en la era de la resistencia. Aún quedan áreas por investigar y mejoras por implementar, pero con base en el conocimiento actual, los equipos de salud cuentan con fundamentos sólidos para actuar con prudencia y decisión en el manejo de estas infecciones complejas, salvando vidas hoy y protegiendo la terapia antibiótica para las generaciones venideras.

## REFERENCIAS

1. García-Betancur JC, Appel TM, Esparza G, et al. Update on the epidemiology of carbapenemases in Latin America and the Caribbean. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2021 Feb;19(2):197-213.
2. Thomas GR, Corso A, Pasterán F, et al. Increased Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriales Bacteria in Latin America and the Caribbean during the COVID-19 Pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2022 Nov;28(11):1-8.
3. Mendes Pedro D, Paulo SE, Santos CM, et al. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: clinical features and treatment with ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam in a tertiary care university hospital center in Portugal - A cross-sectional and retrospective observational study. *Front Microbiol*. 2024 Feb 13;15:1347521.
4. Falcone M, Bassetti M, Tiseo G, Giordano C, et al. Time to appropriate antibiotic therapy is a predictor of outcome in patients with bloodstream infection caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Crit Care*. 2020 Jan 30;24(1):29.
5. Bassetti M, Giacobbe DR, Giamarellou H, et al. Management of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Feb;24(2):133-144.
6. Díaz Santos E, Mora Jiménez C, del Río-Carbajo L, Vidal-Cortés P. Treatment of severe multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2022 Sep;46(9):508-520.
7. Oviaño M, Bou G. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for the rapid detection of antimicrobial resistance mechanisms and beyond. *Clin Microbiol Rev*. 2018 Nov 28;32(1):e00037-18.
8. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al; DIANA study group. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1404-1417.
9. Alanazi, A; Almuhaya, R; Almohaimed, M; Alahmari, N; et al. Impact of Antibiotic De-escalation on Antibiotic Consumption, Length of Hospitalization, Mortality, and Cost: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacoepidemiology*, 2(4), 289-306.
10. López-Cortés LE, Delgado-Valverde M, et al. Efficacy and safety of a structured de-escalation from antipseudomonal  $\beta$ -lactams in bloodstream infections due to Enterobacteriales (SIMPLIFY): an open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2024 Apr;24(4):375-385.
11. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181-1247.

12. Murray, Christopher J L et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, Volume 399, Issue 10325, 629 – 655.
13. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 62, Issue 10, 15 May 2016, Pages e51–e77.
14. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, et al. A Systematic Review of the Definitions, Determinants, and Clinical Outcomes of Antimicrobial De-escalation in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis*. 2016 Apr 15;62(8):1009-1017.
15. Matuszak, S.S.; Kolodziej, L.; Micek, S.; Kollef, M. Antibiotic De-Escalation in the Intensive Care Unit: Rationale and Potential Strategies. *Antibiotics* 2025, 14, 467.
16. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Alerta Epidemiológica: Emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en Enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe - 22 octubre 2021.
17. Recio R, Villa J, Viedma E, et al. Bacteraemia due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 235 high-risk clone: Facing the perfect storm. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Aug;52(2):172-179.
18. van Duin D, Lok JJ, Earley M, et al. Colistin Versus Ceftazidime-Avibactam in the Treatment of Infections Due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2018 Jan 6;66(2):163-171.
19. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and EEA, 2015. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(1):56-66.
20. Harun MGD, Sumon SA, Hasan I, et al. Barriers, facilitators, perceptions and impact of interventions in implementing antimicrobial stewardship programs in hospitals of low-middle income countries: a scoping review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2024;13(1):8.