Farmacia Hospitalaria 49 (2025) 179–183

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Protocolo

Encuesta nacional y elaboración de un documento de consenso sobre estrategias de dosificación de antibióticos beta-lactámicos frente a bacterias gramnegativas multirresistentes (BGN-MDR) en pacientes críticos sometidos a técnicas de soporte vital extracorpóreas: protocolo de estudio DOSEBL

Alba Pau-Parra[a,b], María Núñez-Núñez[c,d,e,*], Svetlana Sadyrbaeva-Dolgova[d,f], Laura Doménech Moral[a,b], Eva Campelo Sánchez[g], Leonor del Mar Periañez Parraga[h], Khalid Saeed Khan[e,i] y Sònia Luque Pardos[j,k,l]

[a] Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España
[b] Grupo de Investigación en Farmacia Básica, Traslacional y Clínica, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Barcelona, España
[c] Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España
[d] Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (IBS-Granada), Granada, España
[e] Centro de Investigación Biomédica en Epidemiología y Salud Púbica (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España
[f] Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España
[g] Servicio de Farmacia, Hospital Hospital Álvaro Cunqueiro, Área Sanitaria Vigo, Vigo, España
[h] Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Mallorca, España
[i] Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España
[j] Servicio de Farmacia, Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, Barcelona, España
[k] Grupo de investigación en Patología Infecciosa y Antimicrobianos (IPAR), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España
[l] Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 24 de abril de 2024
Aceptado el 31 de julio de 2024
On-line el 17 September 2024

Palabras clave:
Farmacocinética
Beta-lactámicos
Gramnegativos
Técnicas de reemplazo renal

RESUMEN

Introducción: las infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes (BGN-MDR) en pacientes críticos requieren un tratamiento antibiótico precoz y apropiado, lo que puede suponer un reto en pacientes tratados con técnicas de soporte vital extracorpóreo, como las terapias de depuración renal y la circulación con membrana extracorpórea. El uso de estas técnicas puede comportar alteraciones farmacocinéticas adicionales, condicionando una exposición subóptima. El objetivo es describir las estrategias de dosificación y monitorización de los antibióticos β-lactámicos activos frente a BGN-MDR en pacientes críticos tratados con técnicas de eliminación extracorpórea a nivel nacional y elaborar un documento consenso basado en la evidencia disponible.
Métodos: el proyecto consta de 2 fases: I) la realización de una encuesta nacional y II) la elaboración de un documento de consenso. El desarrollo de este documento conforme la guía ACCORD comprenderá: a) la constitución de un panel de expertos multidisciplinar y multicéntrico, b) el registro prospectivo del proyecto de investigación, c) la síntesis de evidencia (guía PRISMA) y d) las rondas de consenso siguiendo la metodología Delphi modificada. Los antimicrobianos a incluir serán: meropenem, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, cefiderocol, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam y aztreonam. Las técnicas de soporte vital extracorpóreo consideradas serán: terapia de reemplazo renal continua, hemodiálisis intermitente convencional y oxigenación con membrana extracorpórea.
Discusión: el número de indicaciones y centros que disponen de técnicas de soporte vital extracorpóreo ha aumentado considerablemente en los últimos años, así como los pacientes con infecciones por BGN-MDR, por lo que es crucial disponer de herramientas de calidad, basadas en la evidencia, que ayuden a armonizar las estrategias de dosificación y monitorización de los antibióticos β-lactámicos activos frente a BGN-MDR en estos escenarios.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mnunez.pharm@gmail.com (M. Núñez-Núñez).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.07.010
1130-6343/© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

National Survey and consensus document on dosing strategies for beta-lactam antibiotics against multidrug-resistant gram-negative bacilli (MDR-GNB) in critically ill patients undergoing extracorporeal life support techniques: The DOSEBL study protocol

Keywords:
Pharmacokinetics
Beta Lactam antibiotics
Gram-negative bacteria
Renal replacement therapy

A B S T R A C T

Introduction: Infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli (MDR-GNB) in critically ill patients present a challenge for timely and appropriate antibiotic treatment. This is particularly important in patients undergoing extracorporeal life support techniques such as renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation. These techniques can introduce additional pharmacokinetic alterations, potentially leading to suboptimal exposure to antibiotics. This study aims to outline dosing strategies and therapeutic drug monitoring protocols for new β-lactam antibiotics effective against MDR-GNB in critically ill patients undergoing extracorporeal life support techniques at a national level. Additionally, the study seeks to develop a consensus document, based on available evidence.

Methods: The project will comprise two main phases: I) A national survey, and II) the development of a consensus document. This consensus document, undertaken according to ACCORD guidelines, will encompass: a) establishment of a multidisciplinary panel of experts, b) prospective registration of the consensus, c) evidence synthesis, d) modified Delphi rounds. The antimicrobials to be included will be: meropenem, ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam, cefiderocol, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam, and aztreonam. Extracorporeal life support techniques will include continuous renal replacement therapy, conventional intermittent hemodialysis, and extracorporeal membrane oxygenation.

Discussion: The availability of extracorporeal life support techniques has expanded significantly in recent years, alongside a rise in the prevalence of infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli (MDR-GNB). There is a need to develop evidence-based tools of high quality to standardize dosing and monitoring strategies for new β-lactam antibiotics.

© 2024 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

El incremento de infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes (BGN-MDR) supone un reto en las unidades de cuidados intensivos (UCI), dado su impacto en la mortalidad. En este contexto, resulta crucial garantizar una antibioterapia precoz y apropiada, optimizando su administración y limitando la aparición de resistencias[1]. Los β-lactámicos, dado su perfil de seguridad y amplio espectro, son los antibióticos más prescritos en UCI, frecuentemente como régimen empírico en situaciones que requieren antibioterapia apropiada precoz, como el shock séptico[2]. Los cambios fisiopatológicos presentes en los pacientes críticos, incluyendo hipoalbuminemia o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, pueden comportar alteraciones en los parámetros farmacocinéticos (PK) de los antimicrobianos, incluyendo aclaramiento y volumen de distribución, pudiendo comprometer los objetivos PK/PD, así como su eficacia y seguridad[3]. Además, es frecuente la utilización de técnicas de soporte vital extracorpóreo (TSVE), como las terapias de depuración renal y/o la oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO), pudiendo comportar alteraciones adicionales en la exposición a los antimicrobianos[4].

La ECMO es una técnica de soporte vital indicada en fallo respiratorio y/o cardíaco refractario a terapias convencionales, con un incremento notable de su utilización en los últimos años. Dado que se trata de pacientes altamente susceptibles a infecciones nosocomiales debido al uso de dispositivos invasivos, hospitalizaciones prolongadas y el estado de inmunosupresión, la óptima utilización de los antimicrobianos es crucial[5]. La adsorción del fármaco al circuito ECMO es uno de los fenómenos que puede comportar cambios farmacocinéticos, provocando un incremento del volumen de distribución, así como una disminución de las concentraciones plasmáticas y del aclaramiento. Esta potencial adsorción está condicionada por factores del circuito y por las propiedades fisicoquímicas del fármaco, siendo la lipofilia y la unión a proteínas plasmáticas las más relevantes. Otro fenómeno relacionado con la ECMO es la hemodilución, afectando fundamentalmente a fármacos hidrófilos y con bajo volumen de distribución (menor a 1 l/kg), como los β-lactámicos[4–6].

En cuanto a las técnicas de depuración renal, en las UCI es frecuente su utilización como terapia de reemplazo renal continua (TRRC) o como hemodiálisis intermitente convencional (HD), con un impacto diferente en el aclaramiento y la exposición al antibiótico[7]. Es indispensable adecuar la dosificación a la modalidad empleada y a las propiedades del fármaco, con especial atención a aquellos de excreción predominantemente renal, con el fin de evitar el fracaso terapéutico y el desarrollo de resistencias a antimicrobianos[8]. Diferentes estudios señalan la importancia de monitorizar las concentraciones plasmáticas de los β-lactámicos en pacientes con TRRC y/o ECMO, dada la variabilidad en la exposición y su aplicación en la optimización de la dosificación[9,10].

Además, es preciso considerar que las pautas de dosificación de los antibióticos se definen con base en los estudios en voluntarios sanos, sin atender a las peculiaridades de los pacientes críticos, especialmente aquellos que requieren TSVE. De hecho, la evidencia sobre el comportamiento farmacocinético y, en consecuencia, los regímenes de dosificación de algunos antimicrobianos indicados en infecciones por BGN-MDR en pacientes tratados con TSVE es limitada, especialmente de aquellos con menor experiencia de uso[8,11].

Existen guías y protocolos específicos de cada centro que recogen recomendaciones de dosificación de antimicrobianos en pacientes con TSVE, aunque con frecuentes discrepancias. Adicionalmente, en algunos centros se dispone de monitorización farmacocinética (TDM) de antimicrobianos como herramienta para guiar los ajustes de dosificación[12,13]. Todo ello justifica la necesidad de evaluar la variabilidad en la metodología utilizada en la dosificación de los β-lactámicos activos frente a BGN-MDR y la necesidad de disponer de un documento estandarizado.

El estudio consta de una primera fase que tendrá como objetivo principal evaluar, a nivel nacional, la metodología utilizada por distintos profesionales sanitarios para seleccionar la dosificación de varios antibióticos β-lactámicos activos frente a BGN-MDR en pacientes críticos que reciben distintas TSVE, incluyendo TRRC, HD y ECMO. Otros objetivos secundarios de esta primera fase serán:

- Evaluar el grado de concordancia en los regímenes posológicos, así como las fuentes empleadas para su selección, entre distintos profesionales y centros.
- Describir el grado de implantación de la TDM, así como el profesional sanitario responsable de realizar recomendaciones de ajuste de dosificación.
- Describir la utilización de dosis de carga, perfusiones extendidas o continuas en este grupo poblacional.

El objetivo de la segunda fase del estudio será desarrollar un documento de consenso de recomendaciones de dosificación de β-lactámicos activos frente a BGN-MDR en pacientes con TSVE.

Métodos

Fase 1: Encuesta nacional

La primera fase del estudio se llevará a cabo mediante la realización de una encuesta nacional dirigida a distintos profesionales sanitarios implicados en la utilización de antimicrobianos en TSVE. Los fármacos objeto de estudio serán: meropenem, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, cefiderocol, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam y aztreonam.

Datos recogidos en la encuesta

En la primera parte se incluirán datos del profesional y del centro participante: especialidad, edad, sexo; características generales del hospital, incluyendo número de camas totales y en UCI; implantación de PROA y disponibilidad de las diferentes TSVE.

En relación con la monitorización de antimicrobianos, se consultará: a) la disponibilidad de TDM en el centro, concretando los fármacos candidatos a monitorización con la posibilidad de selección de fármacos del grupo de los aminoglucósidos, glucopéptidos, oxazolidinonas, quinolonas, colistina, y β-lactámicos, además de inhibidores de β-lactamasas; y b) la aplicación de la TDM en la práctica clínica (siempre que exista disponibilidad): sospecha de toxicidad, fracaso terapéutico o únicamente en investigación, incluyendo aspectos relacionados con la interpretación de los resultados (aplicación en el ajuste, objetivo PK/PD, datos microbiológicos y responsable de la interpretación).

Se preguntará sobre la fuente bibliográfica utilizada para consultar el ajuste de dosis de los antibióticos en las diferentes TSVE.

Para responder a las preguntas, teniendo en cuenta que la dosificación de los antibióticos puede variar según la indicación, se ha considerado la situación clínica de infección grave, como un shock séptico.

Para todos los antibióticos incluidos y específicamente para cada una de las técnicas (HD, TRRC o ECMO) se recogerá información sobre la dosis de carga, dosis de mantenimiento y tipo de perfusión empleada.

La encuesta se desarrollará en la plataforma RedCap®.

Difusión de la encuesta

La difusión de la encuesta se realizará a través de las listas de difusión de distintas sociedades científicas, para que vaya dirigida a distintos perfiles de profesionales implicados en el manejo de los antimicrobianos descritos en pacientes que reciben TSVE. La información obtenida será utilizada exclusivamente con fines de investigación y con la participación se consiente el tratamiento e interpretación de los resultados obtenidos. Asimismo, se especificará que la participación es anónima y totalmente voluntaria. Con cada profesional participante en el estudio se rellenará el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe) en RedCap®.

Análisis de los resultados

Los resultados de la encuesta serán analizados y comparados para poder describir las discrepancias entre profesionales y centros, tanto a nivel de dosificación como de fuentes consultadas, así como el grado de concordancia de las distintas dosificaciones con las recomendaciones de otras fuentes, como la ficha técnica.

En cuanto al análisis estadístico, se realizará un análisis descriptivo por subgrupos con base en cada antibiótico y TSVE empleada. Se describirán las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y para las variables continuas se utilizará la media y desviación típica o mediana y rango intercuartílico, dependiendo de la normalidad de los datos. El análisis de los datos se realizará con el paquete estadístico IBM SPSS 20.0 v2.1.

Fase 2. Revisión de la evidencia y elaboración del documento de consenso

En esta segunda fase del estudio se revisará la evidencia disponible, con el fin de elaborar un documento de consenso sobre dosificación de β-lactámicos activos frente a BGN-MDR en pacientes críticos que reciben TSVE. Las etapas de desarrollo serán las siguientes:

a) *Creación de un grupo multidisciplinar multicéntrico*

Se constituirá un grupo de expertos multicéntrico y multidisciplinar (en torno a 21 expertos), seleccionando a los miembros en función de sus conocimientos y experiencia para abarcar todos los aspectos clave para la correcta dosificación de antimicrobianos en esta población. Se incluirán expertos con sólida experiencia en el manejo clínico del paciente crítico, técnicas extracorpóreas (HD, TRRC y ECMO), selección de agentes antiinfecciosos apropiados, farmacocinética y farmacodinamia, así como su administración.

Por tanto, se incluirán médicos expertos en enfermedades infecciosas incluidos internistas, intensivistas, anestesistas y nefrólogos, farmacéuticos hospitalarios, microbiólogos y otros profesionales involucrados en la prescripción y selección de dosis de los antimicrobianos preseleccionados. Para la configuración del grupo de expertos se empleará la técnica de bola de nieve, que detendrá la búsqueda de nuevos participantes una vez saturados todos los aspectos relevantes de *expertise* a cubrir[14], y se incluirán en número impar para evitar empates en las puntuaciones. Se les contactará vía mail o teléfono y una vez aceptada la invitación de participar en el proyecto recibirán una formación *online* sobre los objetivos del proyecto. Todos los participantes, incluidos los expertos invitados, deberán aportar explícitamente ausencia de conflictos de intereses utilizando el formulario del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (https://www.icmje.org/disclosure-of-interest/).

b) *Registro prospectivo del protocolo de estudio*

Tanto el registro prospectivo del protocolo de estudio como la disponibilidad de datos se harán en plataformas de acceso abierto como Open Science Framework (https://osf.io/), para facilitar la consulta y transparencia de los resultados del proyecto.

c) *Síntesis de la evidencia*

El objetivo de esta etapa es recoger toda evidencia disponible sobre la posología de los antibióticos seleccionados en pacientes que reciben TSVE, para su evaluación por el Panel Delphi (etapa d)[15]. Para ello, se realizará una revisión sistemática de la literatura, siguiendo la metodología PRISMA[16], de al menos 2 bases de datos y literatura gris (PubMed, Scopus, Cochrane Library, Google Scholar) de todos los

artículos publicados en lengua inglesa o española, en población adulta (mayores 18 años) y sin exclusión de tiempo, diseño de estudio o tamaño muestral. Se incluirán aquellos trabajos que evalúen pautas de dosificación y/o administración de los antibióticos seleccionados en pacientes que reciben técnicas extracorpóreas. Los antimicrobianos preseleccionados serán meropenem, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, cefiderocol, meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam y aztreonam. Los criterios de exclusión serán los estudios no realizados en humanos, población pediátrica (menores de 18 años), artículos en lengua no inglesa o española, casos clínicos o series de casos con menos de 5 pacientes, cartas al editor, *abstracts* o comunicaciones en congresos.

De cada artículo incluido se obtendrá la siguiente información: año de publicación, autor, criterios de inclusión, número de pacientes incluidos, población de estudio, medida de la exposición, variables de resultado y estimación del riesgo, entre otros.

Para el análisis de la calidad metodológica se emplearán herramientas de evaluación validadas como AGREE II[17], u otras específicas acorde al diseño del documento fuente.

Tanto el *screening* como la extracción de datos y el análisis de la calidad se realizarán por pares de forma independiente, con análisis de concordancia.

d) *Rondas de consenso siguiendo metodología Delphi modificada*

Los investigadores del estudio, de forma independiente y basándose en los hallazgos obtenidos en la revisión sistemática y la encuesta de la fase 1, redactarán un primer listado de recomendaciones claras, precisas y viables. El proceso de redacción de potenciales recomendaciones se pilotará inicialmente en una muestra de 2–3 fármacos con las diferentes técnicas y se comentará entre todo el grupo, para aclarar la distinción entre los hallazgos de la revisión y las recomendaciones resultantes. Finalmente, este proceso se extrapolará a todos los fármacos. Esta lista preliminar de recomendaciones, con sus respectivas referencias y calidad de evidencia utilizada, será sometida a varias rondas de votación donde participarán todo el panel de expertos multidisciplinar invitado siguiendo la metodología Delphi modificada[18]. Para estas rondas de cuestionarios se utilizará la plataforma RedCap®. Para la votación, se proporcionará una escala de 7 puntos para evaluar el nivel de acuerdo con el contenido de cada recomendación. La escala oscilará entre «totalmente de acuerdo» y «totalmente en desacuerdo», utilizando también «de acuerdo», «algo de acuerdo», «ni de acuerdo ni en desacuerdo», «algo en desacuerdo» y «en desacuerdo» como opciones de respuesta. La suma de las respuestas «totalmente de acuerdo» y «de acuerdo» se utilizará para calcular la tasa de acuerdo para la aprobación de cada afirmación individual. El número de rondas de encuestas dependerá del grado de acuerdo entre los participantes y se utilizará la misma escala en todas las rondas. Las respuestas del grupo de expertos seleccionados serán seudoanonimizadas durante todo el proceso.

Para establecer el umbral o punto de corte para la aprobación de las recomendaciones se empleará un método objetivo basado en el promedio porcentual de las opiniones mayoritarias (APMO). En este proceso, se considerará una recomendación como «acordada» si más del 50% de los expertos responden «totalmente de acuerdo» o «de acuerdo» en una escala de 7 puntos. Por el contrario, si más del 50% de los interesados responden «en desacuerdo» o «totalmente en desacuerdo», la recomendación se considerará como no acordada. El umbral de consenso APMO se calculará sumando el total de recomendaciones mayoritariamente acordadas y no acordadas, dividido por el número total de respuestas recibidas y multiplicado por 100%. Las recomendaciones que superen este umbral APMO serán consideradas como consenso alcanzado. Para las recomendaciones individuales que logren consenso en cada ronda, se evaluará la fuerza del acuerdo entre los expertos utilizando el rango intercuartílico (RIC). El RIC se obtendrá como la diferencia entre el primer y tercer cuartil de las respuestas de los expertos en la escala de 7 puntos. Se interpretará que un RIC de 0 indicará una fuerza del acuerdo muy alta (donde más del 50% de los interesados darán las mismas respuestas); un RIC de 1 indicará una fuerza del acuerdo buena (donde más del 50% del rango de respuestas de los interesados será menor a 2 puntos de la escala); y un RIC mayor o igual a 2 indicará una fuerza del acuerdo baja (donde más del 50% del rango de respuestas de los interesados será mayor a 2 puntos de la escala). Además, como análisis de sensibilidad, se aplicará un umbral de aprobación arbitrario del 70%[19]. Los resultados serán analizados utilizando el software Stata v16 (StataCorp. 2019, College Station, TX: StataCorp LLC).

En la última reunión, en formato virtual, se discutirán individualmente las recomendaciones clasificadas como no consensuadas en la encuesta Delphi en las rondas previas. Los expertos decidirán la tasa de acuerdo que se utilizará como umbral de exclusión y votarán de forma anónima mediante un sistema electrónico de reuniones tipo Zoom o Teams para seleccionar las recomendaciones del conjunto final.

Discusión

El número de indicaciones y centros que disponen de TSVE ha aumentado considerablemente en los últimos años, así como los pacientes con infecciones por BGN-MDR. Asegurar el tratamiento antimicrobiano óptimo puede suponer un desafío en los pacientes críticos que reciben TSVE, debido a las particularidades farmacocinéticas específicas de la técnica, sumadas a los cambios fisiopatológicos presentes en estos pacientes. Los regímenes de dosificación convencionales no tienen en cuenta estas alteraciones, por lo que es crucial proponer una dosificación adecuada a estas situaciones clínicas, con el objetivo de maximizar la eficacia y limitar la toxicidad, dado el impacto de la antibioterapia inapropiada en los resultados clínicos de los pacientes críticos con infecciones graves[18].

Aunque existen algunas publicaciones que incluyen recomendaciones sobre estrategias de dosificación de antimicrobianos en pacientes que reciben TSVE, la evidencia acerca de los β-lactámicos activos frente a BGN-MDR es muy escasa[8,18] e intuimos que la práctica clínica en cada centro puede diferir en cuanto a determinantes a incluir en la toma de decisión y, por supuesto, en la dosificación final administrada.

Todo ello justifica la necesidad de conocer cómo se están utilizando estos fármacos y disponer de herramientas de alta calidad metodológica, basadas en la evidencia, analizadas y consensuadas por un panel de expertos multidisciplinar, que ayuden a armonizar y optimizar las estrategias de dosificación y monitorización de los antibióticos β- lactámicos a pie de cama.

Financiación

El proyecto ha recibido una de las Ayudas a los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en la convocatoria 2023–2024.

Conflicto de intereses

Khalid Saeed Khan es investigador distinguido de la Universidad de Granada financiado por el programa Beatriz Galindo (modalidad senior) del Ministerio de Educación español; María Núñez-Núñez tiene un contrato de investigación del Instituto de Investigación Carlos III (Juan Rodés JR23/00025).

Intercambio de datos

Los resultados de las encuestas se publicarán de forma anonimizada en Open Science Forum.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Alba Pau-Parra: Writing – original draft, Project administration, Investigation, Funding acquisition, Conceptualization. **María Núñez-Núñez:** Writing – review & editing, Methodology, Funding acquisition, Conceptualization. **Svetlana Sadyrbaeva-Dolgova:** Writing – review & editing, Funding acquisition, Conceptualization. **Laura Doménech Moral:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Funding acquisition. **Eva Campelo Sánchez:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Funding acquisition. **Leonor del Mar Periañez Parraga:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Investigation, Funding acquisition. **Khalid Saeed Khan:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology. **Sònia Luque Pardos:** Writing – original draft, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Conceptualization.

Bibliografía

1. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. The problem of multi-resistance in gram-negative bacilli in intensive care units: treatment and prevention strategies. Med Intensiva. 2022;46(6):326–35. doi: 10.1016/j.medine.2022.04.006.
2. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021;47(11):1181–247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
3. Morales Castro D, Dresser L, Granton J, Fan E. Pharmacokinetic alterations associated with critical illness. Clin Pharmacokinet. 2023;62(2):209–20. doi: 10.1007/s40262-023-01213-x.
4. Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and dosing of anti-infective drugs in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a review of the current literature. Clin Ther. 2016;38(9):1976–94. doi: 10.1016/J.CLINTHERA.2016.07.169.
5. Gomez F, Veita J, Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the adult population—persistent challenges and practical guides. Antibiotics. 2022;11(3):338. doi: 10.3390/antibiotics11030338.
6. Shekar K, Abdul-Aziz MH, Cheng V, Burrows F, Buscher H, Cho YJ, et al. Antimicrobial exposures in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(6):704–20. doi: 10.1164/RCCM.202207-1393OC.
7. Roberts JA, Joynt GM, Lee A, Choi G, Bellomo R, Kanji S, et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: Data from the multinational sampling antibiotics in renal replacement therapy study. Clin Infect Dis. 2021;72(8):1369–78. doi: 10.1093/CID/CIAA224.
8. Bakdach D, Elajez R, Bakdach AR, Awaisu A, De Pascale G, Ait Hssain A. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dosing considerations of novel β-lactams and β-lactam/β-lactamase inhibitors in critically ill adult patients: focus on obesity, augmented renal clearance, renal replacement therapies, and extracorporeal membrane oxygenation. J Clin Med. 2022;11(23). doi: 10.3390/JCM11236898.
9. Matusik E, Boidin C, Friggeri A, Richard JC, Bitker L, Roberts JA, et al. Therapeutic drug monitoring of antibiotic drugs in patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis: a critical review. Ther Drug Monit. 2022;44(1):86–102. doi: 10.1097/FTD.0000000000000941.
10. Kühn D, Metz C, Seiler F, Wehrfritz H, Roth S, Alqudrah M, et al. Antibiotic therapeutic drug monitoring in intensive care patients treated with different modalities of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and renal replacement therapy: a prospective, observational single-center study. Crit Care. 2020;24(1). doi: 10.1186/S13054-020-03397-1.
11. Gatti M, Pea F. Pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment in critically ill renal patients on antimicrobial usage: focus on novel beta-lactams and beta lactams/beta-lactamase inhibitors. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021;14(5):583–99. doi: 10.1080/17512433.2021.1901574.
12. Stašek J, Keller F, Kočí V, Klučka J, Klabusayová E, Wiewiorka O, et al. Update on therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in critically ill patients—A narrative review. Antibiotics. 2023;12(3):568. doi: 10.3390/antibiotics12030568.
13. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y, Dahyot-Fizelier C, Dailly E, Gandia P, et al. Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients - Guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique - SFPT) and the French Society of Anesthesia. Crit Care. 2019;23(1):104. doi: 10.1186/s13054-019-2378-9.
14. Goodman LA. Snowball sampling. Ann Math Stat. 1961;32(1):148–70. doi: 10.1214/aoms/1177705148.
15. Gattrell WT, Logullo P, van Zuuren EJ, Price A, Hughes EL, Blazey P, et al. ACCORD (ACcurate COnsensus Reporting Document): a reporting guideline for consensus methods in biomedicine developed via a modified Delphi. PLoS Med. 2024;21(1). doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1004326.
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2020;2021:372. doi: 10.1136/BMJ.N71.
17. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. CMAJ. 2010;182(10). doi: 10.1503/CMAJ.091716.
18. Roberts JA, Bellomo R, Cotta MO, Koch BCP, Lyster H, Ostermann M, et al. Machines that help machines to help patients: optimizing antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software. Intensive Care Med. 2022;48(10):1338–51. doi: 10.1007/s00134-022-06847-2.
19. Habibi A, Sarafrazi A, Izadyar S. Delphi technique theoretical framework in qualitative research. Int J Eng Sci. 2014;3(4):8–13. doi: 10.7748/ns1999.07.13.45.32.c2650.