



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INFECTOLOGÍA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

**EVALUACIÓN DEL APEGO AL  
*PROGRAMA DE USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS*  
Y SU RELACIÓN CON EL PATRÓN DE RESISTENCIAS BACTERIANAS  
EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL:  
ANÁLISIS DE SERIES DE TIEMPOS INTERRUMPIDOS**

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA (INFECTOLOGÍA)**

**PRESENTA:**

**DR. ERIC OCHOA HEIN**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS**

**MÉXICO, D.F., NOVIEMBRE DE 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

Es prácticamente imposible agradecer a todas las personas de quienes dependió este trabajo, pues es el resultado del esfuerzo combinado del personal del área médica, de laboratorio, del área administrativa y de computación que han trabajado desde hace varios años en el análisis de los datos que en las siguientes páginas se resumirán.

Quiero agradecer especialmente al Dr. Guillermo Ruiz-Palacios y Santos, y al Dr. Arturo Galindo Fraga, quienes me guiaron en el diseño de este trabajo.

Agradezco a la Dra. María Eugenia Pérez Aguinaga por la asesoría que me dio para darle continuidad al trabajo que precedió a éste.

Agradezco a la Dra. María de Lourdes Guerrero Almeida por su asesoría en el terreno del análisis estadístico y al Ing. Jorge Raymundo Gómez del Pino por su asistencia en el área de cómputo.

Agradezco a la Quím. Elia Criollo Mora, a la Quím. Miriam Siénega Estibuarte, al Lic. Ricardo González González y al Lic. Ancelmo Ramos Hinojosa por haber aportado algunas de las bases de datos.

## ÍNDICE

Resumen	3
Abstract	5
Introducción	7
Planteamiento del problema	7
Marco teórico	8
Justificación	18
Hipótesis	19
Objetivos	19
Metodología	19
Procedimiento para la obtención de datos. Descripción de variables	21
Análisis de datos	25
Aspectos éticos y de bioseguridad	25
Resultados	26
Discusión	31
Limitaciones	37
Conclusiones	38
Perspectivas y recomendaciones	38
Glosario	39
Referencias	40
Gráficas	45
Anexos	51

## RESUMEN

### Introducción:

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” incluyó desde septiembre de 2011, en respuesta al incremento del uso de antibióticos de amplio espectro, un algoritmo de uso racional de antibióticos cuya estrategia central es el desescalamiento adaptado a las susceptibilidades locales.

### Objetivo:

Evaluación del apego al algoritmo del *Programa de uso racional de antibióticos*, así como su relación con el patrón de consumo de antibióticos de amplio espectro y con el patrón de resistencias bacterianas.

### Métodos:

El algoritmo ha sufrido 2 modificaciones (septiembre de 2011 y julio de 2012), por lo que se estudiaron los niveles de apego al mismo en 3 periodos distintos (antes de su implementación y en los 2 periodos siguientes a los ajustes). Se obtuvo una muestra aleatoria y representativa de todos los pacientes que tuvieron al menos una dosis de antibiótico de amplio espectro durante su hospitalización. Fueron revisados expedientes de forma retrospectiva de acuerdo a parámetros predefinidos. Al mismo tiempo se evaluó la tendencia del consumo de antibióticos de acuerdo a registros de farmacia (dosis diarias definidas, DDD, x 1000 pacientes-día), así como de resistencias bacterianas (porcentaje de susceptibilidad de bacterias selectas e incidencia de bacterias extensamente drogorresistentes, XDR) para todos los aislados del periodo de estudio. El análisis estadístico fue mediante análisis de series de tiempos interrumpidos (modelo ARIMA), considerándose una  $p < 0.05$  como significativo.

### Resultados:

Fueron analizados 428 expedientes en total (143 en los 2 primeros periodos y 142 en el último periodo). El porcentaje de apego aumentó 13.6% al comparar el último contra el primer periodo ( $p < 0.05$ ), aunque se mantuvo relativamente bajo (57.1% para el último periodo). El servicio de Urgencias presentó el mejor porcentaje de apego a través del tiempo. El porcentaje de desescalamiento se mantuvo entre 46-

50% en los 3 periodos. El consumo de antibióticos de amplio espectro disminuyó en su conjunto al comparar el último contra el primer periodo (100 DDD x 1000 pacientes-día); el consumo de vancomicina, piperacilina/tazobactam y meropenem o imipenem descendió, en tanto que el uso de ertapenem y ceftriaxona ascendió. Respecto a la tendencia en resistencias bacterianas, aumentó la susceptibilidad de *S. aureus* a meticilina y de *E. faecium* a vancomicina, al mismo tiempo que aumentó la resistencia de *E. coli* a cefalosporinas. La incidencia de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* XDR en el último periodo se mantuvo prácticamente sin cambios al comparar el último contra el primer periodo, y la colistina se mantuvo como el antibiótico con mayor actividad frente a estas especies (>80% de susceptibilidad).

#### Conclusiones:

La aplicación del *Programa de uso racional de antibióticos* se incrementó a lo largo del tiempo, lo cual posiblemente ayudó a disminuir el consumo total de antibióticos de amplio espectro. Sin embargo, se observó mejoría de la susceptibilidad a antibióticos sólo para el caso de *S. aureus* y *E. faecium*. Probablemente sea necesaria la implementación de nuevas estrategias para lograr disminuir aún más las resistencias bacterianas.

Palabras clave: antibióticos, administración controlada de antibióticos, “stewardship”, desescalamiento, resistencias bacterianas, México.

## ABSTRACT

### Background:

In response to an increase in the use of extended spectrum antibiotics, the National Institute of Medical Sciences and Nutrition “Salvador Zubiran” instituted, beginning September 2011, an algorithm for antimicrobial stewardship adapted to local bacterial resistance patterns, with de-escalation as its main strategy.

### Objective:

To assess the adherence rate to our *Antibiotic Stewardship Program* as well as the related tendencies in antibiotic consumption and bacterial resistance patterns.

### Methods:

The assessment of the adherence rate to the *Antibiotic Stewardship Program* was performed in 3 different periods: before the implementation of the first version of the algorithm and after each modification in September 2011 and July 2012. All the patients that received at least one dose of an extended spectrum antibiotic during their hospitalization were included in the randomized selection of the sample. Medical charts were analyzed retrospectively according to predefined parameters. Pharmaceutical records were retrieved for evaluation of antibiotic consumption tendencies (measured as daily defined doses, or DDD, per 1000 patient-days). Bacterial resistance patterns (including extensively drug resistant, or XDR, bacteria) were analyzed for all nosocomial bacterial isolates. Interrupted time series analysis (ARIMA model) was executed; a value of  $p < 0.05$  was considered significant.

### Results:

A total of 428 medical charts were reviewed (143 for the first 2 evaluation periods and 142 for the last evaluation period). The adherence rate increased 13.6% across the study period ( $p < 0.05$ ), though it remained relatively low (57.1% for the last period). The Emergency Room service had the highest rate of adherence for all periods. The de-escalation percentage remained between 46 and 50% across the 3 periods. Extended spectrum antibiotic consumption as a whole decreased 100 DDD x 1000 patient-days. Use of vancomycin, piperacillin/tazobactam and meropenem or

imipenem decreased, while use of ertapenem and ceftriaxone increased. With regard to bacterial resistance patterns, susceptibility of *S. aureus* to methicillin and of *E. faecium* to vancomycin increased, but susceptibility of *E. coli* to cephalosporins decreased. The incidence of XDR *P. aeruginosa* and *A. baumannii* remained essentially the same (first vs last period). Colistin remained the best treatment option for XDR *P. aeruginosa* and *A. baumannii* (susceptibility rate >80%).

#### Conclusions:

The increase in the adherence rate to the *Antimicrobial Stewardship Program* across the study time period possibly helped to decrease the total consumption of extended spectrum antibiotics. Nonetheless, only *S. aureus* and *E. faecium* showed improvements in susceptibility rates. It is possible that additional strategies will need to be implemented in order to further decrease the bacterial resistance rates observed at our hospital.

Keywords: antibiotics, antibiotic stewardship, de-escalation, bacterial resistance, Mexico.

## **INTRODUCCIÓN**

En los últimos años ha surgido la necesidad imperiosa de estudiar el fenómeno de las resistencias bacterianas nosocomiales, dado el surgimiento de cepas multidrogorresistentes (MDR) y extensamente drogorresistentes (XDR) que limitan el arsenal terapéutico para la atención de pacientes infectados por tales microorganismos.

Igualmente importante es la prevención de infecciones nosocomiales por organismos resistentes a antimicrobianos, ya que suponen aumento de la morbilidad, más días de estancia intrahospitalaria, mayores costos en la atención, más días productivos perdidos y también mayor mortalidad.

El objetivo principal de los programas de uso racional de antibióticos, tanto a nivel comunitario como intrahospitalario, es obtener el mayor beneficio del empleo de los antibióticos, evitando la aparición de microorganismos resistentes, disminuyendo al mínimo la toxicidad asociada al empleo de antibióticos y reduciendo costos, sin empeorar el desenlace clínico de los pacientes. El fin último es mejorar la calidad de la atención médica.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Desde su creación en septiembre de 2011, el algoritmo del *Programa de uso racional de antibióticos* del Instituto Nacional de Nutrición ha sido modificado en dos ocasiones. Surge la pregunta: ¿cuáles han sido los grados de apego de los diferentes servicios a las estrategias de este programa a lo largo del tiempo?

## MARCO TEÓRICO

### Uso de antibióticos en el hospital y su impacto sobre las resistencias bacterianas

La proporción de pacientes internados que en algún momento emplean antibióticos no es despreciable. De acuerdo con estimaciones hechas en Estados Unidos, 60% de pacientes que se encuentran hospitalizados en un día tienen al menos una dosis de antimicrobiano; sin embargo, 50% de las veces el uso es innecesario o inapropiado<sup>1</sup>.

El uso indiscriminado de antibióticos es parcialmente responsable del alza en la incidencia de *S. aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina, enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), *P. aeruginosa* MDR y XDR, *A. baumannii* MDR y XDR, *K. pneumoniae* productora de carbapenemasas (KPC) y *C. difficile* hipervirulenta, todos ellos implicados en infecciones nosocomiales<sup>1</sup>. Adicionalmente, el empleo de cefalosporinas y clindamicina incrementan el riesgo de aparición de enterococos resistentes a vancomicina, y el uso de fluoroquinolonas se ha asociado a aparición de *S. aureus* resistente a meticilina<sup>2</sup>.

En respuesta a la aparición de microorganismos productores de BLEE, que es el mecanismo de resistencia a antibióticos más frecuentemente hallado en el ámbito intrahospitalario, ha venido al alza el uso de carbapenémicos, que se mantienen como la mejor opción terapéutica para estos casos. Sin embargo, esto ha llevado a la aparición de mecanismos de resistencia contra carbapenémicos en organismos tales como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y *K. pneumoniae*<sup>3</sup>.

Aunque controvertido, el empleo de combinaciones de beta-lactámicos/inhibidores de beta-lactamasa es empleado en algunas instituciones para tratar infecciones ocasionadas por microorganismos productores de BLEE con tal de minimizar el empleo de carbapenémicos, aunque también ha sido descrita la generación de mecanismos de resistencia contra las primeras. Un estudio experimental in vitro mediante el cual se expuso una variante hipermutante de *E. coli* productora de

BLEE del tipo CTX-M a concentraciones ascendentes de amoxicilina/clavulanato dio como resultado la generación de 3 mutaciones que otorgaban resistencia a inhibidores de beta-lactamasa. Aunque si bien este fenómeno no ha sido descrito en cepas clínicas, ello bien pudiera deberse a problemas metodológicos relacionados con la detección de inhibidores de beta-lactamasa<sup>4</sup>. En un estudio clínico, el empleo de beta-lactámicos/inhibidores de beta-lactamasa, de acuerdo con políticas de restricción a otras clases de antibióticos, no se asoció con aumento de resistencias bacterianas a esta clase de antibióticos<sup>5</sup>.

En general, el desarrollo de resistencia a una clase particular de antibiótico está claramente relacionado con la presión selectiva de la misma. Como ejemplo, en un hospital griego con alta prevalencia de organismos resistentes se estudiaron los factores de riesgo asociados a aislamientos de *K. pneumoniae* productoras de BLEE y resistentes a carbapenémicos. Todos los aislados fueron resistentes a piperacilina/tazobactam, 98% a ciprofloxacina, 90% a gentamicina, 88% a trimetoprim/sulfametoxazol y 17% a colistina. Al comparar casos contra controles, el uso de beta-lactámicos/inhibidores de beta-lactamasa, quinolonas y carbapenémicos se asoció a infección por *K. pneumoniae* productora de BLEE y resistente a carbapenémicos<sup>6</sup>. Otro ejemplo lo constituye un estudio transversal efectuado en 6 hospitales de México. Las familias farmacológicas con mayor consumo fueron: cefalosporinas, beta-lactámicos, aminoglucósidos, sulfas, lincosamidas, imidazoles y quinolonas. Se encontró un 80% o más de resistencia general para los siguientes antibióticos: cefalotina, ampicilina, piperacilina/tazobactam, gentamicina, amikacina, sulfas y ciprofloxacina<sup>7</sup>.

### **Impacto de la infección nosocomial por organismos resistentes**

La infección nosocomial es definida como la infección adquirida por un paciente mientras se encuentra hospitalizado, que es distinta a la razón de internamiento, y que ocurre tras 48 horas de estancia<sup>8</sup>.

De acuerdo con datos de 1988, la mortalidad atribuida a bacteremia nosocomial en Estados Unidos fue del 14 al 38%<sup>9</sup>. La mortalidad atribuida a *P. aeruginosa* y *A. baumannii* aislados de pacientes con neumonía nosocomial se ha reportado hasta

en 42.8%<sup>9</sup>. La mortalidad en pacientes con neumonía asociada a ventilador atribuida al proceso infeccioso se estimó en 27.1% en 1993<sup>9</sup> y entre 33 y 50% en 2005<sup>10</sup> (parcialmente atribuida al aumento de resistencias bacterianas). Los organismos Gram negativos no fermentadores causan el 80% de la mortalidad relacionada a neumonía asociada a ventilador<sup>9</sup>. Las infecciones en general producidas por *S. aureus* resistente a meticilina aumentan la mortalidad 20 veces comparado a infecciones con *S. aureus* sensibles a meticilina<sup>9</sup>.

### **Programas de uso racional de antibióticos**

Se estima que al menos un tercio de las infecciones nosocomiales (sean microorganismos susceptibles o resistentes a antimicrobianos) pueden ser prevenidas a través de programas de control de antibióticos<sup>3</sup>.

Los programas de uso racional de antibióticos pretenden regular la selección, dosis, ruta de aplicación y duración del tratamiento con el antibiótico<sup>11</sup>.

La lógica detrás de la regulación del uso de antibióticos en el hospital obedece a las siguientes ventajas: a) disminución de costos, b) reducción de la incidencia de microorganismos resistentes, y c) disminución de efectos adversos secundarios al uso de antibióticos<sup>1</sup>. La disminución de resistencias bacterianas es consecuencia de la disminución de la presión selectiva de los antibióticos, la cual está a su vez relacionada con: a) disminución del empleo de los antibióticos más frecuentemente prescritos en el hospital, b) cambio a antibióticos con vías medias más largas (que permite prolongar la periodicidad de su administración), y c) disminución de los gramos totales de antibiótico.

Estudios previos sugieren que los programas de control de antibióticos mejoran la susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos sin afectar negativamente los desenlaces clínicos, y en algunas ocasiones, mejorándolos<sup>1</sup>. Este hecho reviste gran relevancia, tomando en cuenta que ha disminuido la generación de nuevos antibióticos y que al mismo tiempo se han incrementado las resistencias a los ya existentes<sup>2</sup>. Por ello, para asegurar opciones de tratamiento factibles es imperativo optimizar el empleo de los antibióticos disponibles<sup>2</sup>.

Algunos de los resultados más sobresalientes de los programas de control de antibióticos son los siguientes<sup>11</sup>:

- Disminución de *S. aureus* resistente a meticilina al restringir fluoroquinolonas.
- Disminución de enterococos resistentes a vancomicina al restringir vancomicina y cefalosporinas de tercera generación.
- Disminución de enterobacterias productoras de BLEE al restringir aztreonam y cefalosporinas de tercera generación.
- Disminución de *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y enterobacterias resistentes a carbapenémicos al restringir esta familia de antibióticos.

No obstante los beneficios, las políticas de uso racional de antibióticos también pueden tener efectos inadvertidos. Como ejemplo, en un hospital en el cual se requería de la autorización del equipo de Infectología para la prescripción de antibióticos restringidos, se demostró que el 39% de las ocasiones el médico tratante comunicaba datos clínicos incorrectos, ocasionando un uso inapropiado de antibióticos<sup>12</sup>. En otro estudio, la comunicación de datos microbiológicos incorrectos se asoció con recomendaciones inapropiadas en la selección de antibióticos<sup>13</sup>.

Las estrategias de uso racional de antibióticos que han sido estudiadas son: a) publicación de guías de uso de antimicrobianos, b) restricción de antibióticos, c) revisión diaria de prescripciones, d) preautorización de recetas por infectólogos, e) asistencia de programas de cómputo con recordatorios de tiempo de duración de antibióticos, f) rotación de antibióticos, y g) desescalamiento de antibióticos<sup>2</sup>.

A continuación se tratará el tema de desescalamiento de antibióticos, que es el pilar del *Programa de uso racional de antibióticos* actualmente vigente en el Instituto Nacional de Nutrición.

### **Desescalamiento de antibióticos**

El desescalamiento de antibióticos es un proceso mediante el cual se inician antibióticos de amplio espectro con el compromiso de estrechar o suspender la

terapia antimicrobiana de acuerdo con los resultados de cultivos y evolución clínica<sup>14</sup>.

Hasta la fecha, son pocos los estudios que han evaluado el impacto de esta estrategia en los desenlaces clínicos y microbiológicos<sup>15</sup>.

Un ejemplo del uso de desescalamiento está plasmado en las guías de tratamiento de pacientes con sepsis grave. Ésta recomienda el empleo de antibióticos de amplio espectro inicialmente (fundamentado en el hecho de que tratamientos oportunos reducen mortalidad), seguido de la reevaluación del tratamiento antimicrobiano tras la obtención de datos de los cultivos, con la finalidad de reducir el espectro del tratamiento<sup>16</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado en la Unidad de Terapia Intensiva de un hospital en Francia se evaluó la eficacia de la implementación de un programa de desescalamiento y los desenlaces clínicos asociados. Se definió desescalamiento como el cambio a un agente antimicrobiano de menor espectro, o la reducción en el número de antibióticos, o la suspensión temprana de los antibióticos. Se pudo realizar desescalamiento, en promedio, a 3.5 días de iniciado el tratamiento en 45% de los pacientes internados (65% de los cuales tuvieron sepsis grave). No se observó aumento en la incidencia de adquisición de organismos multidrogoresistentes con esta estrategia, ni de incremento de la tasa de mortalidad. De forma interesante se documentó una mayor incidencia de infecciones recurrentes en pacientes no sometidos a desescalamiento de antibióticos, fenómeno para el cual no hubo explicación. Los autores notaron que la ausencia de aislamiento microbiano no se asoció con desescalamiento de antibióticos<sup>15</sup>.

En otro programa que utilizó el desescalamiento de antibióticos después del tratamiento empírico inicial de amplio espectro, se logró acortar el tiempo de tratamiento sin afectar negativamente la tasa de mortalidad, la cual no sufrió modificaciones<sup>9</sup>.

Algunas de las ventajas relacionadas con el desescalamiento de antibióticos son: reducción de la exposición al antibiótico, disminución de la selección de patógenos resistentes y minimización de costos<sup>17</sup>, incluso en terapia intensiva<sup>9</sup>. Una de las más grandes desventajas de esta estrategia es la negativa del médico a desescalar antibióticos cuando existe mejoría clínica, pese a cultivos negativos<sup>17</sup>. Aún está por definirse la relevancia que tal estrategia pueda tener en el paciente individual<sup>9</sup>.

### **Ensayos clínicos del uso de programas de control de antibióticos**

A continuación se muestra la experiencia adquirida con diversas estrategias de uso racional de antibióticos.

- Estudio del impacto de un sistema computarizado de preautorización de antibióticos restringidos. Lugar: hospital de tercer nivel de atención en Melbourne, Australia. Resultados: el uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, glucopéptidos, carbapenémicos, aminoglucósidos y quinolonas disminuyó en el transcurso de 5 años. Hubo tendencia a mayor susceptibilidad de *S. aureus* a metilina y de *P. aeruginosa* a varios antibióticos<sup>18</sup>.
- Impacto de la rotación de antibióticos empíricos en la tasa de mortalidad por infecciones en Terapia Intensiva. Lugar: hospital de tercer nivel de Charlottesville, Estados Unidos. Intervención: se compararon desenlaces clínicos y microbiológicos tras rotación de antibióticos cada 3 meses durante un año. Resultados: reducción significativa en la incidencia de infecciones por cocos Gram positivos resistentes, bacilos Gram negativos resistentes y mortalidad asociada a infección nosocomial durante los meses de rotación de antibióticos<sup>19</sup>.
- Efecto de la reducción del uso de ciprofloxacina en la prevalencia de *S. aureus* resistente a metilina. Lugar: hospital de tercer nivel de atención en Estados Unidos. Intervención: se hizo monitorización activa del empleo de ciprofloxacina y se redujo su uso. Resultados: en un año, el uso de ciprofloxacina disminuyó de forma significativa (31%), mas no la incidencia de *S. aureus* resistente a metilina (de 59 a 54%, no significativo)<sup>20</sup>.

- Restricción del uso de cefalosporinas en un hospital con alta prevalencia de *K. pneumoniae* resistente a cefalosporinas. Lugar: hospital comunitario de Nueva York. Intervención: el uso de cefalosporinas requería de la autorización del comité de antibióticos. Resultados: reducción del uso de cefalosporinas en 80% durante un año y aumento en el consumo de imipenem en 140%. Se redujo la incidencia de *K. pneumoniae* resistente a ceftazidima en un 44% en el transcurso de un año. Sin embargo, se incrementó la incidencia de *P. aeruginosa* resistente a imipenem (69%)<sup>21</sup>.
- Reemplazo de cefalosporinas por piperacilina/tazobactam. Lugar: Argentina. El estudio se realizó en dos fases: en el primer periodo de 6 meses se restringió el uso de cefepime y piperacilina/tazobactam; en el segundo periodo de 6 meses se prescribió piperacilina/tazobactam en lugar de cefalosporinas. Resultados: disminución de la resistencia fenotípica de *K. pneumoniae* y *Proteus* sp a cefalosporinas<sup>22</sup>.
- Reemplazo de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos y quinolonas por piperacilina/tazobactam. Lugar: hospital griego. Estudio dividido en 2 fases: inicialmente, periodo observacional de un año durante el cual no se hizo restricción de antibióticos; en la segunda fase, con duración de un año, se restringieron cefalosporinas, carbapenémicos y quinolonas, y se usó piperacilina/tazobactam como antibiótico empírico de primera línea. Resultados: disminución de resistencia a cefalosporinas en *K. pneumoniae*. No hubo cambios en la prevalencia de *E. coli* productora de BLEE y resistente a piperacilina/tazobactam<sup>23</sup>.
- Efecto de la rotación mensual de antibióticos empíricos. Lugar: Francia. Objetivo: reducir la incidencia de neumonía asociada a ventilador causada por bacilos Gram negativos resistentes. Resultados: no hubo modificación en la incidencia de infecciones polimicrobianas, aunque aumentó la susceptibilidad a antibióticos en *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia* y *B. cepacia* tras 2 años. No hubo impacto en la mortalidad. Se encontró asociación de la resistencia con el tiempo de exposición del paciente al antibiótico<sup>24</sup>.

- Evaluación el impacto del cambio de antibióticos empíricos en perfiles de resistencia a antibióticos. Lugar: Italia. Intervención: cambio de piperacilina/tazobactam a imipenem o cefepime, y de amoxicilina/clavulanato a trimetoprim/sulfametoxazol. Resultados: a 6 meses, reducción de las resistencia de *S. aureus* a meticilina y disminución de resistencia de *P. aeruginosa* a piperacilina/tazobactam, aunque con aumento de resistencia a imipenem<sup>25</sup>.
- Impacto del empleo de un algoritmo de uso de antibióticos empíricos. La intervención incluyó revisión periódica de la idoneidad de la selección de antibióticos, administración de quinolonas por vía oral, y limitación del periodo de tiempo durante el cual se administraron aminoglucósidos como terapia dual. Lugar: Unidad de Terapia Intensiva de un hospital francés. Resultados: disminuyó la presión selectiva del antibiótico y los costos asociados. Pasados 3 años se encontró una disminución de *S. aureus* resistente a meticilina, sin cambios en *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima ni enterobacterias productoras de BLEE<sup>26</sup>.

### **Panorama epidemiológico de las infecciones nosocomiales en el país y en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”**

De acuerdo con estimaciones de las dos décadas anteriores, la frecuencia de infecciones nosocomiales en México se había calculado de 2.1 a 15.8%<sup>8</sup>. Sin embargo, el último estudio realizado a nivel nacional revela una prevalencia puntual de 21%<sup>8</sup>. La infección nosocomial más frecuente fue neumonía (33%), seguido de infección de vías urinarias (24.6%), infecciones de herida quirúrgica (18.7%), bacteremias primarias (5.8%) y otros (17.7%)<sup>8</sup>.

Con respecto al panorama en el Instituto Nacional de Nutrición, Ponce de León y cols evaluaron, en 1999, el impacto del programa de vigilancia epidemiológica intrahospitalaria (periodo de 1991 a 1996). En este periodo de tiempo, la tasa de infecciones nosocomiales por 100 egresos disminuyó de 12.5% a 10.0% (disminución relativa del 20%), con la mayor tasa detectada en el servicio de Terapia Intensiva (26.9%). Entonces, la infección más frecuente era infección de

vías urinarias (26.6%), seguida de infección de herida quirúrgica (24.4%), neumonía (12.1%) y bacteremia primaria (9.5%). La mortalidad asociada a infección nosocomial se estimó en 9.7% en 1996, con descenso relativo del 36% en el periodo de estudio<sup>27</sup>.

En febrero de 2011 se presentó en el Instituto Nacional de Nutrición un brote nosocomial causado por *A. baumannii* MDR, inicialmente en las áreas críticas (Urgencias y Terapia Intensiva) y posteriormente extendido a diversos sectores del servicio de hospitalización. Este brote conllevó una mortalidad del 45%. De ello derivó un proyecto de tesis para identificar los factores de riesgo asociados. El uso de carbapenémicos en el hospital fue el factor más fuertemente asociado con la aparición de *A. baumannii* MDR en el análisis multivariado (razón de momios de 9.6); el uso de piperacilina/tazobactam, vancomicina, quinolonas, ventilación mecánica, estancia prolongada en el hospital e infección por VIH fueron otras variables significativas, aunque solamente en el análisis univariado<sup>28</sup>.

La Subdirección de Epidemiología Hospitalaria organizó las acciones para contener este brote. Las estrategias instituidas fueron: a) evaluación del cumplimiento del lavado de manos y de procedimientos de asepsia y antisepsia, b) desinfección de ventiladores y sistemas, c) vigilancia de las precauciones estándar en pacientes infectados o colonizados por *A. baumannii*, d) implementación de baños con gluconato de clorhexidina al 2% en pacientes infectados o colonizados con *A. baumannii*, e) educación a personal de salud, y f) creación de una política institucional de desescalamiento de antibióticos<sup>28</sup>.

El algoritmo diseñado inicialmente para la estrategia de desescalamiento de antibióticos es el mostrado en el anexo 1, puesto en marcha en septiembre de 2011. Se puso especial énfasis en el desescalamiento de carbapenémicos, vancomicina y piperacilina/tazobactam a todo paciente candidato a ello, siempre sujeto a libre decisión del médico tratante.

El objetivo primordial fue la implementación y difusión del *Programa de uso racional de antibióticos* para disminuir el consumo inapropiado de antibióticos y costos. Además, se introdujeron otras estrategias, tales como la preautorización de

antibióticos por personal del servicio de Infectología (médicos de base y residentes) y la interacción diaria directa del personal de Infectología con médicos de hospitalización para verificar la adherencia al programa<sup>29</sup>.

Las metas que se propuso el programa fueron: 1) disminución de consumo de antibióticos (medido en dosis diarias definidas para cada clase de antibiótico), 2) reducción de costos, 3) estabilización de la tasa de mortalidad general, y 4) reducción de la incidencia de aislamientos de enterococos resistentes a vancomicina, de *P. aeruginosa* MDR, de *A. baumannii* MDR, de enterobacterias productoras de BLEE, y de *S. aureus* resistente a meticilina<sup>29</sup>.

Los resultados preliminares de tal programa fueron<sup>29</sup>:

1. Adherencia al algoritmo (hospital en su generalidad):
  - a. Toma de cultivos: 82-95%
  - b. Desescalamiento: 75-92%
  - c. Control de foco: 51-72%
  - d. Escalamiento: 67-100%
  - e. Suspensión de antibióticos: 25-75%
  - f. Medición de procalcitonina: 11-21%
  - g. Duración de tratamiento: 51-86%
2. Consumo de antibióticos:
  - a. Enero a junio de 2011: 40% de dosis totales de antibióticos correspondieron a algún carbapenémico.
  - b. Julio a febrero de 2011: disminuyó el consumo de carbapenémicos pero aumentó el consumo de piperacilina/tazobactam.
3. Disminuyeron los costos por concepto de consumo de antibióticos después de la instauración del algoritmo.
4. No hubo cambios en la mortalidad general tras la implementación del algoritmo.
5. Tendencia a la disminución del aislamiento de *A. baumannii* y *P. aeruginosa* XDR.

Debido a la aparición de un nuevo brote por *A. baumannii* en la Terapia Intensiva en mayo y junio de 2012 se hicieron modificaciones al algoritmo inicial, las cuales se muestran en el anexo 2, y que entraron en vigor en julio de 2012.

El *Programa de uso racional de antibióticos* implementará otras medidas a lo largo de este año. A partir del mes de septiembre de 2013 los residentes de segundo año de Infectología personalizarán la interacción con el equipo de Terapia Intensiva (a diferencia del residente de primer año, vigente hasta antes de esa fecha). Está pendiente introducir en todas las áreas del hospital el uso de tarjetas con recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico inicial con tiempos recomendados de tratamiento, con la finalidad de estandarizar el tratamiento de acuerdo a nuestros patrones de susceptibilidad local (en proceso de impresión).

Actualmente, en el Instituto Nacional de Nutrición, 50% de los pacientes que están hospitalizados en determinado día tienen al menos un antibiótico, y 20% de éstos corresponden a carbapenémicos<sup>29</sup>. Ello refuerza la necesidad de continuar con nuestro *Programa de uso racional de antibióticos* y ajustar de acuerdo a resultados.

## **JUSTIFICACIÓN**

El *Programa de uso racional de antibióticos* del Instituto Nacional de Nutrición nació como una necesidad para disminuir la proporción de bacterias resistentes a largo plazo. La evaluación del grado de apego de los diferentes servicios clínicos a este programa permitirá determinar la asociación que tiene con cualquier cambio observado en el patrón de resistencias bacterianas del hospital. Asimismo, este análisis orientará al tipo de recomendaciones a las cuales se adhieren más frecuentemente los diferentes servicios.

Este trabajo da continuidad a la tesis de la Dra. María Eugenia Pérez Aguinaga respecto a la evaluación de nuestro programa de control de antibióticos, al tiempo que intentará explorar temas pendientes del estudio previo: frecuencia de suspensión de antibióticos en pacientes sin aislamiento demostrado, vigilancia de las tendencias del consumo de antibióticos y de resistencias bacterianas en un tiempo mayor, y la posible necesidad de la modificación de las estrategias del programa.

## HIPÓTESIS

El grado de apego general al *Programa de uso racional de antibióticos* habrá aumentado 10% en el Instituto Nacional de Nutrición desde enero de 2011 hasta abril de 2013.

## OBJETIVOS

**General:** determinar si en el Instituto Nacional de Nutrición existen diferentes grados de apego al *Programa de uso racional de antibióticos* a lo largo del tiempo.

### **Secundarios:**

1. Comparar los grados de apego de los servicios de Urgencias, Terapia Intensiva y Hospitalización entre sí.
2. Determinar los patrones de resistencia bacteriana por periodo de evaluación.
3. Determinar las tendencias en el consumo de antibióticos por periodo de evaluación.
4. Calcular la incidencia de infecciones por *C. difficile* por 1000 pacientes-día por periodo de evaluación.

## METODOLOGÍA

**Diseño del estudio:** análisis de series de tiempos interrumpidos.

**Lugar:** servicios de Urgencias, Terapia Intensiva y Hospitalización (14 sectores) del Instituto Nacional de Nutrición.

**Población:** pacientes hospitalizados que hayan recibido al menos una dosis de antibiótico.

**Muestra:** muestreo de tipo aleatorio de los pacientes internados en los servicios de Urgencias, Terapia Intensiva y Hospitalización, desde enero de 2011 hasta abril de 2013, de acuerdo a la siguiente fórmula<sup>30</sup>:

$$n = \frac{[p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)]}{(p_1-p_2)^2} \times c_{p,poder}$$

Donde: n= muestra para cada periodo de evaluación

$p_1$ = proporción del grupo 1 (enero – agosto de 2011)

$p_2$ = proporción del grupo 2 (septiembre de 2012 – abril de 2013)

$c_{p,poder}$ = constante asignada para la combinación de poder y valor de P elegidos

El número de casos que evaluados por periodo correspondió a 140. Se procuró ponderación de acuerdo a la proporción de pacientes atendidos en cada servicio del hospital:

- Hospitalización (aproximadamente 52%)
- Urgencias (aproximadamente 41%)
- Terapia Intensiva (aproximadamente 7%)

**Tiempo:** desde enero de 2011 hasta abril de 2013. Los periodos evaluados se denominaron de la siguiente forma: “*prealgoritmo*” (enero 2011 a agosto 2011), “*algoritmo 1*” (noviembre 2011 a junio 2012) y “*algoritmo 2*” (septiembre 2012 a abril 2013).

**Fuente de información:** expedientes clínicos, sistema electrónico Microclin e informes mensuales de infecciones nosocomiales.

**Criterios de inclusión:**

- a) Pacientes mayores de 18 años de edad, hospitalizados.
- b) Pacientes que hayan recibido al menos una dosis de antibiótico.

**Criterios de exclusión:**

- a) Pacientes ambulatorios.
- b) Pacientes sin uso de antibiótico.

**Criterios de eliminación:**

- a) Expedientes con información incompleta o ambigua.

**PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DATOS. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES**

1. Se obtuvieron de la base de datos de Farmacia los números de expediente de los pacientes con uso de antibiótico de amplio espectro (especificados en el punto 4) durante los periodos de evaluación y se seleccionó aleatoriamente la muestra de acuerdo a la fórmula mencionada previamente. Se obtuvieron los siguientes datos de la información contenida en expedientes físicos y electrónicos:

**Variables:**

- a. Sociodemográficas: sexo, edad, comorbilidades.
  - b. Tipo de infección.
  - c. Lugar de atención: Urgencias, Terapia Intensiva u Hospitalización. Para pacientes que fueron atendidos en 2 o más servicios se efectuó el análisis sólo para uno de ellos, siendo el criterio de adscripción el servicio que otorgó la atención el día especificado en la receta.
  - d. Desenlace clínico: egreso a domicilio o muerte.
2. Determinación del grado de apego al *Programa de uso racional de antibióticos* (véase anexo 3 para la cédula de evaluación de apego) mediante análisis de expedientes y sistema "Microclin".

**Variables:**

- a. Medición seriada de procalcitonina en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de neumonía o infección intraabdominal (en pacientes en Urgencias, al menos la medición inicial si el paciente fue trasladado a otro sector previo a la finalización del tratamiento, o al menos 2 mediciones si fue el servicio que dio de alta al paciente; en Terapia Intensiva y Hospitalización, al menos una medición al final del tratamiento si fue trasladado de Urgencias, o al menos 2 mediciones si fueron los servicios de ingreso).

- b. Medición de antígenos urinarios en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de neumonía.
  - c. Toma de cultivos en todo paciente en quien se haya emitido diagnóstico de sospecha de proceso infeccioso (retraso de no más de 24 horas tras el inicio del tratamiento antibiótico).
  - d. Desescalamiento (con retraso no mayor de 24 horas) en pacientes con infección confirmada por cultivos positivos, buena evolución clínica (definida por nota médica, mejoría de signos vitales en hoja de enfermería, o disminución o retiro de equipo médico de apoyo) y susceptibilidad antimicrobiana permisible.
  - e. Toma de nuevos cultivos en pacientes con tratamiento antibiótico y evolución clínica desfavorable (definida por nota médica, empeoramiento de signos vitales en hoja de enfermería, necesidad de maniobras invasivas de apoyo, o transferencia a área crítica).
  - f. Suspensión de antibióticos en pacientes con buena evolución y cultivos negativos (retraso no mayor de 24 horas).
3. Se buscó en base de datos “Microclin”, por cada periodo, la información relativa a los aislamientos bacterianos de **todos** los pacientes internados.

Metodología de la búsqueda: se buscaron las bacterias de interés epidemiológico nosocomial aislados de todo tipo de muestras desde enero de 2011 hasta junio de 2013, de acuerdo con los siguientes parámetros del sistema “Microclin”:

- Fecha: 1 jan 11 hasta 30 jun 13
- Pacientes con registro
- Encamados
- Muestras: todas
- Gérmenes reportables
- Listado de muestras
- Análisis: gérmenes y sensibilidad

El 5 de marzo de 2013 se incorporaron en este sistema las reducciones en los puntos de corte para determinación de susceptibilidad en Vitek 2 de

enterobacterias, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* (de acuerdo a CLSI 2012), resumidas a continuación:

- Enterobacterias:
  - Ceftazidima: S  $\leq$ 4, I=8, R  $\geq$ 16
  - Ceftriaxona: S  $\leq$ 1, I=2, R  $\geq$ 4
  - Ertapenem: S  $\leq$ 0.5, I=1, R  $\geq$ 2
  - Imipenem: S  $\leq$ 1, I=2, R  $\geq$ 4
  - Meropenem: S  $\leq$ 1, I=2, R  $\geq$ 4
- *P. aeruginosa*:
  - Imipenem: S  $\leq$ 2, I=4, R  $\geq$ 8
  - Meropenem: S  $\leq$ 2, I=4, R  $\geq$ 8
- *A. baumannii*:
  - Imipenem: S  $\leq$ 2, I=4, R  $\geq$ 8
  - Meropenem: S  $\leq$ 2, I=4, R  $\geq$ 8

La susceptibilidad a colistina para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* se determinó mediante microdilución en caldo (susceptibles,  $\leq$ 2).

Los organismos con susceptibilidad intermedia fueron considerados como resistentes, tanto por el hecho de que esos antibióticos son evitados para tratamiento de nuestros pacientes como para simplificación de análisis.

#### **Variables:**

- Tipo de muestra: todos.
- Bacterias: *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *A. baumannii*, *S. aureus* y *E. faecium*.
- Susceptibilidad por sistema VITEK o microdiluciones en caldo de los antibióticos evaluables para cada aislado.
- Proporción de bacterias susceptibles y extensamente drogorresistentes (XDR) a los antibióticos evaluados, de acuerdo a definiciones estandarizadas<sup>31</sup>.

Se consideró como bacteria extensamente drogorresistente a aquella con resistencia a uno o más agentes en todas excepto 2 o menos categorías de

antibióticos. Para el caso de *P. aeruginosa*, las categorías de antibióticos evaluadas fueron: 1) aminoglucósidos (amikacina y gentamicina), 2) carbapenémicos (imipenem y meropenem), 3) cefalosporinas antipseudomonas (ceftazidima y cefepime), 4) quinolonas antipseudomonas (ciprofloxacina y levofloxacina), 5) beta-lactámicos combinados con inhibidores de beta-lactamasa con actividad antipseudomonas (piperacilina/tazobactam), y 6) colistina. Para el caso de *A. baumannii*, las categorías de antibióticos evaluadas fueron: 1) aminoglucósidos (amikacina y gentamicina), 2) carbapenémicos (imipenem y meropenem), 3) quinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina), 4) cefalosporinas (ceftriaxona y ceftazidima), 5) beta-lactámico combinado con inhibidor de beta-lactamasa (piperacilina/tazobactam), 6) trimetoprim/sulfametoxazol, y 7) colistina.

4. Determinación del patrón de uso de antibióticos y la presión selectiva de cada antibiótico. Para este análisis fueron considerados los registros de farmacia con información referente al consumo de antibióticos de amplio espectro.

**Variables:**

- a. Dosis diarias definidas (DDD) de los siguientes antibióticos: ertapenem, imipenem, meropenem, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona y vancomicina.
- b. Número de DDD del antibiótico ajustado para 1000 pacientes-día, por periodo.

5. Obtención de datos del Departamento de Epidemiología Hospitalaria (reportes mensuales de infecciones nosocomiales).

**Variables:**

- a. Número de días-paciente por mes de estudio
- b. Incidencia de infecciones por *C. difficile*.

## **ANÁLISIS DE DATOS**

### **Análisis descriptivo**

Fueron empleadas proporciones y medidas de tendencia central para la descripción de las variables sociodemográficas, lugar de atención, tipo de infección, aislamientos, patrones de susceptibilidad a antimicrobianos y grados de apego al *Programa de uso racional de antibióticos*.

### **Análisis estadístico**

Se empleó análisis ARIMA para buscar diferencias en los grados de apego a lo largo de los distintos periodos de evaluación. Se empleó la prueba de Newey-West para análisis de correlación lineal y se efectuó prueba de autocorrelación. Para el análisis de resistencias bacterianas se empleó chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. Finalmente, el análisis de consumo de antibióticos se efectuó mediante correlación lineal. Se utilizó el paquete estadístico Stata® versión 8.2 y se consideró una  $p < 0.05$  como significativa.

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

El presente estudio no introdujo ningún riesgo, pues se basó en la observación retrospectiva de eventos clínicos ocurridos antes y después de la implementación del *Programa de uso racional de antibióticos* del Instituto Nacional de Nutrición, previamente autorizado por la Dirección General.

La información obtenida de la revisión de expedientes clínicos y del sistema "Microclin" fue de carácter retrospectivo y fue empleada exclusivamente con fines de investigación. En ningún momento fue vulnerada la confidencialidad de los pacientes.

## RESULTADOS

### Descripción general

Fueron aleatorizados *a priori* 170 expedientes por periodo de evaluación (510 en total) para compensar los casos de exclusión, que fueron 14 en total (11 del periodo “*prealgoritmo*”, 2 del periodo “*algoritmo 1*” y 1 del periodo “*algoritmo 2*”). Al final, fueron incluidos en el análisis los primeros 428 expedientes seleccionados de forma consecutiva (143 del periodo “*prealgoritmo*”, 143 del periodo “*algoritmo 1*”, y 142 del periodo “*algoritmo 2*”), cuyos datos siguieron la distribución normal. El promedio de edades no varió significativamente para los 3 periodos evaluados (rango de promedios: 50-54 años). El porcentaje de mujeres fue de 53-58% para los 3 periodos. La comorbilidad más frecuente fue inmunosupresión por cualquier causa (enfermedad autoinmune, uso de medicamentos inmunosupresores, neoplasia hematológica o neoplasia de órgano sólido metastásico), afectando al 38% de la población estudiada en los 3 periodos. El número de muertes por cualquier causa fue: 17 (“*prealgoritmo*”), 20 (“*algoritmo 1*”) y 22 (“*algoritmo 2*”), respectivamente; el número de muertes atribuidas a infección fue de 7, 8 y 5, respectivamente.

En total, 515 episodios de infección fueron evaluados (184 en el periodo “*prealgoritmo*”, 170 en el periodo “*algoritmo 1*” y 161 en el periodo “*algoritmo 2*”), de los cuales 34.8-37.9% correspondieron a infecciones nosocomiales adquiridas en el Instituto Nacional de Nutrición, 4.0-8.3% a infecciones nosocomiales importadas, y 53.8-58.4% a infecciones adquiridas en la comunidad. Al categorizar por tipo de infección, las más frecuentemente evaluadas en los 3 periodos, en orden descendente, fueron: neumonía nosocomial, relacionada a cuidados de salud, asociada a ventilador o adquirida en la comunidad (29.7%); infección de vías urinarias asociada o no a catéter (13%); infección intraabdominal (9.1%); choque séptico (7.5%); bacteremia primaria o secundaria (7.3%). El porcentaje de confirmación microbiológica para estas infecciones fue de 26.4, 81.3, 59.6, 53.7 y 93.9%, respectivamente.

El promedio de duración de tratamiento antibiótico (para todo tipo de infección) fue de 9.0 días por paciente en el periodo “*prealgoritmo*”, de 7.7 días por paciente en el periodo “*algoritmo 1*”, y de 12.8 días por paciente en el periodo “*algoritmo 2*”. Para los tipos de infección más frecuentemente evaluados, la duración promedio de tratamiento (en días) fue la siguiente:

Tipo de infección	Prealgoritmo	Algoritmo 1	Algoritmo 2
Neumonía (todos los tipos)	17.0	14.1	15.5
Bacteremia	14.8	8.8	13.5
Infección de vías urinarias	7.0	7.8	8.9
Infección intraabdominal	31.4	20.0	24.7

### **Análisis del apego al algoritmo**

La representatividad relativa de cada servicio tratante en el análisis de los 3 periodos fue la siguiente: Terapia Intensiva, 12.6-16.2%; Urgencias, 33.8-36.4%; Hospitalización, 50-52.4% (de acuerdo a ponderación).

Los resultados de apego al algoritmo se analizan en las gráficas 1 a 3. El grado de apego aumentó 13.6% (IC 95%: 3-25%) al comparar el periodo “*algoritmo 2*” contra el periodo “*prealgoritmo*” (coeficiente de correlación lineal por prueba de Newey-West= 0.84;  $p=0.001$ ; IC 95%: 0.39,1.28). La prueba de autocorrelación fue negativa (es decir, no existió interdependencia entre los periodos).

En general, a pesar de que hubo una tendencia al incremento en el apego a las recomendaciones del algoritmo con el paso del tiempo (excepto para el caso de Terapia Intensiva), el porcentaje de cumplimiento con las recomendaciones de acuerdo a las oportunidades presentadas fueron bajas. Como se muestra en la siguiente tabla, las oportunidades para tomar cultivos fueron altas, mas no así para desescalar o para suspender tratamiento.

Periodo de evaluación	Oportunidades para cumplir con la recomendación	Porcentaje de cumplimiento en cada oportunidad
<b>Prealgoritmo:</b>		
Toma de cultivos	84.8%	62.3%
Desescalamiento	21.2%	49.5%
Suspensión de antibióticos	12.5%	24.4%
<b>Algoritmo 1:</b>		
Toma de cultivos	92.9%	69.3%
Desescalamiento	23.5%	50.2%
Suspensión de antibióticos	17.0%	58.6%
<b>Algoritmo 2:</b>		
Toma de cultivos	90.0%	68.4%
Desescalamiento	20.5%	46.0%
Suspensión de antibióticos	8.7%	40.0%

La disponibilidad de procalcitonina, antígenos urinarios y del laboratorio de Microbiología fue completa durante todo el periodo de estudio, por lo que ello no influyó en los resultados.

### **Análisis de resistencias bacterianas**

El análisis de los porcentajes de susceptibilidad para las bacterias evaluadas se muestra en las gráficas 4 a 8. Existió una tendencia a la mejoría de la susceptibilidad de *S. aureus* y *E. faecium* a meticilina y vancomicina, respectivamente ( $p < 0.05$  para ambos casos). Al mismo tiempo, la susceptibilidad de *E. coli* a cefalosporinas mostró tendencia al descenso ( $p < 0.05$ ), y *A. baumannii* y *P. aeruginosa* mostraron porcentajes muy bajos de susceptibilidad excepto para el caso de colistina, que se mantiene por encima del 80% de susceptibilidad.

El porcentaje de microorganismos resistentes (suma de *P. aeruginosa* XDR, *A. baumannii* XDR, enterobacterias resistentes a cefalosporinas, *S. aureus* resistente

a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina) en los episodios de infección analizados fue de 23.4% (“prealgoritmo”), 13.5% (“algoritmo 1”) y 24.8% (“algoritmo 2”).

En la siguiente tabla se da a conocer el porcentaje de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* que fueron XDR en los 3 periodos de evaluación ( $p < 0.05$  para el caso de *A. baumannii*):

<b>Bacteria</b>	<b>Prealgoritmo</b>	<b>Algoritmo 1</b>	<b>Algoritmo 2</b>
<i>P. aeruginosa</i>	45.5%	35.3%	40.3%
<i>A. baumannii</i>	77.5%	57.3%	69.9%

Al efectuar el análisis de incidencia de microorganismos resistentes por 1000 pacientes-día, existió un incremento para todos los casos:

<b>Bacteria</b>	<b>Prealgoritmo</b>	<b>Algoritmo 1</b>	<b>Algoritmo 2</b>
<i>P. aeruginosa</i> XDR	2.7	2.7	3.2
<i>A. baumannii</i> XDR	1.14	0.67	0.85
<i>E. coli</i> resistente a cefalosporinas	8.1	9.1	12.3

La incidencia de infección por *C. difficile* por 1000 días-paciente fue la siguiente: 0.47 (“prealgoritmo”), 0.48 (“algoritmo 1”) y 0.62 (“algoritmo 2”).

Adicionalmente, se estudiaron los porcentajes de apego a lavado de manos y precauciones de contacto a lo largo del tiempo de estudio con la finalidad de estimar el probable efecto que pudieran haber tenido sobre las tendencias de resistencias bacterianas. El apego a lavado de manos se mantuvo sin cambios (42.8-43.7% a lo largo de los 3 periodos), pero el apego a las precauciones de contacto disminuyó (de 70 a 58%), por lo que no se descarta que haya podido tener influencia éste en la tendencia de resistencias bacterianas.

## Análisis de consumo de antibióticos

El patrón de consumo combinado de antibióticos de amplio espectro para los 3 periodos de evaluación está resumido en la gráfica 9. Existió una tendencia marginal al descenso en el uso general de antibióticos de amplio espectro (coeficiente de correlación lineal:  $-4.07$ ,  $p=0.11$ ), aunque con grandes variaciones por antibiótico individual. Ello se desglosa en la siguiente tabla (consumo particular de cada tipo de antibiótico medido en número de DDD x 1000 pacientes-día, por bimestre):

<b>BIMESTRE</b>	<b>CEF</b>	<b>VAN</b>	<b>PTZ</b>	<b>ERT</b>	<b>MER/IMI</b>
Ene-feb 2011	97	211	253	52	292
Mar-abr	119	169	193	68	239
May-jun	126	141	171	78	153
Jul-ago	147	154	205	67	217
Sep-oct	128	141	---	---	---
Nov-dic	127	138	182	73	187
Ene-feb 2012	144	153	230	81	189
Mar-abr	133	150	139	93	203
May-jun	123	167	194	50	235
Jul-ago	114	143	199	70	211
Sep-oct	110	161	167	78	206
Nov-dic	137	172	178	86	190
Ene-feb 2013	135	140	182	95	121
Mar-abr	127	167	140	110	182

CEF: ceftriaxona, VAN: vancomicina, PTZ: piperacilina/tazobactam, ERT: ertapenem, MER/IMI: meropenem o imipenem

En general, hubo una tendencia a incrementar el uso de ceftriaxona y ertapenem al paso del tiempo, y a disminuir el consumo de vancomicina, piperacilina/tazobactam y meropenem o imipenem ( $p<0.05$  sólo para el caso de ertapenem).

## DISCUSIÓN

El control de antibióticos es un tema prioritario nacional. De acuerdo con la última estimación, en México, los antibióticos son la clase de medicamentos que ocupan el segundo lugar en ventas, correspondiente al 14%, que es un porcentaje alto en comparación con otros países (Estados Unidos, 8%; Argentina, 10%)<sup>32</sup>. No obstante ello, es una de las clases de antibióticos menos regulados, con fácil acceso sin receta médica (hasta en 40-60% de las ocasiones) y muchas veces prescrito por personas sin conocimiento en el tema<sup>32</sup>. México tiene una de las mayores tasas de resistencia en bacterias causantes de infecciones intrahospitalarias; sin embargo, las políticas de salud no han incorporado estrategias de uso apropiado de antibióticos ni de contención de resistencia bacteriana<sup>33</sup>. No contamos con información publicada sobre el impacto que ha tenido la vigilancia epidemiológica en el diseño de políticas institucionales de uso de antibióticos, ni en la generación de acciones concretas para mejorar el uso de antibióticos y contender con la resistencia bacteriana<sup>32</sup>.

Existe falta de información acerca del patrón de uso de antibióticos y resistencias en los hospitales mexicanos. En uno de los pocos estudios publicados se evaluó el uso de antibióticos y patrones de resistencia en 6 hospitales del sector público, de 1994 a 1995. El consumo promedio de antibióticos medidos en DDD x 100 pacientes-día en el periodo de un año fue, en orden descendente: cefalosporinas (216), beta-lactámicos (127), aminoglucósidos (86.9) y sulfas (36). De 669 aislados evaluados, 86% fue resistente a alguna clase de antibiótico. Ninguna institución contaba con algún programa integral de vigilancia de uso de antibióticos ni de la evolución de resistencias bacterianas, aunque este estudio fue realizado antes del ordenamiento de la OMS de incorporar estos programas en hospitales<sup>33</sup>.

La política de control de antibióticos de nuestro hospital está basado en gran medida en la recomendación de medidas no impositivas basadas en desescalamiento, cuyos beneficios han sido ampliamente documentados en la literatura y con distintos rangos de apego, que van desde 6 hasta el 74%<sup>34</sup>. Un estudio español reportó un grado de aceptación alto (hasta del 90%) en un hospital

general en donde el comité de infecciones hizo recomendaciones respecto al tratamiento empírico y el desescalamiento en función de los cultivos<sup>35</sup>.

Diversos estudios en Terapia Intensiva han mostrado que es factible implementar políticas de desescalamiento, aunque las oportunidades de aplicación son bajas. En Bruselas, en una población con sepsis grave, el desescalamiento hubiera sido posible en 89 de 167 infecciones confirmadas (53%), siendo aplicada en 79 casos (81%)<sup>34</sup>. En otro estudio retrospectivo y no controlado, el desescalamiento en pacientes de Terapia Intensiva fue posible en 60 de 116 casos (45%), lo cual estuvo interesantemente asociado con reducción de infección recurrente y no aumentó la mortalidad<sup>36</sup>. De acuerdo con un metaanálisis reciente, no existe evidencia para recomendar o no recomendar desescalamiento en pacientes con sepsis, debido a que la mayoría de los estudios incluidos no fueron ensayos clínicos aleatorizados<sup>37</sup>. Sin embargo, al tomar en su conjunto las políticas de control de antibióticos (stewardship), una revisión sistemática halló beneficios de su aplicación en UTI (disminución de costos y disminución en resistencias a más de 6 meses de su aplicación, sin incrementar mortalidad ni tiempo de estancia), aunque este estudio sólo incluyó 3 estudios aleatorizados (75% de estudios no controlados)<sup>38</sup>. El grado de aceptación de estas políticas fue estudiado en un hospital canadiense, en donde se observó una tasa de apego del 82%; los motivos para rechazar las sugerencias fueron: sospecha de patógenos adicionales (21%), sospecha de sitio adicional de infección (14%), alergias (11%), fecha próxima de término de tratamiento (7%), traslado (7%) y sospecha de resistencia (4%)<sup>39</sup>.

Pese a la evidencia recabada y a los beneficios demostrados, sólo 13% de los hospitales generales de nuestro país cuentan con una política de desescalamiento por escrito<sup>8</sup>.

Nuestro algoritmo, contrario a la experiencia del resto del mundo, es uno de los pocos que no restringe antibióticos; similar a lo reportado en la literatura, la decisión de prescripción es sugerida por el equipo de Infectología, pero no es impuesta. Así, este estudio aporta evidencia de los resultados de la aplicación de un programa no impositivo en nuestro país.

El presente estudio tuvo adecuado poder (84%) para comprobar la hipótesis de que aumentó el grado de apego al menos en un 10%. Sin embargo, es nuestra opinión general que el grado de apego es bajo y no se ha relacionado con disminución de resistencias en bacterias Gram negativas a más de un año de su implementación. Es de preocupar que la incidencia de *P. aeruginosa* y *A. baumannii* XDR no disminuyó en el periodo de estudio, y que incluso repuntó tras un descenso registrado a mitad del periodo del estudio. Esta tendencia se asemeja a la observada para el caso de la incidencia de enfermedad por *C. difficile*, que aumentó 29% al comparar el último periodo de estudio con los 2 primeros.

Una de las observaciones más importantes es que la duración de tratamiento no se vio afectada a lo largo del periodo de estudio (pues ésta no es incluida en el algoritmo), y podría ser una oportunidad a explotarse para tratar de disminuir la presión selectiva de los antibióticos de amplio espectro. Esta circunstancia está contemplada en las tarjetas clínicas que se desean introducir en la práctica del hospital, y que incluyen recomendaciones para la selección de tratamiento empírico ajustadas a las susceptibilidades locales, así como la duración máxima recomendada.

Respecto a la nueva intervención que se desea introducir en el hospital, existe evidencia de los beneficios del empleo de guías clínicas. Así, en un estudio antes-después, el uso de una guía de neumonía asociada a ventilador en un hospital se tradujo en la mejor selección del tratamiento adecuado (94.2 vs 48%), menor duración de tratamiento (8.6 vs 14.8 días) y menor tasa de segundos episodios de neumonía (7.7 vs 24%)<sup>40</sup>. Sin embargo, no se ha observado relación entre el grado de adherencia a guías clínicas y la reducción de resistencia bacteriana<sup>41</sup>. Ya está demostrado también que la adherencia a las guías de evidencia es insuficiente por sí sola para impactar en las conductas de prescripción de antibióticos<sup>42</sup>.

En la literatura han sido propuestas estrategias adicionales para contender con la creciente incidencia de aislamientos bacterianos resistentes, las cuales serán expuestas a continuación.

La duración del tratamiento antimicrobiano ha sido uno de los aspectos menos estudiados mediante ensayos clínicos controlados. Salvo para contadas excepciones, se desconoce la efectividad de esquemas antimicrobianos cortos comparados contra esquemas más largos que fueron instituidos décadas antes. Información preliminar indica que podrían ser igualmente efectivos esquemas cortos<sup>43</sup>. Es urgente el desarrollo de estudios para responder a esta interrogante, pues se ha estimado que la reducción en la duración del tratamiento con antibióticos es probablemente la estrategia más efectiva para disminuir las resistencias bacterianas<sup>44</sup>.

El uso de biomarcadores para guiar el tiempo de duración de tratamiento ha cobrado auge con el paso del tiempo. El empleo de procalcitonina está asociado a cursos de tratamiento más cortos sin implicar peores desenlaces clínicos; sin embargo, no ha mostrado relación con reducción en tasas de resistencias bacterianas<sup>43</sup>.

Está contemplada la necesidad de incluir la filosofía de los programas de control de antibióticos en los programas académicos de pregrado<sup>42</sup>.

Quizá uno de los aspectos más importantes sea la integración de un verdadero equipo multidisciplinario de control de antibióticos. Éste debería incluir, idealmente, un especialista en Infectología, un farmacólogo clínico, un epidemiólogo, un especialista en control de infecciones y un especialista en sistemas<sup>41</sup>. Este equipo tendría a su cargo la implementación de estrategias proactivas (en lugar de reactivas), basadas en dos pilares: 1) auditoría prospectiva con intervención y retroalimentación; 2) restricción o preaprobación de fármacos específicos. Ha sido demostrado que la eficacia de estos equipos está claramente relacionado con el nivel de experiencia de sus miembros, y que su efectividad es mayor incluso que la de un infectólogo trabajando en solitario<sup>45</sup>. Pese a sus beneficios demostrados, continúa existiendo una pobre integración entre el equipo de control de infecciones y el de control de antibióticos, pues habitualmente son coordinados por diferentes proyectos<sup>42</sup>.

Una de las mayores dificultades para el diseño e interpretación de estudios en este tema es que aún no está claro cuál es el umbral o el cambio necesario para obtener reducciones en resistencias bacterianas. Se ha propuesto emplear un concepto similar a “número necesario a no tratar”<sup>46</sup>. En vista de esta dificultad, se han realizado estudios de simulación, en uno de los cuales se describieron las variables asociadas a reducción de resistencias en el hospital (efecto medido en meses): restricción de admisión de pacientes colonizados con bacterias resistentes (éticamente discutible), incremento de egresos hospitalarios, precauciones basadas en transmisión y uso de antibióticos para los cuales no hay resistencia<sup>47</sup>.

El tema es aún más difícil de interpretar si se toma en consideración la heterogeneidad metodológica de los estudios publicados. Un metaanálisis del uso de políticas de uso racional de antibióticos (stewardship) entre 1980 y 2003 arrojó los siguientes datos<sup>45</sup>:

- 70% de los estudios tuvieron metodología subóptima, especialmente por no estar controlados.
- Aunque es evidente que las políticas de control de antibióticos disminuyen el consumo de antibióticos a nivel de hospital, sus beneficios a nivel de paciente individual (muerte por infección, tiempo de estancia intrahospitalaria) se desconocen. Los desenlaces clínicos y microbiológicos fueron reportados pobremente en los estudios (15 y 26%, respectivamente), y en los que lo hicieron, los desenlaces microbiológicos mejoraron en 75% con el empleo de políticas restrictivas de empleo de antibióticos.
- La disminución del uso de antibióticos por políticas de restricción fue menos efectivo para mejorar desenlaces clínicos comparado a las políticas centradas en mejorar la prescripción de un tratamiento adecuado para cada paciente. Además, la restricción de un solo tipo de antibiótico reemplazó una resistencia antimicrobiana por otra.
- Los sistemas de preautorización de antibióticos se asociaron a afectos negativos: aumento del diagnóstico falso de infecciones nosocomiales para obtener antibióticos de amplio espectro y solicitud de antibióticos en horas en que no estuvieron restringidos. Ello contrastó con los efectos positivos de un sistema de preautorización de antibióticos las 24 horas del día.

- Programas de relativamente bajo costo (restricción de antibióticos, educación continua e implementación de guías) tienen un efecto positivo sostenido a largo plazo.
- Probablemente, una estrategia fundamentalmente proactiva (auditoría + intervención + retroalimentación) + restricción de antibióticos sea la estrategia más efectiva para optimizar desenlaces clínicos y de resistencias bacterianas.

Existen diferencias con los datos hallados por Pérez-Aguinaga ME (tesis de posgrado)<sup>29</sup>. El presente estudio tuvo una tendencia a obtener estimaciones más bajas en algunos parámetros (toma de procalcitonina, toma de cultivos, desescalamiento y suspensión de antibióticos con cultivos negativos), explicado en gran medida por el empleo de definiciones más estrictas de evaluación en el presente estudio (que incluyó como parámetros importantes la velocidad con que se realizaron los estudios diagnósticos y decisiones terapéuticas, así como la correspondencia de los estudios solicitados con la impresión diagnóstica).

De acuerdo con las experiencias publicadas en otros sitios, podrían proponerse las siguientes adecuaciones en nuestra institución:

- Actualizar frecuentemente nuestro algoritmo de uso racional de antibióticos, así como las tarjetas clínicas.
- Optimizar las instrucciones del algoritmo.
- Implementar estrategias para reducir la duración del tratamiento con antibióticos.
- Evaluar el rol que tienen las enfermeras en el apego a las medidas epidemiológicas.
- Dedicar más tiempo a la difusión del programa a todo el hospital. Difundir nuestra experiencia en otros hospitales del país.
- Conocer las actitudes del personal en cuanto al empleo del algoritmo de uso racional de antibióticos.
- Convocar a un equipo multidisciplinario, con énfasis en los servicios de Infectología, Epidemiología y Medicina Interna.
- Evaluar la utilidad de efectuar estudios de escrutinio para detección de organismos resistentes en pacientes que ingresan al hospital.

## LIMITACIONES

- Existen problemas metodológicos inherentes al análisis de series de tiempos interrumpidos: variables no medidas pueden variar a lo largo de tiempo e influir en los resultados; el tiempo de intervención está pobremente definido; las características de la población y las políticas de salud pueden variar a lo largo del tiempo; finalmente, los intervalos de tiempo pueden no ser suficientes para observar cambios.
- El presente estudio no incluyó grupo control, pues todo el hospital estuvo sujeto a la política de uso racional de antibióticos.
- La medición del consumo de antibióticos mediante DDD puede diferir del consumo real de antibióticos a nivel individual.
- No hay forma de demostrar que los grados de apego al *Programa de uso racional de antibióticos* fueron causa de los cambios que se observaron en los patrones de resistencia bacteriana.
- Es posible que se haya sobreestimado el porcentaje de bacterias resistentes, pues la base de datos incluye cultivos repetidos para algunos pacientes. Sin embargo, este efecto aplica para los 3 periodos de estudio, por lo cual es posible que no haya afectado en gran medida la estimación de las tendencias.

## CONCLUSIONES

El grado de apego al *Programa de uso racional de antibióticos* aumentó 13.6% durante el periodo de estudio de enero 2011 a abril 2013, lo cual se vio reflejado en el descenso de consumo de antibióticos de amplio espectro en un 12.5%. El grado de apego varió por servicio tratante, siendo menor en Terapia Intensiva y mayor en Urgencias.

Las oportunidades de desescalamiento y suspensión de antibióticos, de acuerdo con el plan del algoritmo, son pocas, y los grados de apego en estas oportunidades no son óptimas, lo cual establece una oportunidad para ajustar el algoritmo e insistir en medidas que induzcan a los médicos tratantes a apeгarse al mismo.

Durante el periodo de estudio mejoró la susceptibilidad en general para cocos Gram positivos, al mismo tiempo que la susceptibilidad general de bacilos Gram negativos empeoró, lo cual podría estar en relación con los patrones de consumo de antibióticos. Esto justifica la implementación de nuevas medidas de uso racional de antibióticos.

## PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES

- Es necesario conocer las actitudes, creencias y conocimientos que subyacen a la toma de decisiones de los médicos tratantes respecto al uso de antibióticos. Preferentemente realizar de forma prospectiva.
- Hace falta publicar información de programas similares que se estén desarrollando en la república con la finalidad de emplear las estrategias más eficientes, o en su defecto, instaurar y evaluar programas en otros hospitales. El uso racional de antibióticos debe ser un esfuerzo nacional coordinado.
- Se requiere continuar con la evaluación de nuestro *Programa de uso racional de antibióticos* a lo largo del tiempo e impactar en el tiempo de duración del tratamiento antimicrobiano.

## GLOSARIO

**Análisis de series de tiempos interrumpidos:** estudio cuasi-experimental, no aleatorizado, en el cual los datos son recolectados y analizados en varios puntos en el tiempo tanto antes como después de una o varias intervenciones (interrupciones).

**Dosis diaria definida (DDD)**<sup>48</sup>: dosis diaria de mantenimiento de un antibiótico que se asume emplea un adulto para su indicación principal (expresado en gramos). Variable cuantitativa continua de razón.

**“Microclin”:** base de datos electrónica del Instituto Nacional de Nutrición que contiene información relativa a aislamientos microbiológicos de pacientes externos y hospitalizados (paciente, tipo de muestra, tipo de aislamiento y susceptibilidad a antimicrobianos, ordenados por fecha y expediente).

**Número de DDD de los antibióticos, ajustado para 1000 pacientes-día:**

$$\frac{\text{Total de ATB (g) usado en el periodo}}{\text{DDD del ATB empleado}} \times 1000 \text{ pacientes-día}$$

**Pacientes-día:** número de pacientes que en promedio atiende el hospital por día.

**Presión selectiva del antibiótico:** efecto mediante el cual el empleo de un antibiótico favorece la selección de cepas bacterianas resistentes al mismo.

## REFERENCIAS

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2010.
2. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. Clin Microbiol Rev 2005; 18(4): 638-56.
3. Owens RC, Rice L. Hospital-based strategies for combating resistance. CID 2006; 42(Suppl 4): S173-81.
4. Ripoll A, Baquero F, Novais A, Rodríguez-Domínguez MJ, Turrientes MC, Cantón R, et al. *In vitro* selection of variants resistant to  $\beta$ -lactams plus  $\beta$ -lactamase inhibitors in CTX-M  $\beta$ -lactamases: predicting the *in vivo* scenario? Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(10): 4530-36.
5. Kolář M, Urbánek K, Látal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. Int J Antimicrob Agents 2001; 17: 357-63.
6. Kritsotakis EI, Tsioutis C, Roubelaki M, Christidou A, Gikas A. Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- $\beta$ -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1383-91.
7. Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda AL, Vázquez HJ. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. Salud Publica Mex 2005; 47: 219-26.
8. Medición de la prevalencia de infecciones nosocomiales en hospitales generales de las principales instituciones públicas de salud. Informe documental en extenso. Secretaría de Salud, 2011.
9. Höffken G, Niederman MS. The importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. Chest 2002; 122(6): 2183-96.
10. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416.
11. Anderson DJ, Kaye KS. Controlling antimicrobial resistance in the hospital. Infect Dis Clin N Am 2009; 23: 847-64.

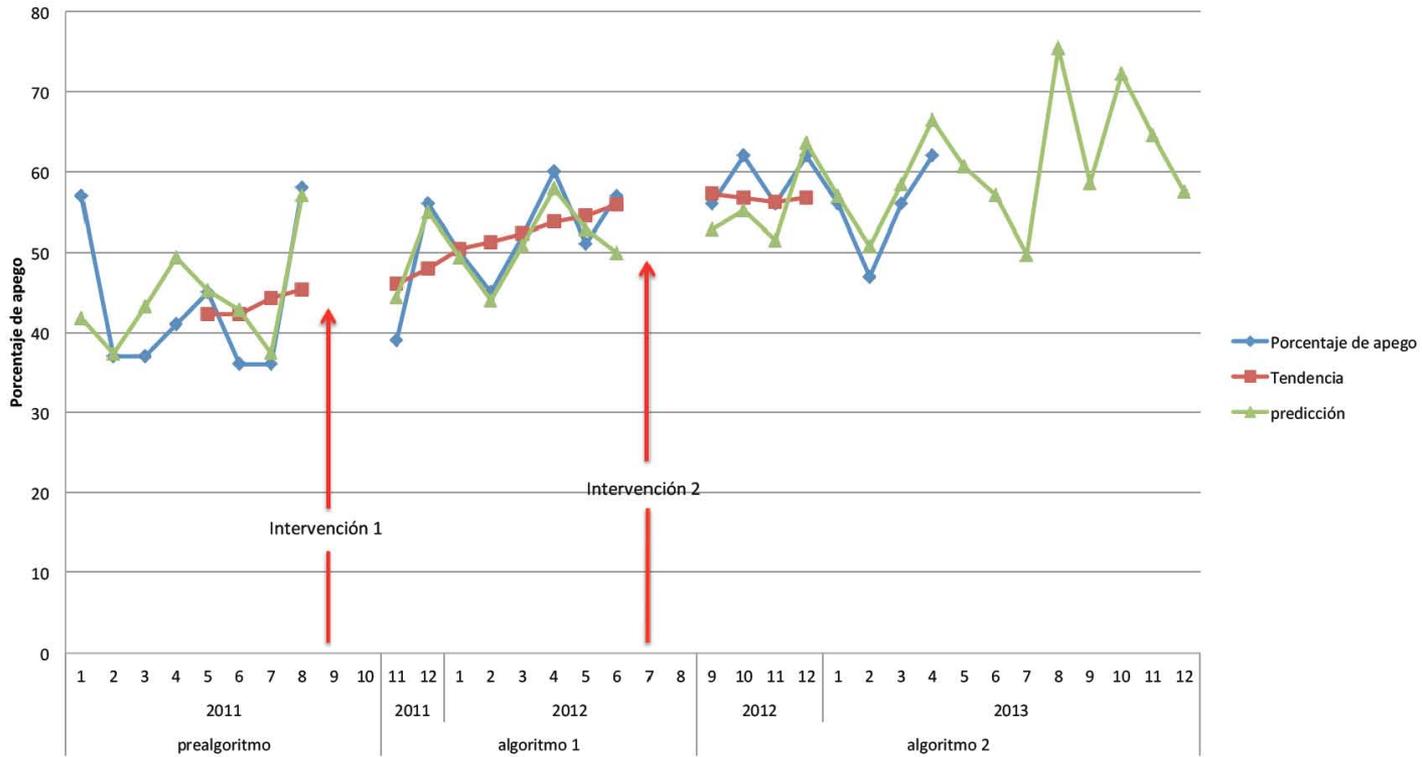
12. Linkin DR, Paris S, Fishman NO, Metlay JP, Lautenbach E. Inaccurate communications in telephone calls to an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27(7): 688-94.
13. Linkin DR, Fishman NO, Landis R, Barton TD, Gluckman S, Kostman J, et al. Effect of communication errors during calls to an antimicrobial stewardship program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28(12): 1374-81.
14. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin N Am* 2011; 25(1): 245-60.
15. Morel J, Casotto J, Jospé J, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Critical Care* 2010; 14: R225.
16. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41(2): 580-637.
17. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *CID* 2011; 52(10): 1232-40.
18. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ, et al. Electronic antibiotic stewardship-reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 608-16.
19. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TD, Hamm LL, Pruett TL, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29: 1101-08.
20. Cook PP, Catrou P, Gooch M, Holbert D. Effect of reduction in ciprofloxacin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates within individual units of a tertiary care hospital. *J Hosp Infect* 2006; 64: 348-51.
21. Rahal JJ, Urban C, Horn D, Freeman K, Segal-Maurer S, Maurer J, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280(14): 1233-37.
22. Bantar C, Vesco E, Heft C, Salamone F, Krayeski M, Gómez H, et al. Replacement of broad-spectrum cephalosporins by piperacillin-tazobactam: impact on sustained high rates of bacterial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(2): 392-95.

23. Petrikos G, Markogiannakis A, Papapareskevas J, Daikos GL, Stefanakos G, Zissis NP. Differences in the changes in resistance patterns to third- and fourth-generation cephalosporins and piperacillin/tazobactam among *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* clinical isolates following a restriction policy in a Greek tertiary care hospital. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 34-8.
24. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bebear C, Allery A, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 837-43.
25. Allegranzi B, Luzzati R, Luzzani A, Girardini F, Antozzi L, Raiteri R, et al. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. *J Hosp Infect* 2002; 52(2): 136-40.
26. Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselín J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med* 2003; 29: 49-54.
27. Ponce de León S, Rangel-Frausto MS, Elías-López JI, Romero-Oliveros C, Huertas-Jiménez M. Infecciones nosocomiales: tendencias seculares de un programa de control en México. *Salud Publica Mex* 1999; 41 (Suppl 1): S5-S11.
28. Manríquez-Reyes M. Factores de riesgo asociados a un brote nosocomial por *Acinetobacter baumannii* multidrogoresistente [Tesis de Especialidad]. México D.F., México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2011.
29. Pérez-Aguinaga ME. Implementación de un algoritmo para el uso racional de antibióticos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) [Tesis de Especialidad]. México D.F., México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2012.
30. Whitley E, Ball J. Statistics review 4: sample size calculations. *Critical Care* 2002; 6: 335-41
31. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(3): 268-81.
32. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Publica Mex* 2008; 50 Suppl 4: 5480-7.

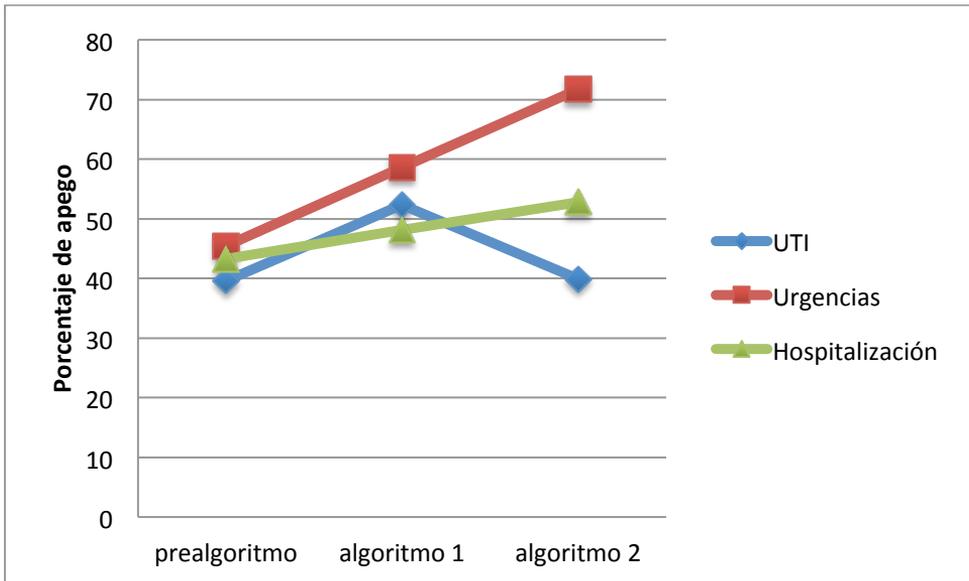
33. Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda AL, Vázquez HJ. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistencia bacteriana en hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México. *Salud Publica Mex* 2005; 47: 219-26.
34. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med* 2012; 40: 1404-9.
35. Del Arco A, Tortajada B, de la Torre J, Olalla J, Prada JL, Montiel N. Programa de asesoramiento en tratamiento antibiótico en un hospital de segundo nivel: resultados de un año de actuación. *Rev Esp Quimioter* 2011; 24(2): 96-8.
36. Morel J, Casoyette J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Critical Care* 2010; 14: R225.
37. Gomes Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, Salomão R. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007934.
38. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1223-30.
39. Elligsen M, Walker S, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A, et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(4): 354-61.
40. Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29: 1109-15.
41. Larson EL, Quiros D, Giblin T, Lin S. Relationship of antimicrobial control policies and hospital and infection control characteristics to antimicrobial resistance rates. *Am J Crit Care* 2007; 16: 110-20.
42. Allerberger F, Gareis R, Jindrák V, Struelens MJ. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009; 7(10): 1175-83.
43. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2011; 52(10): 1232-40.

44. Rice LB. The Maxwell Finland lecture: for the duration-rational antibiotic administration in an era of antimicrobial resistance and *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 491-6.
45. Lesprit P, Brun-Buisson C. Hospital antibiotic stewardship. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 344-9.
46. McGowan Jr JE. Antimicrobial stewardship – the state of the art in 2011: focus on outcome and methods. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33(4): 331-7.
47. Haber M, Levin BR, Kramarz P. Antibiotic control of antibiotic resistance in hospitals: a simulation study. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 254.
48. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)

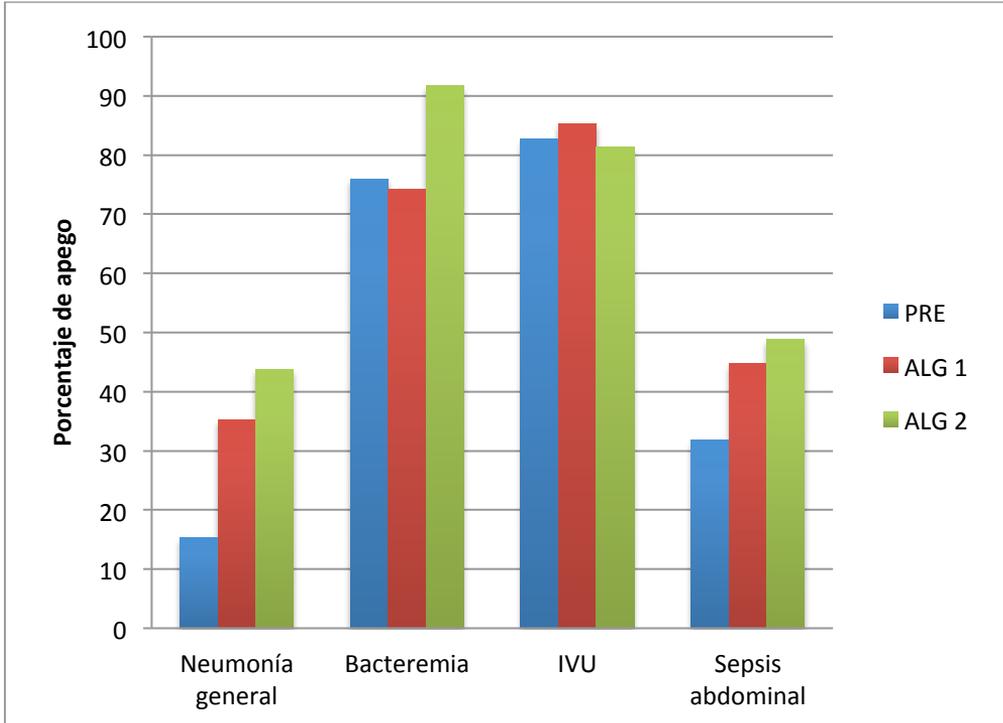
Gráfica de apego al algoritmo por periodo de evaluación



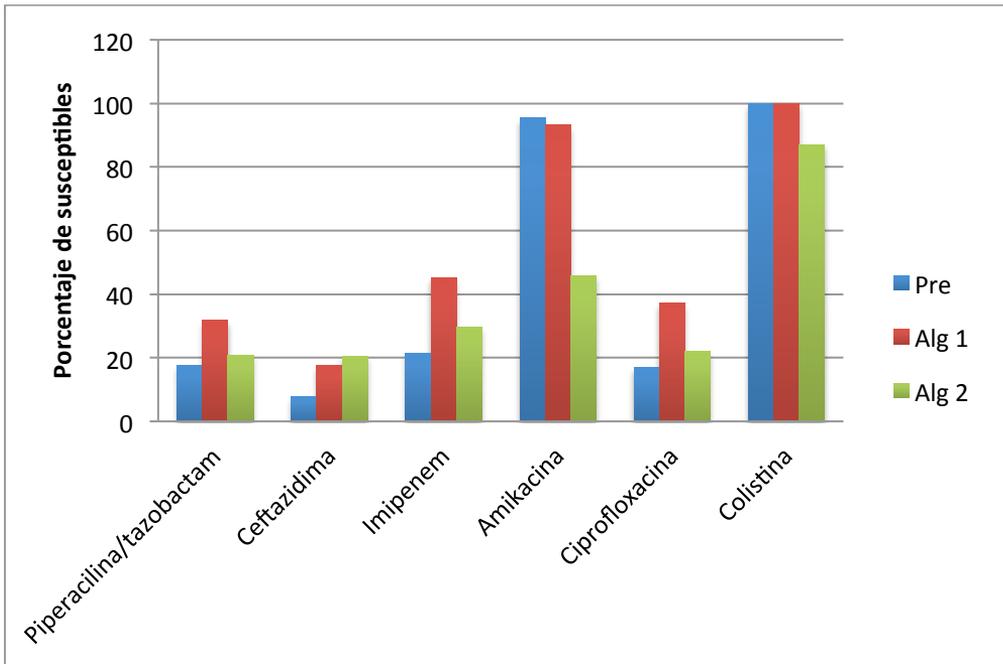
**GRÁFICA 2. APEGO AL ALGORITMO POR SERVICIO TRATANTE**



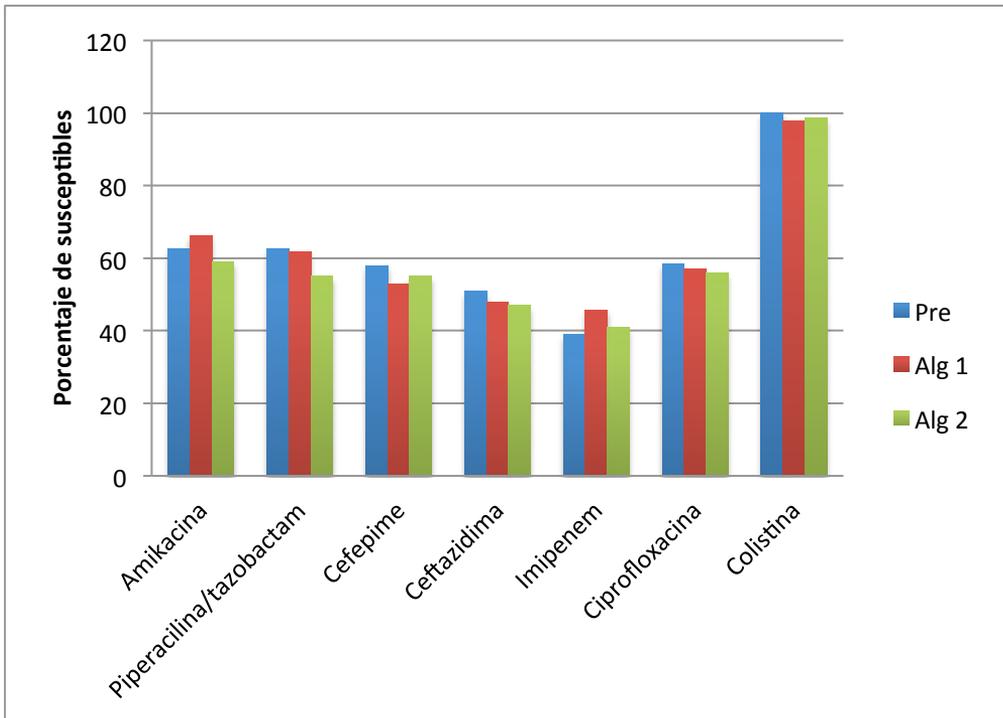
**GRÁFICA 3. APEGO GENERAL AL ALGORITMO POR TIPO DE INFECCIÓN**



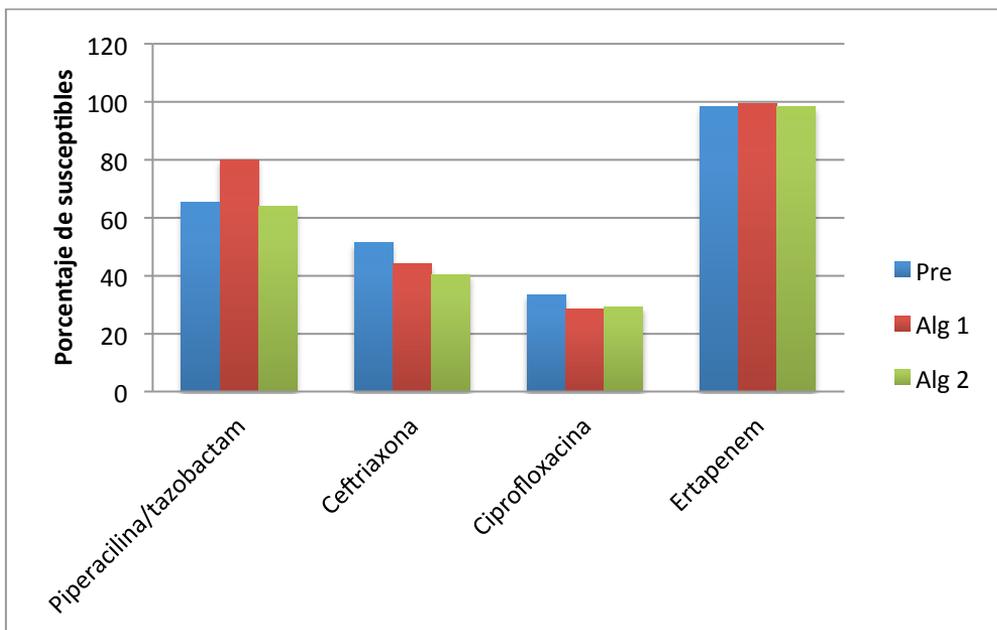
**GRÁFICA 4. SUSCEPTIBILIDAD DE *A. baumannii* (n=196)**



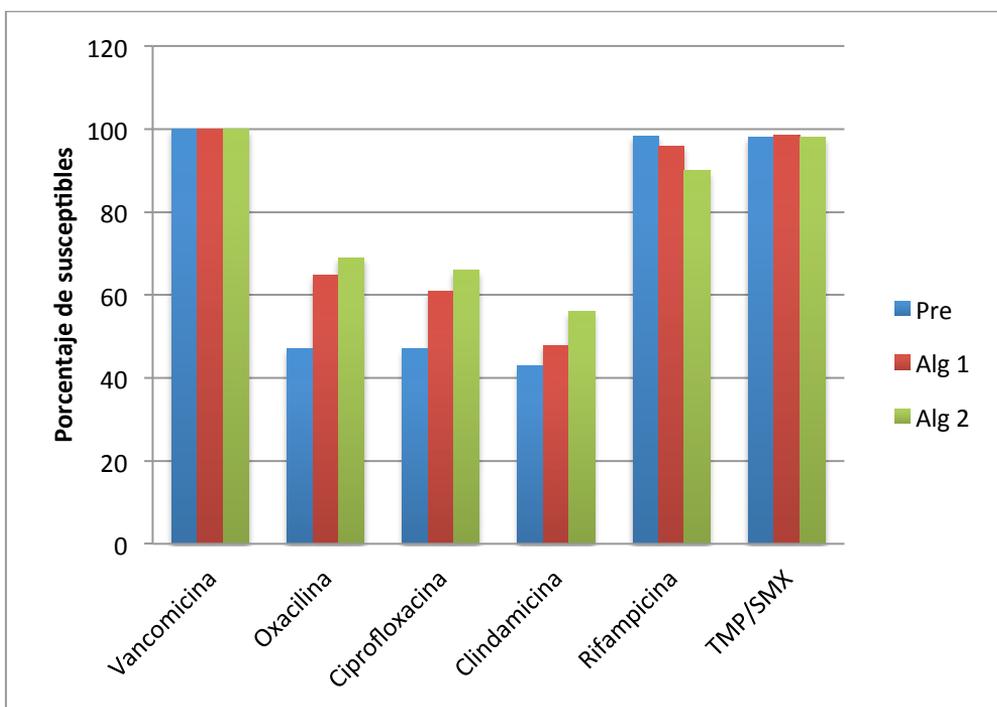
**GRÁFICA 5. SUSCEPTIBILIDAD DE *P. aeruginosa* (n=1018)**



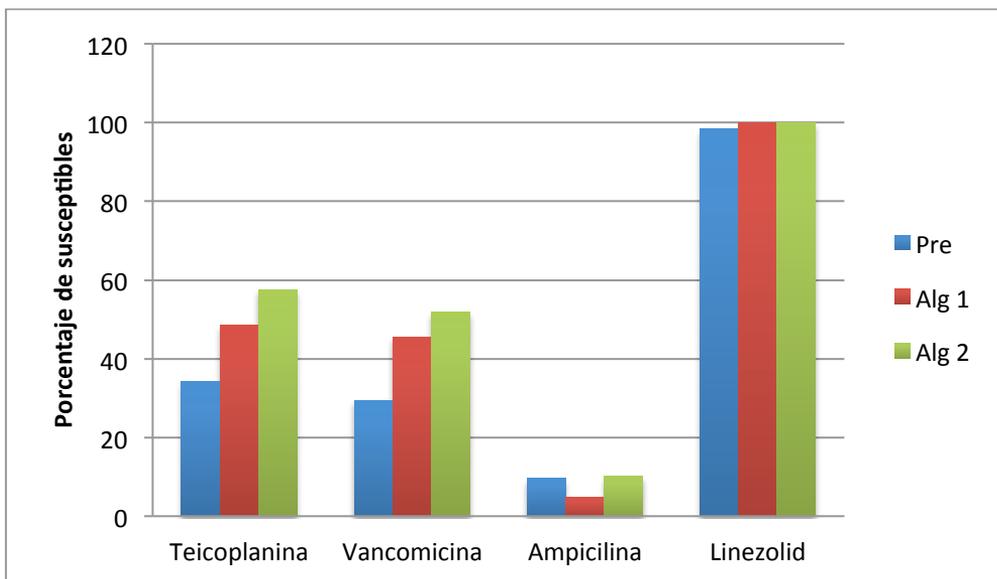
**GRÁFICA 6. SUSCEPTIBILIDAD DE *E. coli* (n=2914)**

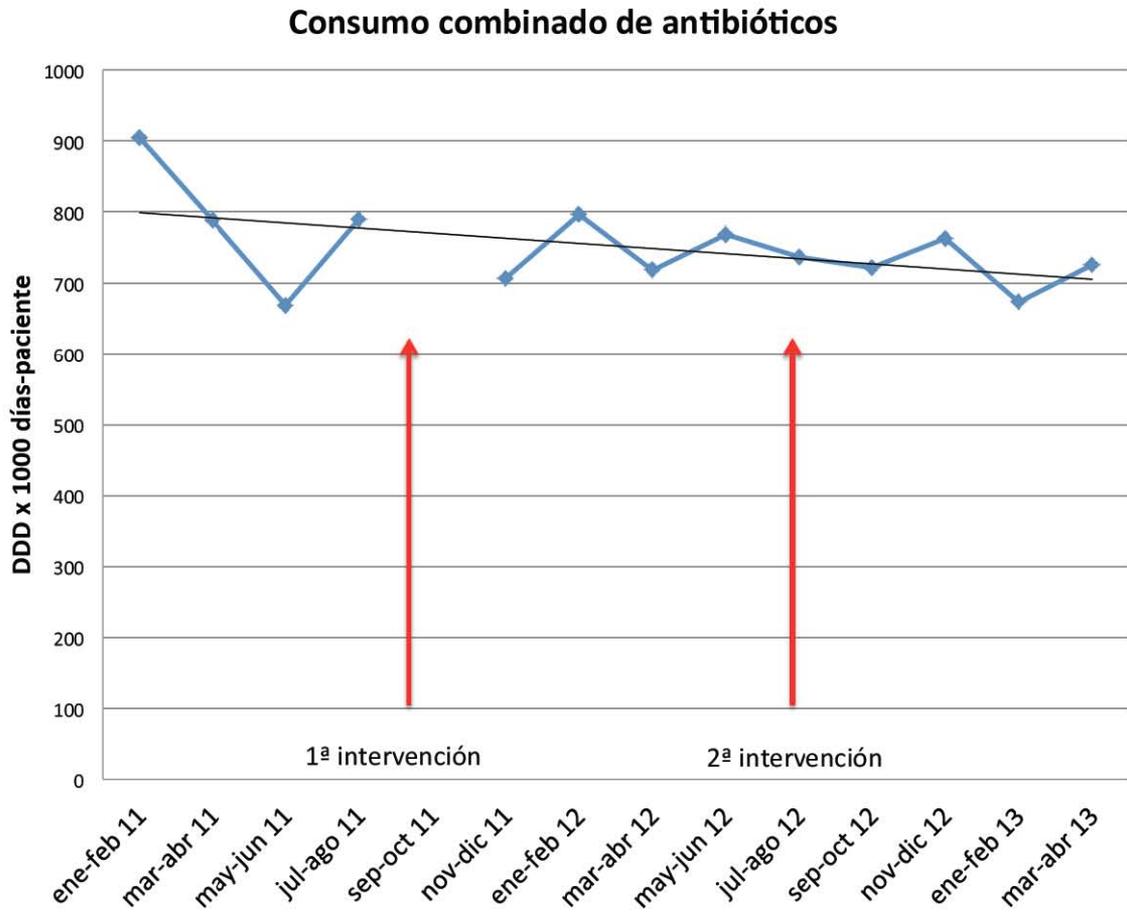


**GRÁFICA 7. SUSCEPTIBILIDAD DE *S. aureus* (n=724)**



**GRÁFICA 8. SUSCEPTIBILIDAD DE *E. faecium* (n=542)**



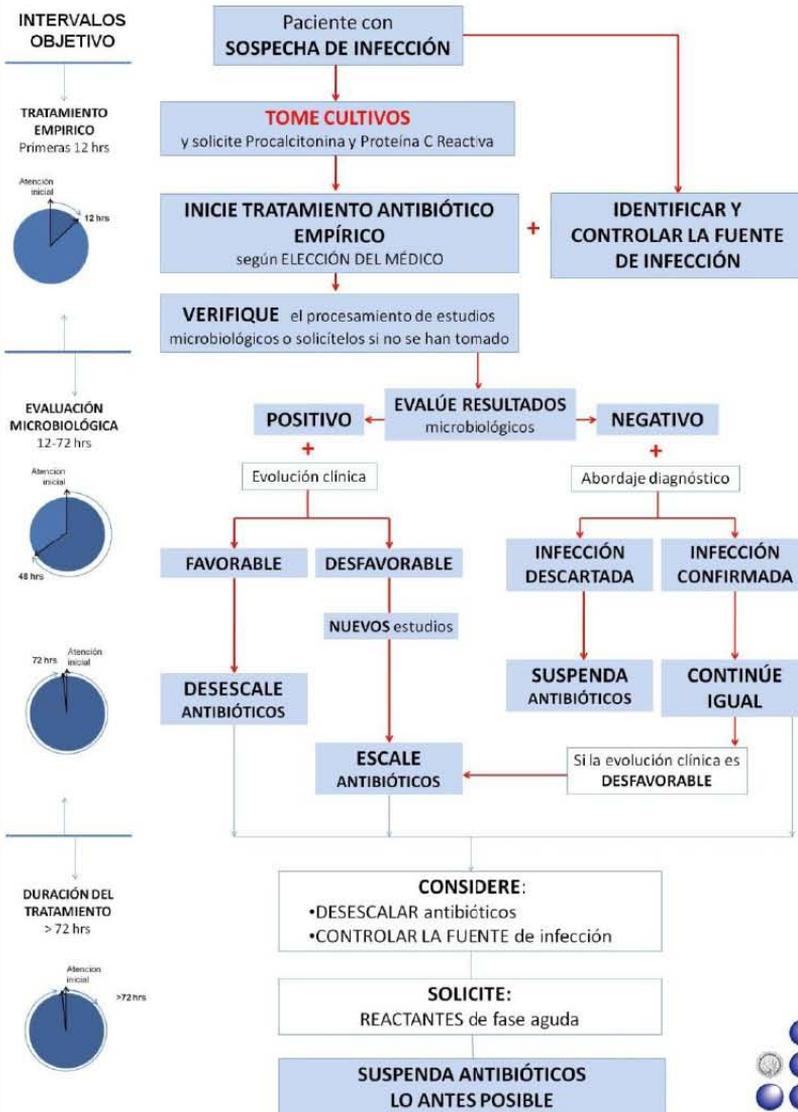


**ANEXO 1. ALGORITMO DE DESESCALAMIENTO DE ANTIBIÓTICOS, 2011**

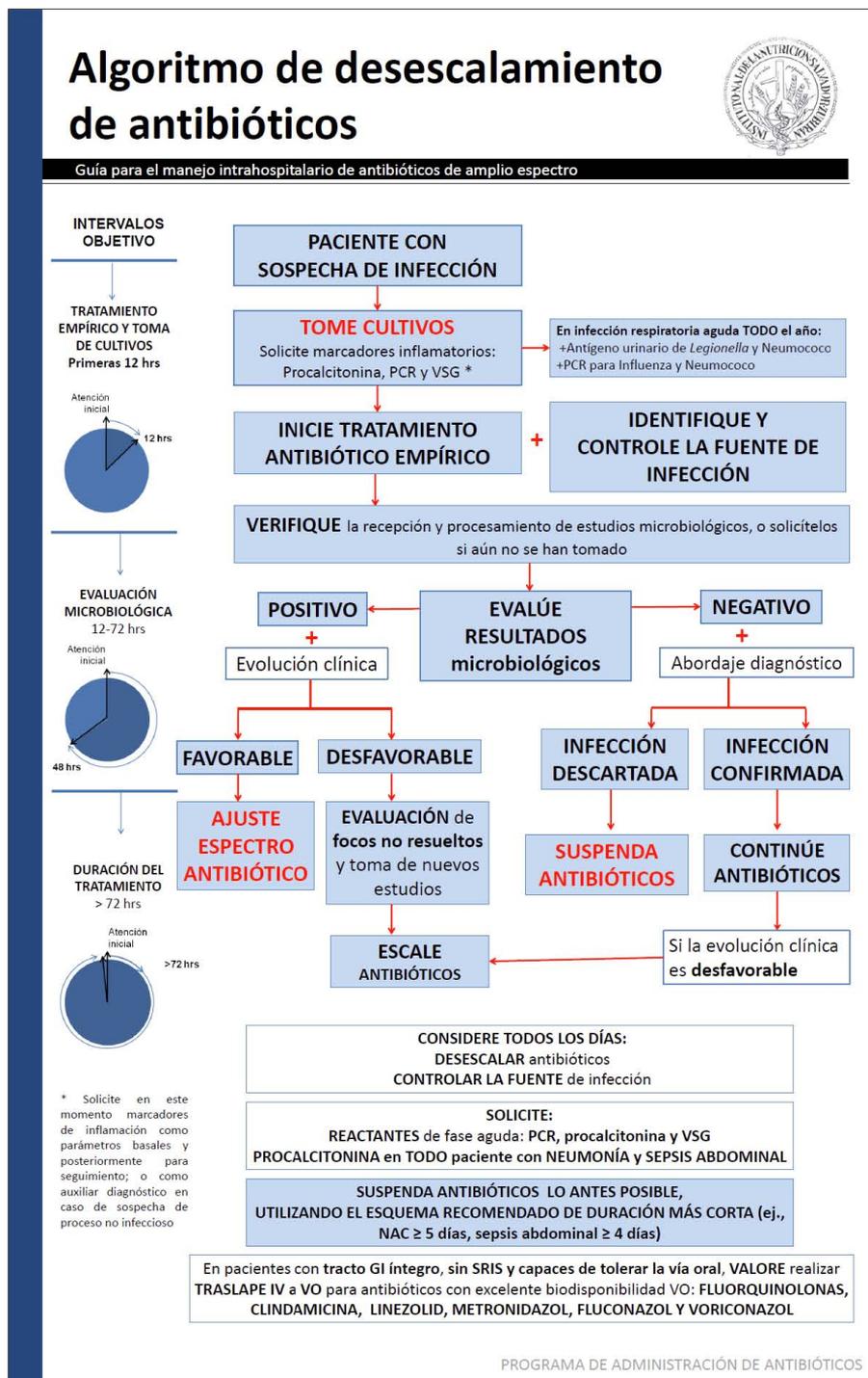
# Algoritmo de desescalamiento de antibióticos

Guía de desescalamiento de antibióticos

Algoritmo para el manejo intrahospitalario de antibióticos de amplio espectro.



## ANEXO 2. ALGORITMO DE DESESCALAMIENTO DE ANTIBIÓTICOS, 2012



### ANEXO 3. CÉDULA DE EVALUACIÓN DE APEGO

<b>1</b>	<b>PROCALCITONINA</b>		
	¿Sospecha o confirmación de neumonía?	Sí	Pasar a 1.2
		No	Pasar a 1.1
1.1	¿Sospecha o confirmación de infección intraabdominal?	Sí	Pasar a 1.2
		No	No procede. Pasar a 2
1.2	¿El paciente fue atendido en Urgencias?	Sí	Pasar a 1.3
		No	Pasar a 1.4
1.3	¿El paciente cumplió > 72 h internado y el desenlace ocurrió en Urgencias?	Sí	<b>2 mediciones mínimo</b>
		No	<b>1 medición inicial mínimo</b>
1.4	¿El paciente de UTI/Hospitalización fue trasladado de Urgencias?	Sí	<b>1 medición final mínimo</b>
		No	Pasar a 1.5
1.5	¿El paciente cumplió > 72 h internado?	Sí	<b>2 mediciones mínimo</b>
		No	<b>1 medición mínimo</b>
<b>2</b>	<b>ANTÍGENOS URINARIOS</b>		
	¿Sospecha o confirmación de neumonía?	Sí	<b>1 medición</b>
		No	No procede. Pasar a 3
<b>3</b>	<b>TOMA DE CULTIVOS</b>		
	¿Sospecha de infección de cualquier tipo?	Sí	Pasar a 3.1
		No	<b>Punto malo. FIN</b>
3.1	¿Se tomaron cultivos dentro de 24 h del inicio de tratamiento de amplio espectro?	Sí	<b>Punto bueno. Pasar a 4</b>
		No	Pasar a 3.2
3.2	¿Se tomaron cultivos después de 24 horas?	Sí	<b>Punto malo. Pasar a 4</b>
		No	<b>Punto malo. FIN</b>
<b>4</b>	<b>DEESCALAMIENTO</b>		
	¿El paciente cumplió > 72 h de internamiento en el servicio y el resultado estuvo disponible antes de su traslado?	Sí	Pasar a 4.1
		No	No procede. FIN
4.1	¿Cultivos positivos?	Sí	Pasar a 4.2
		No	Pasar a 6
		Mala muestra	Pasar a 5
4.2	¿La susceptibilidad permite desescalamiento?	Sí	Pasar a 4.3
		No	No procede. FIN
4.3	¿Buena evolución clínica? *	Sí	Pasar a 4.4
		No	Pasar a 5
4.4	¿Se desescaló máximo dentro de las 24 h del informe de resultado? (aplicable si el paciente permaneció en el servicio cuando el resultado estuvo disponible)	Sí	<b>Punto bueno. FIN</b>
		No	<b>Punto malo. FIN</b>

<b>5</b>	<b>TOMA DE NUEVOS CULTIVOS</b>			
	¿El paciente estaba en presente en el servicio evaluado al momento del resultado de mala muestra?	Sí	Pasar a 5.1	
		No	No procede. FIN	
5.1	¿Se tomaron nuevos cultivos a más tardar en las primeras 24 h del resultado de mala muestra? (aplicable si el paciente permaneció en el servicio cuando el resultado estuvo disponible)	Sí	<b>Punto bueno. Pasar a 4.1</b>	
		No	<b>Punto malo. FIN</b>	
<b>6</b>	<b>CULTIVOS NEGATIVOS</b>			
	¿El paciente cumplió > 72 h de internamiento y estuvo presente en el servicio evaluado al momento del resultado de cultivo negativo?	Sí	Pasar a 6.1	
		No	No procede. FIN	
6.1	¿Buena evolución clínica? *	Sí	Pasar a 6.2	
		No	Pasar a 5	
6.2	¿Se suspendieron antibióticos a más tardar en las primeras 24 h del reporte de resultado? (aplicable si el paciente estuvo presente en el servicio cuando el resultado estuvo disponible) **	Sí	<b>Punto bueno. FIN</b>	
		No	<b>Punto malo. FIN</b>	

**PUNTO BUENO=1, PUNTO MALO=0**

**% APEGO= (puntos buenos/casillas evaluables) x 100**

\* Definición de **buena evolución clínica**: nota médica que lo certifica, mejoramiento de signos vitales, o egreso de área crítica

\*\* Pacientes con **neutropenia grave y fiebre**: suspensión de vancomicina en ausencia de cocos gram positivos