

**IMPACTO DE LA
ROTACIÓN CÍCLICA DE
ANTIBIÓTICOS SOBRE
LA ETIOLOGÍA DE LAS
NEUMONÍAS
NOSOCOMIALES POR
GRAM NEGATIVOS EN
UNA UNIDAD DE
CUIDADOS
INTENSIVOS (UCI)**

TREBALL DE
RECERCA

**Junio
2010**

AUTORA: ISABEL MADRID LÓPEZ
DIRECTOR: DR FRANCISCO ALVAREZ LERMA
CO-DIRECTOR: DR JOSÉ CUÑAT DE LA HOZ

[DEPARTAMENT DE MEDICINA.
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA]

**IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA
ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)**

ÍNDICE

1. TÍTULO Y RESUMEN DEL PROYECTO	
1.1. Título.....	página 1
1.2. Resumen del proyecto.....	página 1-2
2. INTRODUCCIÓN.....	página 2-8
3. OBJETIVOS.....	página 8
4. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO	
4.1. Metodología	
4.1.1 Criterios de inclusión.....	página 8-11
4.1.2 Criterios de exclusión.....	página 11
4.2. Plan de trabajo.....	página 12-14
4.3. Análisis estadístico.....	página 14-15
5. RESULTADOS.....	página 16-22
6. DISCUSIÓN.....	página 22-23
7. CONCLUSIONES.....	página 24
8. BIBLIOGRAFÍA.....	página 24-27

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

1. TÍTULO Y RESUMEN DEL PROYECTO

1.1. TÍTULO

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

1.2. RESUMEN DEL PROYECTO

La rotación cíclica de antibióticos (RCA) consiste en restringir de forma determinada y establecida un antibiótico o clase de antibióticos durante un determinado periodo de tiempo, para volver a reintroducirlo posteriormente. De este modo se pretende evitar la aparición de resistencias bacterianas derivadas de un uso continuado del mismo.

En este trabajo, se propone la RCA como una estrategia para el control de infecciones por gérmenes multirresistentes y ver su influencia en los gérmenes más frecuentes que intervienen en las neumonías nosocomiales (NN). A través del registro de infecciones adquiridas en UCI (registro ENVIN) se recogieron los datos de todos los pacientes ingresados en la UCI del Hospital Universitario la Fe durante doce meses consecutivos. Se dividieron en 4 ciclos de 3 meses de duración cada uno de ellos. En el primer ciclo se restringió ampicilina/sulbactam, amikacina, cefalosporinas y vancomicina; en el segundo ciclo carbapenemes, amikacina y linezolid; en el tercer ciclo tigeciclina, quinolonas, tobramicina y linezolid y en el cuarto y último ciclo piperacilina/tazobactam, tobramicina y teicoplanina. Se comparó con los tres meses previos al inicio del trabajo, en el que el uso de antibióticos fue libre. El tiempo global del estudio fue de 15 meses. El porcentaje de aislamientos de *Acinetobacter* spp en el periodo basal fue de 46,15% (n=6), de *Pseudomonas aeruginosa* 15,38% (n=2) y de *Escherichia coli* 7, 69% (n=1). Al final del estudio los gérmenes aislados fueron en un

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

8,57% (n=3) de *Acinetobacter* spp y en un 37,14% (n=13) de *Pseudomonas aeruginosa*.

2. INTRODUCCIÓN

Según datos recogidos del Estudio Nacional de Vigilancia de la Infección Nosocomial (ENVIN) del 2008 ⁽¹⁾, de los 13.824 pacientes incluidos en los Servicios de Medicina Intensiva, 8.623 fueron tratados con antimicrobianos, lo que supuso que un 62,4% de los pacientes estudiados recibieron algún antibiótico, con una media de uso de 2,27 antibióticos por sujeto.

Aproximadamente, la mitad de los pacientes ingresados en un hospital reciben tratamiento antibiótico. Esto se acentúa más en pacientes que se encuentran en situación crítica como son los ingresados en las unidades de cuidados intensivos, donde el uso excesivo de estos medicamentos puede favorecer la aparición de infecciones producidas por gérmenes multirresistentes ^(2,3).

La aparición de patógenos multirresistentes es un problema global no sólo en el ámbito médico sino también en el económico, por prolongación de las hospitalizaciones con incremento de los días de convalecencia y aumento de la morbi-mortalidad y a la larga de los costes socio-sanitarios ^(4,5).

A pesar de que inicialmente no se podía establecer una relación causal entre un consumo excesivo de antibióticos y la aparición de resistencias, cada vez van apareciendo más pruebas que relacionan ambos fenómenos ⁽⁶⁾.

En los últimos años se han propuesto multitud de estrategias dirigidas al control y prevención del aumento de gérmenes resistentes ^(7,8). Existen fundamentalmente dos niveles de actuación, como son las medidas de aislamiento y las medidas de restricción o rotación cíclica de los antibióticos (RCA).

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

El uso racional de los antibióticos es importante, haciendo necesaria la creación de programas destinados a disminuir la aparición de resistencias, modificando su administración ⁽⁹⁾.

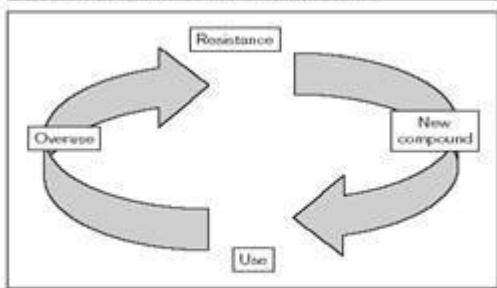
El impacto de la repercusión de la RCA se ha evaluado en la neumonía nosocomial en UCI ya que es una de las principales complicaciones infecciosas que se diagnostican en los pacientes ingresados en estas unidades. Esta complicación se ha asociado con una importante morbilidad y mortalidad, motivo por el que, en los últimos años, han sido numerosos los estudios realizados para conocer mejor su epidemiología, fisiopatogenia, etiología y factores pronóstico, así como para valorar distintas medidas profilácticas y/o estrategias terapéuticas.

Cada vez existen más datos a favor de que una política de cambio en la pauta antibiótica modifica el patrón de resistencias tanto en los gérmenes gramnegativos como en los grampositivos. En este sentido, *Sandiumenge et al* ⁽¹⁰⁾ en el año 2006, realizaron un estudio prospectivo en un periodo de 44 meses con cuatro estrategias de tratamiento antibiótico empírico en las neumonías asociadas a ventilación mecánica, alternando ciclos de libre tratamiento con otros de priorización o restricción antibiótica. Observaron que en los ciclos de mayor homogeneización en la pauta antibiótica, se incrementaban los *Acinetobacter baumannii* resistentes a carbapenemes así como un aumento de enterobacterias productoras de beta-lactamasas, concluyendo en la necesidad de equilibrar los diferentes patrones de prescripción antibiótica para disminuir el desarrollo de cepas multirresistentes .

La excesiva utilización de los agentes antimicrobianos conlleva a una disminución de su eficacia generando nuevos mecanismos de resistencia que perpetúan un círculo vicioso (figura 1) ⁽¹¹⁾.

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

Figure 1. The cyclic nature of antibiotic resistance



Evidence for antibiotic cycling in control of resistance. M. Pujol and F. Gudiol. Current Opinion in Infectious Diseases 2001, 14: 711-715⁽¹⁰⁾

La RCA pretende anticiparse a la aparición de resistencias antes de que éstas representen no sólo un problema médico si no también socio-económico⁽¹²⁾.

A pesar de que se lleva trabajando en la RCA casi dos décadas, no hay nada en la literatura que sea concluyente pero sí que ha dejado nuevas puertas abiertas para investigaciones en el camino para controlar la infección nosocomial y la generación de flora multirresistente.

En uno de los primeros trabajos publicados en el año 1991, *Gerding et al*⁽¹³⁾ decidieron rotar cíclicamente el consumo de gentamicina y amikacina en periodos de tiempo que variaban de los 3 a 51 meses, dado el creciente aumento de resistencias hacia los aminoglucósidos, consiguiendo el descenso de resistencias hacia la gentamicina.

Años más tarde, en 1997, *Kollef et al*⁽¹⁴⁾ consiguieron disminuir la incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica (NAVM), especialmente las producidas por bacilos gramnegativos resistentes, rotando el antibiótico empírico usado habitualmente (ceftazidima) por otro agente diferente (ciprofloxacino) en periodos de 6 meses en paciente sometidos a cirugía cardiaca. El mismo autor⁽¹⁵⁾ en el año 2000 alternó durante un periodo de 6 meses, tres antibióticos diferentes (ceftazidima, ciprofloxacino y cefepima) disminuyendo de forma significativa el porcentaje de tratamiento inadecuado para bacilos gramnegativos además de encontrar una disminución en la mortalidad para pacientes con APACHE II >15.

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

Gruson et al ⁽¹⁶⁾, en el año 2000, restringieron el uso de la ceftazidima y del ciprofloxacino, que había sido usado durante un periodo de dos años para el tratamiento de las neumonías asociadas a ventilación mecánica, por una rotación de betalactámicos y aminoglucósidos durante periodos de un mes de duración. Los resultados obtenidos mostraron una disminución de la incidencia de neumonías asociadas a ventilación mecánica, pero sin cambios significativos en los gérmenes causantes, salvo frente SAMR, aunque coincidió también con un menor consumo de vancomicina.

En el año 2001 *Raymond et al* ⁽¹⁷⁾ trataron de averiguar el efecto de ciclar los antibióticos de amplio espectro usados empíricamente para el tratamiento de infección nosocomial sobre la mortalidad y la aparición de gérmenes multirresistentes en una UCI. Se observó una disminución significativa de infección nosocomial por patógenos gramnegativos y por grampositivos así como una disminución también significativa de la mortalidad atribuible a la infección nosocomial. Sin embargo no mostró diferencias significativas respecto a las estancias en UCI ni diferencias en el coste entre el periodo del ciclado y el basal. Finalmente los autores demostraron una alta tasa de cumplimiento de la pauta antibiótica propuesta.

Martínez et al ⁽¹⁸⁾, en el año 2008 estudiaron la influencia del uso de agentes antipseudomónicos en la adquisición de resistencias a *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes críticos, encontrando que el empleo de piperacilina-tazobactam y amikacina se asociaba positivamente a la infección de *Pseudomonas aeruginosa* frente a la protección que ejercían otros antibióticos como las cefalosporinas y las quinolonas.

En el mismo año, *Francetic et al* ⁽¹⁹⁾, realizaron una pauta cíclica en el uso de aminoglucósidos para determinar el efecto de las tasas de sepsis, los patrones de resistencia a aminoglucósidos, el consumo de antibióticos, y los costes. Concluyeron que el uso exclusivo de amikacina (frente a gentamicina) redujo significativamente la

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

resistencia de las cepas a bacilos gramnegativos, el número de bacteriemias nosocomiales atribuidas a bacilos gramnegativos, y el costo total del uso de antibióticos en la UCI.

Hedrick et al ⁽²⁰⁾, en el año 2009, encontraron tras la realización de un ciclado antibiótico durante tres meses frente a un basal de cuatro, un aumento de las infecciones nosocomiales por *Pseudomonas aeruginosa* con un menor aislamiento de *Acinetobacter spp*.

También se han realizado estudios en infecciones por grampositivos dónde se ha demostrado entre otras cosas que, el uso de la vancomicina y fluorquinolonas, se vincula con un aumento de infecciones por enterococos resistentes a vancomicina (EVR) y *Staphylococcus aureus* meticilin-resistentes (SAMR) ⁽²¹⁾.

Estudios realizados en nuestro centro, ya comunicados en la Reunión del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC del año 2004 realizada en Valencia, mostraron a la restricción cíclica de antibióticos como una política favorable y útil en la reducción de neumonías adquiridas en nuestro servicio, con modificación, tanto en los gérmenes responsables como en su espectro de sensibilidades. Según nuestros resultados, se pudo constatar una reducción en las infecciones por *Acinetobacter spp*, responsable de un 41,93% de las neumonías nosocomiales previo inicio del ciclado, hasta un 29,57% coincidiendo con el inicio de la nueva política antibiótica. Asimismo, se observó también una reducción de las neumonías por SAMR que disminuyeron desde un 14,51% hasta un 3,14%, todo ello con significación estadística. Por otro lado, constatamos un aumento de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* meticilín-sensible (SAMS) como gérmenes responsables de las nuevas neumonías. Todo ello se tradujo en una reducción en las cifras de mortalidad atribuidas a infecciones así como en la estancia media (datos no

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

publicados). En resumen, la restricción cíclica de antibióticos parece ser útil como estrategia encaminada a reducir la incidencia de neumonías adquiridas en la UCI y en caso de existir, que estas se deban a gérmenes menos virulentos (22,23,24).

Ninguno de los estudios realizados hasta el momento ha repetido la experiencia en una población homogénea controlando el cumplimiento de la restricción de los antibióticos utilizados. Por todo ello, se ha propuesto realizar un nuevo programa de restricción cíclica de antibióticos en la UCI del Hospital la Fe de Valencia para comprobar su impacto en la etiología de las neumonías adquiridas en UCI.

3. OBJETIVO

Establecer el impacto de una rotación cíclica de antibióticos sobre las tasas y etiología de las neumonías nosocomiales por gérmenes gramnegativos potencialmente multirresistentes.

Por ello se ha determinado la prevalencia de las infecciones en la UCI y caracterizado los gérmenes responsables antes y durante el periodo de estudio.

4. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

4.1. METODOLOGÍA

4.1.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes ingresados en la UCI del Hospital Universitario la Fe de Valencia (Área de Salud 7) durante el periodo de un año desde el día del inicio del estudio con una estancia superior a 24 horas.

Se clasificaron los pacientes en función de su patología de base en médicos (pacientes ingresados en la UCI que no hayan sido sometidos a una intervención quirúrgica), quirúrgicos (los ingresados de forma programada tras una intervención quirúrgica) y coronarios (cuyo motivo de ingreso fue un síndrome coronario agudo y/o

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

complicación del mismo). Para el cálculo de gravedad se utilizó el índice APACHE II (25).

La UCI es fundamentalmente una unidad médica formada por 21 camas con más de cien ingresos mensuales. La patología de base más frecuente es coronaria, que corresponde normalmente a algo más de la mitad de los sujetos. En este grupo no sólo se incluyen síndromes coronarios no complicados, sino que, al tratarse de un hospital terciario y de referencia de otros centros, también quedan incluidos sujetos en situación de *shock* cardiogénico o con insuficiencia cardíaca grave que precisan en muchos casos de intubación y conexión a ventilación mecánica. Le siguen por orden de frecuencia pacientes con procesos neurológicos y respiratorios seguidos de otras patologías que incluyen patologías digestivas, procesos sépticos, enfermedades oncohematológicas, patología endocrinológica o tóxica, todas ellas incluidas en la categoría de pacientes médicos.

Diagnóstico de neumonía nosocomial relacionada con ventilación mecánica (definición publicada por el CDC y modifica por *American College of Chest Physicians*): Infiltrado pulmonar nuevo o progresivo acompañado de más de uno de los siguientes datos: fiebre, leucocitosis y aspirado traqueal purulento. Para su identificación se han utilizado los criterios de neumonía adquirida en UCI incluidos en el manual ENVIN-HELICS:

- En pacientes sin enfermedad cardíaca o pulmonar con una placa de tórax o una TAC positivos. Dos o más sucesivas radiografías de tórax o TAC con una imagen sugestiva de neumonía para pacientes con enfermedad cardíaca subyacente pulmonar.

Y al menos uno de los siguientes:

- Fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ sin otro origen
- Leucopenia ($<4000\text{ mm}^3$) o leucocitosis ($>12000/\text{mm}^3$)

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

Y al menos uno de los siguientes (al menos dos si sólo neumonía clínica)

- Aparición de esputo purulento o cambio en las características del esputo (color, olor, cantidad, consistencia)
- Tos o disnea o taquipnea
- Auscultación sugestiva: crepitantes, roncus, sibilancias
- Deterioro del intercambio gaseoso (desaturación de O₂ o aumento de las demandas de oxígeno o de la demanda ventilatoria)

Y según el método diagnóstico utilizado:

A: Diagnóstico bacteriológico realizado mediante:

Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra mínimamente contaminada del tracto respiratorio inferior (TRI):

- Lavado broncoalveolar (LBA) con un punto de corte de $\geq 10^4$ UFC/ml o >5 % de células conteniendo bacterias intracelulares al examen microscópico directo en muestra de LBA
- Cepillo protegido con un punto de corte de $\geq 10^3$ UFC /ml
- Aspirado distal protegido con un punto de corte de $\geq 10^3$ UFC /ml

Cultivo cuantitativo positivo a partir de una muestra posiblemente contaminada del TRI

- Cultivo cuantitativo de muestra del TRI (aspirado endotraqueal) con un punto de corte de $\geq 10^6$ UFC /ml

B: Métodos microbiológicos alternativos

- Hemocultivo positivo no relacionado con otro foco de infección
- Crecimiento positivo en cultivo de líquido pleural
- Punción aspirativa positiva pleural o de absceso pulmonar

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

- Evidencia de neumonía en examen histológico pulmonar
- Diagnóstico positivo de neumonía o microorganismos particulares
- Detección positiva de antígeno viral o anticuerpos a partir de secreciones respiratorias
- Examen directo positivo o cultivo positivo de secreciones bronquiales o tejido
- Detección de antígenos en orina

C: Otros:

- Cultivo positivo de esputo o no-cuantitativo de muestra de TR
- Sin microbiología positiva.

Se utilizó como indicador de frecuencia de Neumonía relacionada con ventilación mecánica la tasa de incidencia y densidad de incidencia definidas como:

- Tasa de incidencia: Expresada en porcentaje. Incluye en el numerador el número absoluto de NVM y en el denominador el número total de pacientes con VM
- Densidad de incidencia: Se incluye en el numerador el número absoluto de NVM y en el denominador: a) el número de días de riesgo de todos los pacientes estudiados (número total de estancias), por mil; b) el número de días de VM por mil.

4.1.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron a aquellos sujetos en los que fue imposible la restricción de antibióticos por indicación específica para su uso y aquellos cuya estancia fue inferior a 24 horas.

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

4.2. PLAN DE TRABAJO

En una primera fase, de tres meses de duración, se recogió la información de todos los pacientes ingresados durante más de 24 horas en la UCI y se implementó una base de datos (valoración retrospectiva). Este periodo basal coincidió con el corte transversal de los meses abril, mayo y junio del año 2008 utilizado en el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN).

Para el estudio se ha utilizado el soporte del programa ENVIN-HELICS cuya web (hws.vhebron.net/envin-helics/) se encuentra alojada en un servidor corporativo y las tablas de datos en una base de datos SQL Server del mismo servidor.

Se estableció una estrategia de rotación cíclica de antibióticos formada por cuatro ciclos de tres meses de duración cada uno de ellos que comparamos con el periodo retrospectivo.

La duración total de la recogida de datos fue de 15 meses, que incluyeron 3 meses con carácter retrospectivo, para la recogida de datos previo al periodo del estudio y así evaluar situación “de partida”, y otros 12 meses de estudio de carácter prospectivo, repartidos en cuatro periodos de tres meses de duración cada uno de ellos, donde no se empleó un determinado grupo de antibióticos. De ese modo, se dividió el estudio en dos fases:

- Fase retrospectiva: Tres meses de duración
- Fase prospectiva: Doce meses de duración. Incluyó cuatro periodos de tres meses de duración cada uno de ellos:
 - a) Primer periodo. Los primeros tres meses se restringió el uso de ampicilina/sulbactam, amikacina, cefalosporinas y vancomicina.
 - b) Segundo periodo. Los tres meses siguientes limitamos el uso de carbapenemes, amikacina y linezolid.

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

- c) Tercer periodo. Se restringió el uso de quinolonas, tigeciclina, tobramicina y linezolid
- d) Cuarto periodo. Se restringió el uso de piperacilina/tazobactam, tobramicina y teicoplanina.

Todos los datos fueron recogidos en un formulario que comprendió:

- Ficha de ingreso: Recoge datos de filiación (número de historia clínica, fecha de nacimiento, edad, sexo, fecha de ingreso del hospital, fecha de ingreso en UCI, fecha de alta de UCI y éxitus si lo hubiera), diagnóstico, origen del paciente (otro hospital, otra UCI, comunidad o asilo, centro geriátrico o centro de larga estancia), escala de Glasgow y factores de riesgo globales del paciente (cirugía urgente, inmunosupresión, neutropenia, inmunodeficiencia,, ventilación mecánica, sonda urinaria, catéter venoso central, tratamiento antibiótico previo o empleo de nutrición parenteral).
- Factores de riesgo: Factores de instrumentación individual del paciente que supone el riesgo extrínseco. Se incluyeron: pacientes intubados, pacientes con sonda urinaria, catéteres arteriales, catéteres venosos centrales y su número en caso de ser varios).
- Infecciones: Se introdujeron los datos referentes a cada una de las neumonías relacionadas con ventilación mecánica. No se registraron las colonizaciones. Se recogieron datos sobre la fecha de infección, localización de la neumonía, bacteriemia, muestra y exposición al factor de riesgo específico en las 48 horas previas a la infección (ventilación mecánica).
- Microorganismos: Se introdujeron los microorganismos aislados en

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

cada neumonía.

- Antibióticos: Se recogió fecha de inicio y fin de su uso, indicación, motivo (uso empírico o dirigido), confirmación (si es adecuado o no su uso), cambio de antibiótico y razón de su cambio (germen no cubierto, resistencia, mala evolución clínica o toxicidad).

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

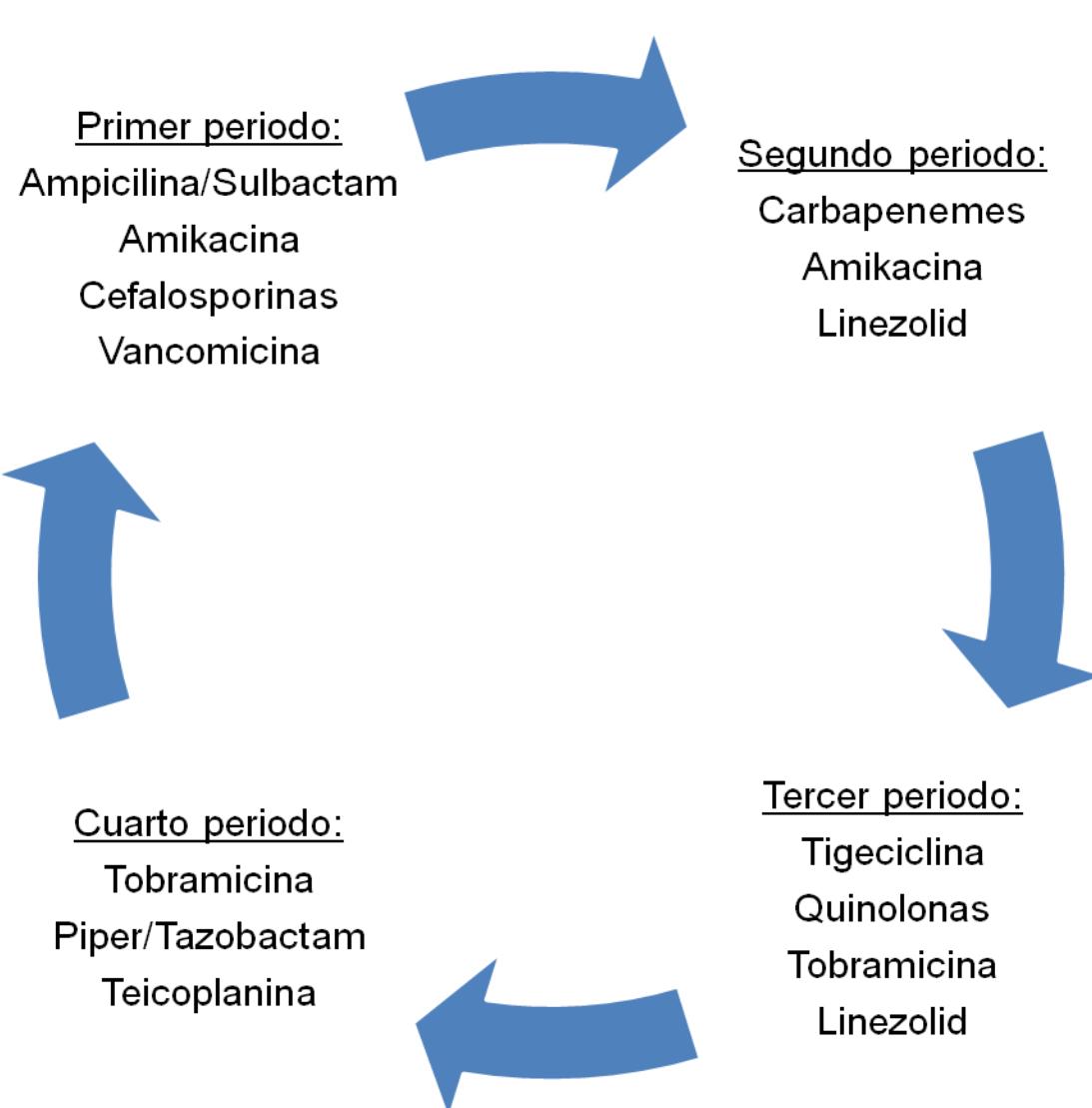
Para la explotación de datos se ha utilizado la base de datos ENVIN-HELICS. Alojada en un servidor corporativo SQL.

El análisis estadístico se ha realizado con el paquete SPSS en su versión 15.0. En el caso de variables numéricas como de medida de tendencia de control y dispersión se ha utilizado la media y desviación estándar respectivamente.

Para la descripción de variables cualitativas se ha empleado proporciones que se han expresado como porcentajes.

**IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA
ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)**

Esquema propuesto de Rotación Cílica de Antibióticos



IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

5. RESULTADOS

Se incluyeron 1431 pacientes. En el periodo previo al inicio del estudio (basal), se incluyeron 255 pacientes; en el primer periodo 299; en el segundo periodo 311; en el tercer periodo 284 y 282 en el cuarto y último periodo. De todos los pacientes incluidos 947 (66,18%) fueron hombres, con una media de edad de 62,39 años (DE 16,65). De ellos, 865 pacientes (60,45%) padecían patología médica y 514 (35,92%) eran enfermos coronarios. La estancia media fue de 7,33 días (DE 18,51). La media de APACHE II al ingreso en UCI fue de 14,50 (DE 7,06).

En la tabla 1 se puede observar el nivel de cumplimiento de la restricción cíclica de antibióticos.

Tabla 1.

% Consumo de antibióticos		Basal	1º	2º	3º	4º
Cefalosporinas ¹	13,86	5,58	18,34	13,00	16,56	
Vancomicina	5,88	1,76	5,75	7,65	5,94	
Ampi/Sulbactam	2,10	2,94	3,74	3,57	1,88	
Amikacina	3,36	4,12	3,16	7,14	5,94	
Carbapenemes ²	13,44	14,71	6,86	12,24	13,43	
Linezolid	7,14	8,53	2,30	2,81	4,69	
Tigeciclina	0,42	1,76	1,15	2,55	0,94	
Quinolonas ³	13,44	10,29	14,65	8,67	13,43	
Tobramicina	1,26	32,82	2,01	0,77	0,94	
Piper/Tazobactam	8,82	11,18	8,91	6,89	2,81	
Teicoplanina	0,84	1,18	3,16	2,55	0,63	

1: Ceftriaxona, Ceftazidima, Cefuroxima, Cefotaxima, Cefazolina, Cefepime

2: Meropenem, Imipenem

3: Levofloxacino, Ciprofloxacino, Moxifloxacino, Norfloxacino

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

Los porcentajes están expresados respecto al total de antibióticos consumidos en cada periodo. En negrita están reflejados los porcentajes de los antibióticos restringidos en cada uno de los periodos.

Los factores de riesgo extrínsecos fueron los mostrados en la tabla 2.

Tabla 2.

	N	%
CVC	1139	79,59
SU	835	58,35
ATB	587	41,02
IOT	416	29,07
N. parenteral	168	11,74
Inmunosupresión	128	8,94
Depuración extrarrenal	89	6,22
Cirugía urgente	83	5,80
Inmunodeficiencia	49	4,42
Derivación ventricular	44	3,07

CVC: catéter venoso central

SU: sonda urinaria

IOT: intubación orotraqueal

N.parenteral: nutrición parenteral

Se diagnosticaron un total de 101 neumonías a lo largo de los 15 meses del estudio, distribuidas: 11 neumonías en el periodo basal, 21 en el primer periodo, 18 en el segundo, 27 en el tercero y 24 en el cuarto (tablas 3-5).

**IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA
ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)**

Tabla 3.

Número de neumonías x 100/Total de pacientes		
	N	%
Basal	11	4,31
Primer Periodo	21	7,02
Segundo periodo	18	5,70
Tercer periodo	27	9,57
Cuarto periodo	24	8,51

Tabla 4.

Número de neumonías x 1000/Total de estancias		
	N	%
Basal	11	6,61
Primer Periodo	21	7,87
Segundo periodo	18	7,72
Tercer periodo	27	13,50
Cuarto periodo	24	13,83

Tabla 5.

Número de neumonías x 1000/Días de ventilación mecánica		
	N	%
Basal	11	17,94
Primer Periodo	21	25,58
Segundo periodo	18	25,35
Tercer periodo	27	39,16
Cuarto periodo	24	69,86

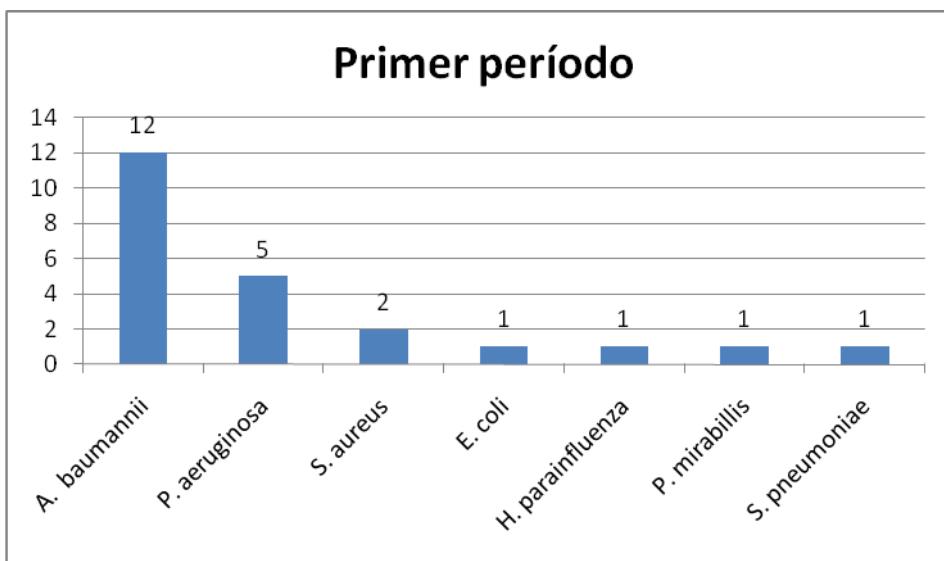
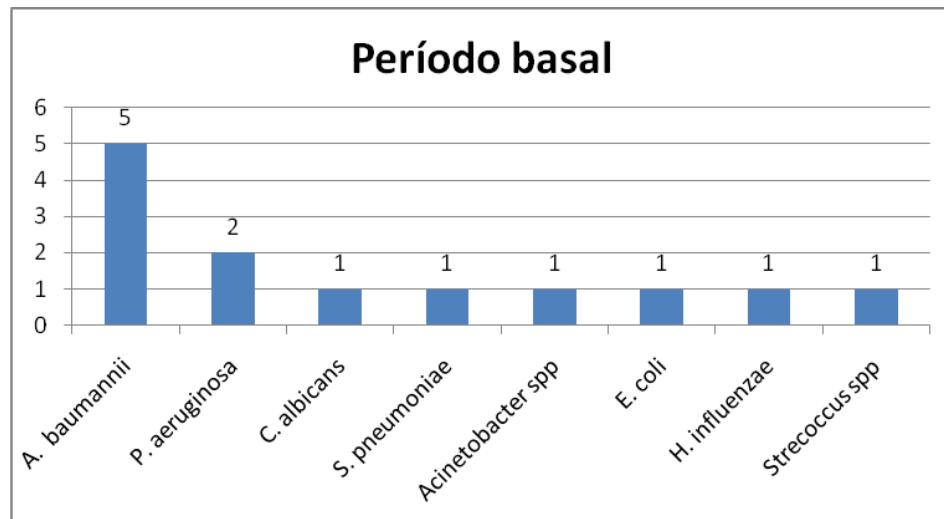
El número de aislamientos de *Acinetobacter* spp en el periodo basal fue de 6 (46,15%); de *P. aeruginosa* fue 2 (15,38%) y de *E. coli* 7 (69%). Al final del estudio los

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

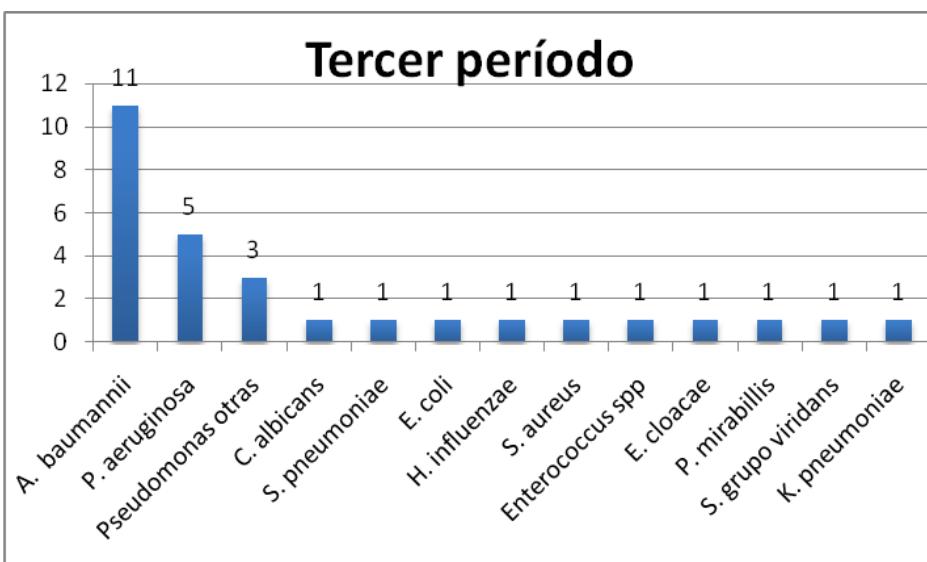
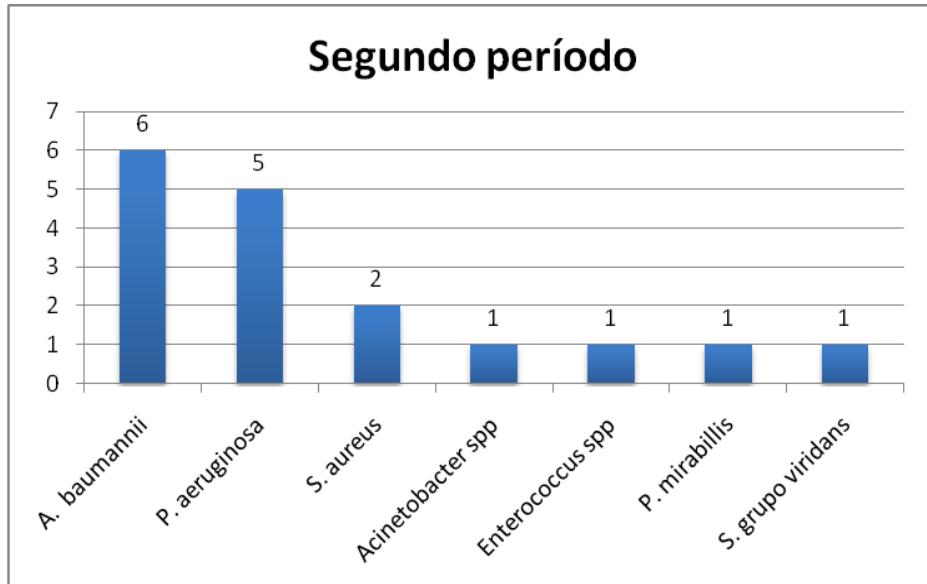
gérmenes aislados fueron 3 (8,57%) *Acinetobacter* spp y 13 (37,14%) *P. aeruginosa*.

No se aisló *E. coli* en este periodo.

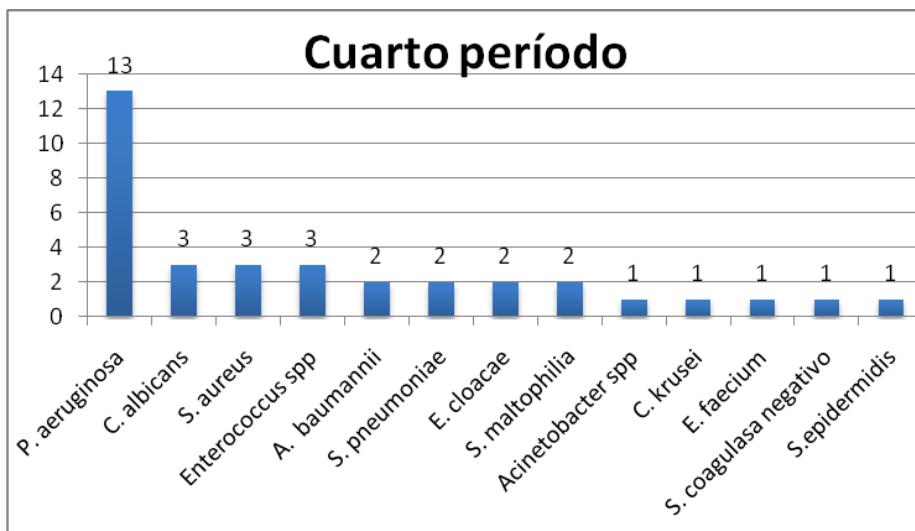
Las siguientes gráficas muestran en números absolutos los gérmenes causantes de las neumonías adquiridas en UCI en cada uno de los períodos.



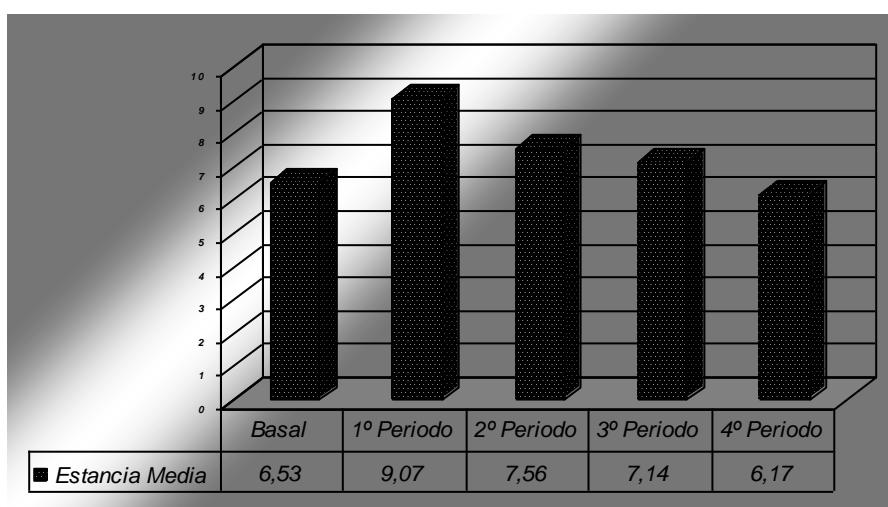
**IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA
ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)**



IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

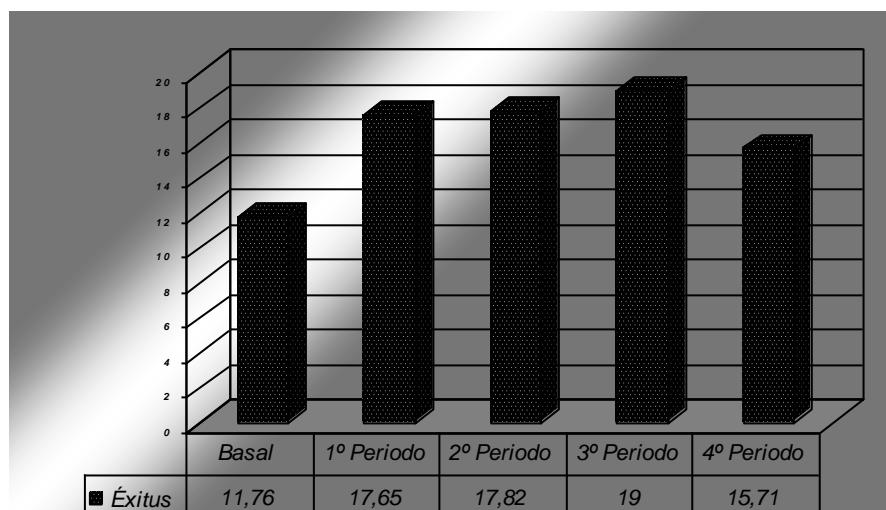


La estancia media, se modificó de forma no significativa en los pacientes ingresados.



IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

La RCA no influía en la mortalidad en ningún periodo.



6. DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestro estudio fue el demostrar un cambio de etiología sobre todo en los gérmenes multirresistentes, de las neumonías asociadas a ventilación mecánica, coincidiendo con una política de RCA. La tasa de neumonías por el contrario no se ha modificado. Nuestros datos coinciden parcialmente con los de Gruson y colaboradores que en el año 2000 establecieron que, una nueva estrategia antibiótica podría reducir la incidencia de NAVM por patógenos considerados como potencialmente resistentes a las pautas antibióticas comunes ⁽¹⁶⁾

Por tanto, los resultados de nuestro estudio están en consonancia con lo publicado hasta el momento donde no se observa una reducción en la incidencia global de NAVM ni en la mortalidad aunque sí se observa un cambio en la etiología de las mismas así como en los patrones de sensibilidad de los diferentes microorganismos

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

causales. El cambio de patógenos y de su cambio de sensibilidad ha sido, al final del cuarto período, una reducción de los patógenos multirresistentes, con una disminución drástica de aquellos que crean rápidamente resistencias, especialmente el *Acinetobácter*, máximo prevalente en nuestra unidad en los últimos años.

Como punto importante a resaltar en nuestro trabajo destaca el elevado cumplimiento del protocolo. Nuestro centro fue riguroso en este punto como lo demuestran las gráficas de consumo de antibióticos en las que se observa una reducción drástica del uso de antibióticos restringidos en ese período. Hemos atribuído este seguimiento masivo a la metodología utilizada: el hecho de restringir un grupo de antibióticos y no de indicar un antibiótico preferente por período, ha permitido a los facultativos libertad a la hora de prescribir, siempre que no utilizaran el antibiótico restringido en ese momento (excepto en casos de indicación específica). Mensualmente se hacían reuniones con todos los miembros del servicio para explicarles la restricción antibiótica de cada período. Esto, junto a una concienciación sobre el uso de antibióticos, ha permitido que los resultados a este respecto sean satisfactorios.

La limitación más importante del estudio fue el tiempo, de doce meses con un período comparativo de tan sólo tres meses. Tiempo escaso para poder valorar si la estrategia de ciclado de antibióticos puede tener impacto en parámetros como la mortalidad y/o la estancia media hospitalaria. Otra limitación fue el número de pacientes incluídos en el estudio así como la única participación de un centro hospitalario.

Si consiguiéramos mantener en el tiempo la reducción de resistencias a antibióticos, sin duda, podría derivarse en una reducción en la estancia de los pacientes en la UCI y a la larga, con un mejor pronóstico al alta, aunque para ello se necesitarían más estudios y una mayor duración de los mismos.

IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)

7. CONCLUSIONES

La rotación cíclica de antibióticos (RCA) no redujo el número de neumonías nosocomiales (NN) durante los periodos estudiados. La RCA cambió el espectro de los gérmenes causantes de la NN, con disminución de las producidas por *Acinetobacter spp* y con aumento de las causadas por *Pseudomonas aeruginosa*. No obstante, se necesitan más estudios con mayor tamaño muestral para conocer el impacto real de la RCA como estrategia de control en las infecciones nosocomiales en la UCI.

Por último podemos concluir que, observamos un alto del grado de cumplimiento de la pauta de rotación antibiótica prescrita.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva ENVIN-UCI. Informe 2007. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). www.semicyuc.org. 18/06/2008.
2. Metha RM, Niederman MS. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas. J Intensive Care Med. 2003; 18: 175-88
3. David W. Smith D. Disminución de la resistencia antimicrobiana tras modificaciones en el uso de antibióticos. Pharm. 1999; 19:1295-1325.
4. Siddiqui S, Hussein K, Manasia R, Samad A, Salahuddin N, Zafar A, Hoda MQ. Impact of antibiotic restriction on broad spectrum antibiotic usage in the ICU of a developing country. J Pak Med Assoc. 2007;57:484-7.
5. Paladino JA. Economic justification of antimicrobial management programs: implications of antimicrobial resistance. Am J Health Syst Pharm. 2000;57 Suppl

**IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA
ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)**

2:S10-2.

6. McGowan JE Jr. Is antimicrobial resistance in hospital microorganisms related to antibiotic use? Bull NY Acad Med 1987;63:253-68.
7. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of rotating antibiotic schedule on infectius mortality in an Intensive Care Unit. Crit Care Med 2001; 29: 1101-8.
8. Eggiman P, Pittet D. Infection control in the ICU. Chest 2001; 120:2059-82.
9. Alvarez Lerma F, Palomar Martinez M. Decálogo de normas en la utilización de antibióticos en pacientes críticos. Med Intensiva 2000; 24:69-77.
10. Sandiumenge A, Díaz E, Rodriguez A, Vidaur L, Canadell L, Olona M, Rue M, Rello J. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. J Antimicrobi Chemother 2006; 57:1197-204.
11. M. Pujol, F. Gudiol. Evidence for antibiotic cycling in control of resistance. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 711-5
12. Sanders E Jr, Sanders C. Cycling of antibiotics: An approach to circumvent resistance in specialized units of the hospital (notes and comments). Clin Microbiol Infect 1997; 4:223-5.
13. Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, Weiler M, Shanholtzer C, Peterson L. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: Ten years of experience in one hospital. Antimicrob Agents Chemother 1991; 31:1284-90.
14. Kollef MH, Vlasnik J, Shrppless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1040-8.

**IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA
ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)**

15. Kollef MH, Ward S, Sherman G, Prentice D, Schaiff R, Huey W, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000; 28:3456-64.
16. Gruson D, Hibert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit: Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:837-43.
17. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruitt MD, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29:1101-8
18. Martínez JA, Delgado E, Martí S, Marco F, Vila J, Mensa J, Torres A, Codina C, Trilla A, Soriano A, Alquezar A, Castro P, Nicolás JM. Influence of antipseudomonal agents on *Pseudomonas aeruginosa* colonization and acquisition of resistance in critically ill medical patients. *Intensive Care Med*. 2009;35: 439-47.
19. Francetić I, Kalenić S, Huić M, Mercep I, Makar-Ausperger K, Likić R, Erdeljić V, Tripković V, Simić P. Impact of aminoglycoside cycling in six tertiary intensive care units: prospective longitudinal interventional study. *Croat Med J*. 2008;49:207-14
20. Hedrick TL, Schulman AS, McElearney ST, Smith RL, Swenson BR, Evans HL, Truwit JD, Scheld WM, Sawyer RG. Outbreak of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections during a quarterly cycling antibiotic regimen. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008;9:139-52.
21. Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, Mundy LM. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001;33:151-7

**IMPACTO DE LA ROTACIÓN CÍCLICA DE ANTIBIÓTICOS SOBRE LA
ETIOLOGÍA DE LAS NEUMONÍAS NOSOCOMIALES POR GRAMNEGATIVOS
EN UNA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI)**

22. Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? *Clin Infect Dis.* 2006;1;43 suppl 2:S82-8.
23. Raymond DP, Pelletier SJ, Sawyer RG. Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance. *Semin Respir Crit Care Med.* 2002 ; 23: 497-501
24. Craig M, Cumpston A, Hobbs G, De Vetten M, Sarwari A, Ericson S. The clinical impact of antibacterial prophylaxis and cycling antibiotics for febrile neutropenia in a haematological malignancy and transplantation unit. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 39(8):477-82
25. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system; *Crit Care Med.* 1985; 13: 818-29.