



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

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

IMPLEMENTACIÓN DE UN ALGORITMO PARA EL USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN  
(INCMNSZ)

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA  
DRA. MARÍA EUGENIA PÉREZ AGUINAGA

TUTOR DE TESIS  
DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS

ASESORES DE TESIS:  
DR. ARTURO GALINDO FRAGA  
DR. ALEJANDRO E. MACÍAS HERNÁNDEZ  
DRA. MA. LOURDES GUERRERO ALMEIDA

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2012



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.

---

**DR. LUIS F. USCANGA DOMÍNGUEZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

**DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA Y TUTOR DE TESIS**  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

COLABORADORES

QFB ELIA CRIOLLO MORA

DRA. MARISOL MANRÍQUEZ REYES

DR. CARLOS AGUDELO RESTREPO

DR. PAULO FRANCISCO CASTAÑEDA MÉNDEZ

ENF. MARTHA A. HUERTAS JIMÉNEZ

ENF. ROXANA DE PAZ GARCÍA

ÍNDICE	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	4
2. MARCO TEÓRICO	5
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
4. JUSTIFICACIÓN	11
5. OBJETIVOS	12
6. MÉTODOS	14
7. RESULTADOS	20
8. DISCUSIÓN	36
9. CONCLUSIONES	42
10. REFERENCIAS	43

## 1. INTRODUCCIÓN

El uso de antibióticos constituye un elemento fundamental en el manejo del paciente infectado. Junto con un adecuado control de foco infeccioso, (que incluye en muchas ocasiones intervenciones tales como drenaje de abscesos, lavados quirúrgicos, y retiro de dispositivos infectados), la terapia antimicrobiana ha permitido resolver procesos infecciosos que en el pasado resultaban mortales.

Posterior al inicio de la era antimicrobiana en 1940-1950, y a la expansión del uso clínico de antibióticos desde mediados del siglo pasado, se hizo evidente de forma muy temprana que una vez que las bacterias se exponían a cierto antibiótico podían evolucionar y desarrollar mecanismos de resistencia para protegerse, de modo que un antibiótico que resultaba previamente efectivo para curar una infección, se volvía inútil posterior al desarrollo de resistencia<sup>1</sup>. Inicialmente, cuando el arsenal de antibióticos se consideraba extenso, y las alternativas terapéuticas eran muchas, se le dio poca atención a este problema. Con el paso de los años, el problema de resistencias bacterianas se ha incrementado considerablemente, y ahora tenemos infecciones por microorganismos multidrogosresistentes (MDR) o extensamente resistentes (XDR) para los cuales existen muy pocas alternativas terapéuticas. Dado que los antibióticos pueden considerarse un recurso no renovable en este sentido, se ha hecho más urgente la necesidad de cuidar dicho recurso, optimizando el uso que se le da, y desarrollando estrategias que permitan conservarlo durante mucho más tiempo.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 El papel de los antibióticos en el desarrollo de resistencia antimicrobiana

Los antibióticos tienen la capacidad de modificar la flora microbiana habitual en el ser humano. No solamente inhiben el crecimiento microbiano, también pueden ejercer presión selectiva en la flora existente y modificarla a un nivel genético<sup>2</sup>. Los mecanismos de acción de muchos antimicrobianos están dirigidos específicamente para inhibir funciones celulares que resultan esenciales para la supervivencia bacteriana, tales como la transcripción de proteínas o la síntesis de la pared celular. En respuesta, las bacterias desarrollan mutaciones nuevas, o transfieren entre ellas (incluso entre diferentes especies), determinantes de resistencia capaces de sobrepasar los mecanismos de acción antimicrobiana. Entre las mutaciones más comúnmente descritas, se encuentran la modificación de sitios blanco, el desarrollo de bombas de eflujo y la modificación de enzimas específicas<sup>2</sup>.

La exposición a antibióticos se asocia a un incremento en el riesgo de adquisición de microorganismos resistentes en pacientes hospitalizados<sup>3,4</sup>. Las áreas dentro de los hospitales que tienen las tasas más altas de resistencia antimicrobiana también son las que tienen las tasas más altas de uso de antimicrobianos<sup>5</sup>. Se ha visto que la resistencia antimicrobiana es más prevalente en las infecciones bacterianas asociadas a cuidados de salud, comparados con aquellas infecciones que son adquiridas en la comunidad; y los pacientes con infecciones asociadas a cuidados de la salud causadas por microorganismos resistentes han recibido antibióticos previamente con mayor frecuencia que sus controles. Finalmente, los cambios en el uso de antibióticos van seguidos por cambios en las prevalencias de resistencia bacteriana<sup>5</sup>. Se han descrito relaciones temporales variables entre el uso de antibióticos y el desarrollo o la disminución de resistencias antimicrobianas, aunque esta última asociación es más controversial y su efecto es menos claro<sup>4</sup>. El uso de diferentes clases de antibióticos tiene implicaciones diversas sobre las diferentes especies bacterianas respecto a la adquisición de resistencias. Por otro lado, los antibióticos no constituyen el único factor de riesgo para la adquisición y transmisión de resistencia microbiana<sup>4,6</sup>. La transmisión de cepas resistentes entre pacientes, o a través del contacto directo con el personal médico, y la ausencia de medidas de control como el lavado de manos, favorecen y perpetúan la transmisión de microorganismos resistentes<sup>6</sup>.

Todos estos factores han contribuido al desarrollo actual de microorganismos multidrogorresistentes (MDR), extensamente resistentes (XDR) y pan-resistentes (PDR), y aunque las definiciones de éstos varían ampliamente, se han hecho algunos esfuerzos por categorizarlas

de modo que las bacterias más resistentes puedan ser evaluadas y comparadas entre los diferentes centros hospitalarios. En el 2011 se publicó un consenso integrado por un grupo de expertos de diversos centros de Europa y Estados Unidos, de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos y Europa (CDC y EDC, por sus siglas en inglés), donde se categorizaron aquellas bacterias causantes de infecciones nosocomiales de acuerdo a sus patrones de resistencia. Esto con el objetivo de tener criterios uniformes que permitieran desde un punto de vista epidemiológico, hacer comparaciones entre los centros hospitalarios de las infecciones nosocomiales y los patrones de resistencia bacterianos<sup>7</sup>. Por ejemplo, se definió como multidrogorresistente a las enterobacterias con resistencia a 1 ó más antibióticos dentro de al menos 3 categorías de antimicrobianos.

## 2.2 El desarrollo de programas de uso racional de antibióticos

Debido al creciente aumento en la proporción de bacterias resistentes causantes de infecciones nosocomiales, y las escasas alternativas terapéuticas una vez que el microorganismo ha alcanzado niveles de pan-resistencia, desde el siglo pasado surgió la preocupación a nivel mundial por revisar y evaluar el consumo de antibióticos, haciendo énfasis en el uso excesivo o inapropiado de éstos. Por ejemplo, desde la década de los 80, la Organización Mundial de la Salud ha instado a los países a desarrollar estrategias para optimizar el uso de sus antibióticos, así como reportar y cuantificar su consumo. Además, se hizo énfasis en la necesidad de vigilar y reportar el desarrollo de resistencias<sup>8</sup>. Dentro de las estrategias que se propusieron inicialmente se incluyeron la creación de organismos nacionales que coordinaran las políticas sobre el uso de los medicamentos e hicieran el seguimiento de sus repercusiones; la formulación de directrices clínicas basadas en los datos epidemiológicos de cada hospital; la inclusión dentro de la educación médica de cursos de farmacoterapia basados en problemas asociados a la dosificación y uso de antibióticos; la educación médica continua y la eliminación de incentivos económicos que facilitaran la prescripción incorrecta<sup>8</sup>.

Un poco más recientemente surgió el término de *stewardship* (“administración”), referente al uso de antimicrobianos, el cual engloba una serie de intervenciones coordinadas diseñadas para mejorar y medir el uso apropiado de antibióticos mediante *la promoción y la selección del esquema antimicrobiano óptimo, incluyendo la dosificación, ruta de administración y duración más adecuada*<sup>9</sup>. Actualmente se considera que el objetivo principal de la administración o uso racional de antibióticos lo constituye alcanzar los mejores desenlaces clínicos relacionados a su uso,



mientras se minimiza su toxicidad y probables eventos adversos, limitando así la presión selectiva de poblaciones bacterianas y la emergencia de cepas resistentes. De forma secundaria, también se busca reducir los costos atribuibles al uso excesivo o inapropiado de antibióticos. En 1997, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés), y la Sociedad Americana de Epidemiología Hospitalaria (SHEA), publicaron las primeras guías para el uso racional de antibióticos, y en el 2007 se actualizaron con la publicación de estrategias para su implementación en medios hospitalarios y no hospitalarios a través del desarrollo de equipos multidisciplinarios especializados<sup>5,9</sup>. En múltiples centros en Europa, también se han desarrollado guías y programas para la optimización del uso de antibióticos, basados en estrategias que limitan el uso de no justificado de los mismos y enfatizan el conocimiento de los propios patrones de resistencia de microorganismos de cada hospital<sup>10</sup>.

En general, se han descrito dos grandes grupos de intervenciones para los programas de desescalamiento: aquellas de tipo activo (restricción de antibióticos de amplio espectro, recomendaciones escritas y retroalimentación a médicos tratantes), y aquellas intervenciones suplementarias tales como el desarrollo de guías clínicas basadas en patrones de susceptibilidades locales, el desarrollo de algoritmos de uso clínico, los programas de desescalamiento y la educación médica continua, entre otras<sup>5, 9, 11, 12</sup>. Asimismo, se han utilizado formatos computarizados para la selección de antibióticos empíricos o el paso de aquellos antibióticos intravenosos a la vía oral<sup>13</sup>. La restricción de antibióticos de amplio espectro implica que haya un infectólogo o personal dedicado a un programa de desescalamiento, que autorice y realice evaluaciones de la selección de esquemas empíricos las 24 horas. Las intervenciones activas conducidas por infectólogos, epidemiólogos hospitalarios o farmacólogos con entrenamiento en infectología han demostrado reducir el costo en el consumo de antibióticos, aunque también pueden encontrarse con cierta resistencia entre los médicos a cargo de los pacientes infectados y crear en éstos una sensación de “pérdida de la autonomía” para la toma de decisiones<sup>11, 12</sup>. Por otro lado, preocupa también el hecho de que la restricción de antibióticos y el requerimiento sistemático de una autorización previa por el infectólogo puedan retrasar también el inicio de antibióticos empíricos de amplio espectro en los pacientes más graves, aquellos que justamente requieren un inicio temprano de antibióticos para evitar repercusión en la mortalidad<sup>11</sup>.

### 2.3 Parámetros de medida de consumo de antibióticos

Dentro de las estrategias fundamentales de un programa de antibióticos se encuentra su capacidad de ser evaluado respecto a sus resultados y su capacidad de ser comparado con los resultados de otras instituciones, mediante parámetros equiparables. En este sentido, la medición del consumo de antibióticos ha sido uno de los parámetros más ampliamente estudiados, y aún existe cierta controversia respecto a cuál es la unidad de medida “ideal”. Aunque no hay aún un consenso sobre cuál es el mejor parámetro de medición, el uso de la dosis diaria definida por cada 1000 días-paciente (DDD/1000PD) es uno de los más recomendados, aunque los días de terapia (DOT) por cada 1000 días-paciente es una estrategia alternativa que puede tener algunas ventajas sobre el DDD<sup>14, 15</sup>.

La DDD (dosis diaria definida), es un parámetro creado por la OMS definido como la dosis diaria de mantenimiento asumida de un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos<sup>14, 15</sup>. Para estimar el uso de un antibiótico en un hospital, se suma el número total de gramos utilizado de cada antibiótico (expedido, comprado o dispensado), durante el periodo de interés, y se divide entre la DDD de dicho medicamento asignada por la OMS. Dividiendo el total de gramos entre el DDD (gr/día), se provee un estimado del consumo de antibióticos en un hospital. Asimismo, expresando el uso de un antibiótico por DDD por cada 1000 días paciente, permite a un hospital comparar su uso de antibióticos con el de otros hospitales, independientemente de la fórmula, potencia del antibiótico, o la carga de pacientes de cada centro<sup>14</sup>.

### 2.5 El panorama del consumo de antibióticos en México

La información respecto al consumo de antibióticos en México es escasa. A diferencia de los países europeos, donde existen redes nacionales e internacionales que se encuentran midiendo y comparando constantemente el consumo de antibióticos en diferentes hospitales, en nuestro país el consumo de antibióticos se encuentra poco vigilado<sup>16</sup>. Aunque los antimicrobianos se encuentran entre los medicamentos que más se venden y se consumen, no existen regulaciones suficientes que permitan limitar o controlar el uso desmedido de antibióticos<sup>16</sup>. Recientemente, se han emitido disposiciones que controlan la venta de antibióticos sin receta médica a pacientes por parte de las farmacias, y se han iniciado algunos esfuerzos por establecer lineamientos que permiten regular el uso de antibióticos para los pacientes<sup>17</sup>. En el ámbito hospitalario, se ha hecho énfasis en el control y vigilancia de infecciones nosocomiales, destacando la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE, que desde 1997 recaba información sobre resistencia

bacteriana de más de 170 hospitales). Sin embargo, aparte de eso, no existe mayor información disponible sobre el impacto de estos programas de vigilancia en la calidad de la prescripción de antibióticos, ni tampoco acerca de la forma en que se utiliza la información generada para el diseño de políticas institucionales de uso de antibióticos. Más aún, no existen políticas institucionales para el uso de antibióticos en centros de segundo y tercer nivel de atención, donde generalmente es el médico general, el médico internista o el cirujano quien decide a discreción el tipo de antibiótico a usar para su paciente, así como la dosis y la duración del tratamiento. Existen algunos reportes aislados que permiten hacer algunas observaciones sobre el consumo de antibióticos. En 2005, se publicó un estudio transversal y retrospectivo, sobre el consumo de antibióticos observado en 6 centros de hospitalarios de tercer nivel de atención en la ciudad de México<sup>18</sup>. Los autores observaron que el principal consumo de antibióticos en los hospitales estuvo dado por aminoglucósidos, cefalosporinas y otros betalactámicos; el consumo más bajo de antibióticos fue en tetraciclinas, glucopéptidos y carbapenémicos, entre otros. Los principales antibióticos para los cuales había una resistencia mayor al 20% en las cepas encontradas fueron los aminoglucósidos y algunas quinolonas. La mayoría de los microorganismos resistentes fueron los que se han descrito ya como causantes de infecciones nosocomiales, tales como *Staphylococcus aureus*, enterobacterias y otros bacilos Gram negativos no fermentadores como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros. En este estudio transversal, que recolectó una muestra de 100 eventos nosocomiales 6 hospitales de tercer nivel en un periodo de 18 meses de 1994-1995, el porcentaje global de multidrogorresistencia fue del 25% incluyendo los datos de los 6 centros. Este reporte incluyó solamente 100 eventos nosocomiales de cada centro hospitalario, y la selección de la muestra no fue aleatoria. La revisión sistemática del consumo de antibióticos en cada hospital no se encuentra aún bien establecida y mucho menos reportada para todos los centros hospitalarios del país. Sin embargo, el estudio mencionado recabó información correspondiente a un periodo en 1994-1994, y ya desde entonces podía observarse la alta prevalencias de resistencia antimicrobiana en centros de atención de tercer nivel de salud. Las cepas problemáticas fueron muy similares a las reportadas en la literatura<sup>18</sup>. Sin embargo, es de esperarse que el uso de antimicrobianos cambie con el paso del tiempo, y que el consumo de antibióticos de mayor espectro también aumente de forma paralela a las resistencias. A pesar de la gravedad del problema, llama la atención que los hospitales no tengan sus propias guías clínicas de manejo de antimicrobianos, mucho menos establecidos sus propios patrones locales de resistencia<sup>18</sup>.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), es un hospital de tercer nivel de atención y centro de referencia a nivel nacional, que cuenta con 150 camas censables, 18 camas en la UTI y 8 camas en el servicio de Urgencias. De acuerdo a lo documentado en el censo de pacientes del servicio de Infectología del Instituto, en un momento dado, el 51% de los pacientes hospitalizados en nuestro instituto se encuentra recibiendo *algún* antibiótico. Al mismo tiempo, de todos los pacientes hospitalizados, casi el 20% se encuentra recibiendo un carbapenémico<sup>19</sup>.

Aunque en el Instituto sí se han realizado algunas intervenciones destinadas a optimizar el uso de antibióticos, (entre éstas, la *pre-autorización de antibióticos y la interacción directa, diaria, con el especialista en Infectología*), hemos notado que el uso de antibióticos continúa incrementándose, con el aumento subsecuente en los patrones de resistencia de microorganismos.

En especial, algunos microorganismos multidrogorresistentes (MDR) causantes de infecciones nosocomiales constituyen un problema de salud grave para el cual existen pocas alternativas terapéuticas efectivas. En febrero del 2011 se presentó el primer brote por *Acinetobacter baumannii* MDR en nuestro instituto, con una mortalidad del 45% de los casos<sup>20</sup>. Los servicios donde se originó y en los cuales se ubicó la mayor proporción de casos fueron Urgencias y Terapia Intensiva. Se estudió una cohorte de los pacientes en los que se presentó dicho brote, y entre los factores de riesgo que se identificaron para la adquisición de *Acinetobacter baumannii* se encontró el *uso previo de carbapenémicos* (RM 9.69, IC 1.10-84.9), y se observó una tendencia también para el *uso previo de piperacilina/tazobactam*<sup>20</sup>. Otros factores de riesgo que se identificaron fueron aquellos que se han descrito frecuentemente en la literatura, como el mayor tiempo de estancia hospitalaria en una unidad de cuidados intensivos y los días de hospitalización<sup>20</sup>. Posterior a este brote, surgió la pregunta sobre *si era posible optimizar el uso de antibióticos en nuestro instituto, y evaluar su consumo*.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

En nuestro Instituto no se ha implementado un algoritmo para el uso racional de antibióticos, y tampoco se conoce el apego a las prácticas de calidad en el manejo del paciente infectado, tales como la toma oportuna de cultivos y el control temprano del foco infeccioso. Asimismo, no existen reportes de un programa de uso racional de antibióticos que permita evaluar sus resultados. Desconocemos el consumo de antibióticos de amplio espectro en los pacientes infectados. De este modo, el desarrollo de un programa que permita establecer un algoritmo de manejo en la atención del paciente hospitalizado infectado, y que evalúe el uso de antibióticos en nuestro Instituto permitiría sentar las bases para conocer los problemas más importantes respecto al *consumo excesivo e inapropiado* de éstos e iniciar guías clínicas o esquemas de manejo que permita disminuir el consumo de estos antibióticos; de forma secundaria, permitiría disminuir los costos en el consumo de dichos medicamentos.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Implementar en el INCMNSZ un algoritmo de manejo del paciente infectado, que incluya estrategias de desescalamiento de antibióticos, permita disminuir el consumo inapropiado de antibióticos y que pueda ser evaluado respecto a su adherencia y sus resultados.

### 5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Respecto a la implementación del algoritmo para el uso racional de antibióticos

- Diseñar un algoritmo de desescalamiento de antibióticos específicamente dirigido a nuestro medio hospitalario.
- Implementar y difundir la aplicación del mismo entre los médicos a cargo de los pacientes hospitalizados infectados.

Respecto a la adherencia al algoritmo de uso racional de antibióticos

- Describir la adherencia previa a la implementación del algoritmo de desescalamiento, en la toma de cultivos y marcadores inflamatorios en el paciente hospitalizado infectado, el control oportuno del foco infeccioso, el uso del desescalamiento y escalamiento antibiótico, así como la duración recomendada para los esquemas antibióticos.
- Cuantificar el consumo basal de antibióticos de amplio espectro en pacientes hospitalizados infectados en nuestro instituto en los 6 meses previos a la implementación del algoritmo, mediante el uso de la DDD, y describir los cambios posteriores a la implementación del mismo.
- Cuantificar el costo basal asociado al consumo de antibióticos de amplio espectro en pacientes hospitalizados infectados en nuestro instituto en los 6 meses previos a la implementación del algoritmo, y evaluar los cambios posteriores a la implementación del mismo.
- Describir y comparar las tasas de mortalidad hospitalaria en el instituto antes y después de la implementación del algoritmo de desescalamiento

Respecto a los patrones de resistencia:

- Describir los patrones de resistencia de los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en nuestro Instituto, incluyendo aquellos que son multidrogorresistentes, extensamente resistentes y resistentes a carbapenémicos.

## 6. MÉTODOS

### 6.1 DISEÑO GENERAL

Se diseñó un algoritmo de desescalamiento de antibióticos dirigido a los médicos a cargo de la atención del paciente hospitalizado infectado en nuestro Instituto. Dicho algoritmo se implementó para las áreas de Hospitalización, Urgencias y Terapia Intensiva del INCMNSZ, a partir de septiembre del 2011, hasta febrero del 2012.

Posterior a la implementación del algoritmo, se evaluó la adherencia mediante la revisión de expedientes de pacientes hospitalizados por eventos infecciosos que hubieran recibido antibióticos de amplio espectro, de acuerdo al censo del Departamento de Medicamentos del INCMNSZ.

Para medir el efecto de la intervención (implementación del algoritmo), se utilizaron los siguientes parámetros:

- Medición de DDD basal y bimestral.
- Costo bimestral de antibióticos

Para ambas mediciones se seleccionaron 5 antibióticos de amplio espectro: 3 carbapenémicos (meropenem, imipenem y ertapenem), así como piperacilina/tazobactam y vancomicina. Las unidades utilizadas de cada antibiótico por paciente por bimestre se obtuvieron a través del Departamento de Medicamentos del Instituto.

Se midió la tasa de mortalidad global en el INCMNSZ para descartar un aumento en la mortalidad posterior a la implementación del algoritmo de desescalamiento.



## INTERVENCIÓN:

### IMPLEMENTACIÓN DEL ALGORITMO

Se desarrolló un algoritmo diseñado para evaluar tres momentos en la atención del paciente hospitalizado:

- Atención inicial
- Re-evaluación de las 72 horas
- Duración final del tratamiento antibiótico

Se hizo énfasis en las siguientes medidas:

- Toma de cultivos de forma oportuna: Se enfatizó la toma de cultivos antes del inicio del esquema antimicrobiano empírico, pero se consideraron oportunos los cultivos tomados antes y hasta 12 horas después de iniciado el esquema antimicrobiano.

- Control de la fuente: Refiriéndose a drenaje quirúrgico, lavado o desbridación, punción percutánea de colecciones o drenaje de abscesos, retiro de sondas o catéteres, exploración de vía biliar y aplicación de baños de clorhexidina, entre otros. También se enfatizó la necesidad de realizar dichas medidas de forma oportuna (no más allá de 72 horas posteriores al ingreso).

- Re-evaluación del esquema en base a resultados microbiológicos y evaluación clínica, incluyendo:

a) Escalamiento de terapia antimicrobiana en pacientes graves con mala evolución

b) Desescalamiento de terapia antimicrobiana en pacientes con aislamiento microbiológico sensible y buena evolución clínica

c) Suspensión de antibióticos en pacientes con cultivos negativos y sin evidencia de proceso infeccioso

- Medición de marcadores inflamatorios, específicamente procalcitonina: Se resaltó la medición de marcadores basales y seriados para evaluar respuesta.

- Duración del tratamiento antibiótico: Refiriéndose a la duración de un esquema de acuerdo a guías internacionales de manejo y tomando en cuenta los aislamientos microbiológicos y la evolución del paciente.

## AUDITORÍA DE ADHERENCIA AL ALGORITMO DE DESESCALAMIENTO

Se desarrolló un cuestionario dirigido a evaluar la adherencia al algoritmo de desescalamiento.

Se seleccionaron de forma aleatoria pacientes que de acuerdo al censo del Departamento de Medicamentos, hubieran recibido en el periodo evaluado (bimensualmente) al menos una dosis de los siguientes antibióticos de amplio espectro: carbapenémicos (ertapenem, meropenem o imipenem), vancomicina o piperacilina/tazobactam (PTZ). Del grupo de pacientes que recibieron algunos de estos antibióticos de amplio espectro, se seleccionó una muestra calculada para detectar un 80% de apego a las medidas de manejo del paciente infectado (incluyendo toma de cultivo, marcadores inflamatorios y práctica de desescalamiento en los casos posibles), con un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 95%. A continuación se presenta el cuestionario de evaluación:



## VIGILANCIA DE GUÍA DE DESESCALAMIENTO DE ANTIBIÓTICOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS

DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA

SUBDIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA HOSPITALARIA

IDENTIFICACIÓN			
Iniciales del paciente:		Registro:	
Fecha de inicio antibióticos: (Censo Farmacia)		Fecha de suspensión antibióticos: (Censo Farmacia)	
Servicio de inicio de antibióticos:	Urgencias	Hospitalización	UTI
Servicio de suspensión de antibióticos:	Urgencias	Hospitalización	UTI
Diagnóstico infeccioso:			
EVALUACIÓN			
1	<b>TOMA DE CULTIVOS</b> (-72 HRS/+12 hrs)		SI NO
2	<b>CONTROL DE LA FUENTE DE INFECCIÓN</b> (Oportuno → Primeras 72 hrs. Definitivo → Lograr control de la fuente)		SI NO NA
3	<b>SÓLO PARA PACIENTES CON AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO</b>		
	3.1	EVOLUCIÓN CLÍNICA FAVORABLE	SI NO
	3.1.1	¿SE DESESCALÓ O AJUSTÓ TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO?	SI NO
4	<b>SÓLO PARA PACIENTES SIN AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO</b>		
	4.1	¿SE DESCARTÓ PROCESO INFECCIOSO?	SI NO
	4.1.1	¿SE SUSPENDIERON LOS ANTIBIÓTICOS?	SI NO
5	<b>EVOLUCION CLINICA DESFAVORABLE POR PROCESO INFECCIOSO</b>		SI NO
	<i>Si la respuesta es NO, pase al punto 6</i>		
	5.1	¿SE ESCALÓ TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO?	SI NO
6	<b>DIAGNÓSTICO DE SEPSIS ABDOMINAL Y/O NEUMONÍA</b>		SI NO
	6.1	¿MEDICIÓN SERIADA DE PROCALCITONINA? c/3er día	SI NO
7	<b>SUSPENSIÓN DE ANTIBIÓTICOS DE ACUERDO A TIEMPO RECOMENDADO EN GUÍA</b>		SI NO #

1. Se consideró un evento por paciente
2. Control de la fuente implica procedimientos quirúrgicos, retiro de catéteres, retiro de sondas vesicales, CPRE, drenaje de abscesos, desbridación, etc
3. Control adecuado de la fuente:  
Deben cumplirse los siguientes dos criterios: Drenaje oportuno (realizado en las primeras 72 horas de la indicación) y definitivo (se hicieron los procedimientos pertinentes las veces necesarias para lograr el control efectivo del brote)
4. Para desescalamiento el paciente debe tener evolución clínica favorable y un aislamiento que permita estrechar el espectro antimicrobiano
5. Para escalamiento el paciente debe tener una evolución clínica desfavorable secundaria a un posible proceso infeccioso, independiente de la sensibilidad de los aislamientos
6. Suspensión de antibióticos implica evolución favorable clínica y paraclínica al momento de completar el tiempo de antibióticos recomendado por la guía

## MEDICIÓN DE CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Se seleccionaron dos parámetros para medir el consumo de antibióticos: La DDD y el costo de antibióticos para los antibióticos de amplio espectro: piperacilina/tazobactam, vancomicina y los tres carbapenémicos que están disponibles en nuestro hospital (meropenem, ertapenem e imipenem). Se midieron dichos parámetros de forma bimensual, en base al consumo reportado por el Departamento de Medicamentos del hospital, de acuerdo a cada receta expedida para los pacientes hospitalizados. Los parámetros se definieron y calcularon de la siguiente manera:

- Dosis Diaria Definida (DDD): Definida por la OMS como la dosis de mantenimiento diaria de un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos. Se cuantificó el DDD bimensual para PTZ, vancomicina y carbapenémicos (ertapenem, imipenem, meropenem)

$$\text{DDD} = \frac{\text{Cantidad total del antibiótico en gramos usada en el bimestre}}{\text{DDD para el antibiótico evaluado} \times \text{Días-paciente}} \times 100$$

- Costo de antibióticos (medido bimestralmente, de acuerdo al número de ampulas solicitadas y cuantificadas por el Departamento de Medicamentos), ajustado al número de sujetos infectados en cada periodo, para los antibióticos seleccionados ya mencionados previamente. Se realizó una prueba de suma de rangos de Wilcoxon para evaluar la tendencia en el consumo de antibióticos.

Adicionalmente, se decidió medir también la tasa de mortalidad hospitalaria de forma bimensual, de modo que fuera posible seguir las tendencias en el consumo de los antibióticos y evaluar su repercusión en las tasas de mortalidad hospitalaria. Ésta se definió de la siguiente manera, utilizando los datos reportados mensualmente por la Subdirección de Epidemiología Hospitalaria del INCMNSZ:

$$\text{Tasa de mortalidad} = \frac{\text{No. fallecidos}}{\text{egresos}} \times 100$$

Finalmente, se seleccionaron los siguientes microorganismos causantes de infecciones nosocomiales para la descripción basal de los patrones de resistencia:

- **Gram negativos:**

*Pseudomonas aeruginosa*

*Acinetobacter baumannii*

- **Gram positivos:**

*Staphylococcus aureus*

*Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecium*

Se revisaron los aislamientos reportados por el laboratorio de Microbiología de acuerdo a sus patrones de resistencia, y se definieron 4 categorías: MDR, XDR y resistente a carbapenémicos (R-carba) para los microorganismos Gram negativos. Para enterococos y estafilococos, sólo se reportó en este trabajo la presencia de resistencia a vancomicina o meticilina, respectivamente. Las primeras categorías de MDR y XDR se definieron como estipulado en el consenso de expertos de los CDC y ECDC publicado en 2011<sup>7</sup>:

**- Definiciones para *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*:**

**MDR:** No susceptible a  $\geq 1$  agente en  $\geq 3$  categorías de antimicrobianos

**XDR:** No susceptible a  $\geq 1$  agente en todas excepto  $\leq 2$  categorías de antimicrobianos

**R-CARBAPENÉMICOS:** Resistente a uno o más carbapenémicos.

Cuando una especie tiene resistencia intrínseca a un agente antimicrobiano o toda una categoría de antimicrobianos, dicho agente o categoría no se contabiliza para definir el patrón de resistencia.

## 7. RESULTADOS

### 7.1.1 ALGORITMO DE DESESCALAMIENTO

Se imprimió el siguiente algoritmo y se colocó en los sectores de hospitalización a cargo de los servicios de Medicina Interna y Terapia Intensiva, incluyendo también el área de Urgencias, durante el mes de septiembre 2011 (Fig.1). Posteriormente se realizaron sesiones informativas donde se dio a conocer el algoritmo a los médicos tratantes de pacientes hospitalizados del instituto, incluyendo los residentes de Medicina Interna, Cirugía General y Terapia Intensiva.

### Algoritmo de desescalamiento antibiótico

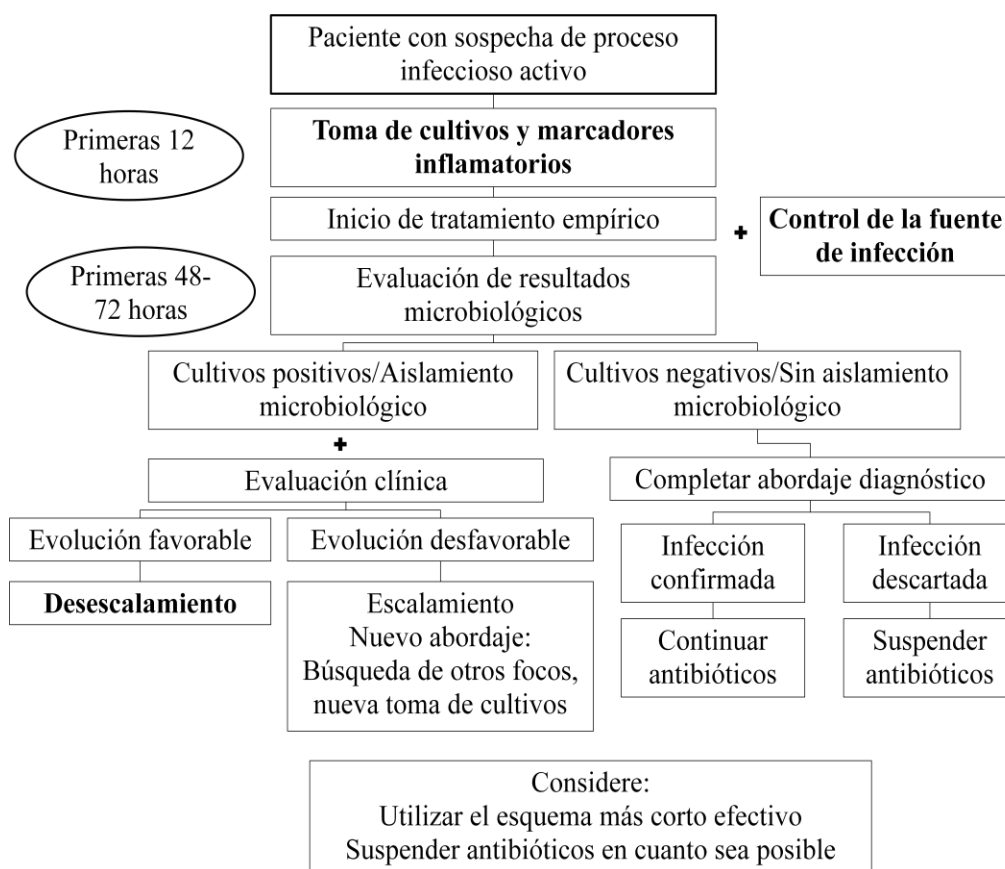


Figura 1. Algoritmo de desescalamiento de antibióticos

### 7.1.2 EVALUACIÓN DE LA INTERVENCIÓN: AUDITORÍA DE ADHERENCIA AL ALGORITMO

Se revisó de manera retrospectiva una muestra aleatoria de expedientes de pacientes hospitalizados infectados para evaluar las características basales de la práctica médica referente a su manejo. Los bimestres considerados como basales fueron mayo-junio y julio-agosto del 2011, que fue el periodo posterior al desarrollo del brote hospitalario de *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente. Posterior a la difusión del algoritmo de desescalamiento, se continuó esta evaluación bimensual. En la tabla 1 se encuentra separados por bimestre los diferentes parámetros evaluados con el cuestionario de desescalamiento, y el porcentaje de adherencia a las guías observado durante dichos periodos.

PARÁMETROS EVALUADOS	2011		2012		
	MAY-JUN	JUL-AGO	SEPT-OCT	NOV-DIC	ENE-FEB
TOMA DE CULTIVO (%)	91.34	82	89.2	94.7	91.93
CONTROL FOCO INFECCIOSO (%)	72	60	53.9	51	60
DEESCALAMIENTO (%)	84.85	75	86.7	85	92
ESCALAMIENTO (%)	93.33	100	66.7	93.5	92.86
SUSPENSIÓN EN AUSENCIA DE INFECCIÓN (%)	57.89	71.43	25	70	75
TOMA DE PROCALCITONINA (%)	11.04	20.69	15.8	20	17.74
DURACIÓN RECOMENDADA DE TRATAMIENTO (%)	51.03	56.1	70.6	83	85.96

Tabla 1. Evaluación de adherencia a algoritmo de desescalamiento

Algunos parámetros, como la toma de cultivos y la medición de procalcitonina, se evaluaron en toda la población seleccionada; sin embargo, para parámetros como desescalamiento, escalamiento antibiótico y suspensión de antibióticos, la muestra fue variable dependiendo si el paciente tuvo aislamiento microbiológico, y una evolución clínica favorable o desfavorable. Asimismo, para el control de foco infeccioso, se excluyeron los expedientes que incluían síndromes donde no era necesario un procedimiento para control de foco (como neumonía no complicada, infección de vías urinarias no complicadas, meningitis o celulitis). En el periodo considerado como basal (mayo-junio del 2011), se revisaron 144 expedientes correspondientes a episodios infecciosos donde se utilizaron los antibióticos de amplio espectro, encontrándose que en el 62% de los casos (n= 89), se utilizó piperacilina/tazobactam), 45% de las veces vancomicina (n=65), 35% con imipenem (n=51), y 34% (n= 49) episodios donde se usó ertapenem. De estos episodios, la mayoría de las veces el diagnóstico infeccioso correspondió a infecciones de vías urinarias (n=34, 23%), neumonías (n=29, 20%), neutropenia grave y fiebre (n=16, 11%), sepsis abdominal (n=15,

10%) y bacteriemias (n=14, 10%). Los procesos infecciosos que involucraron más días de antibióticos fueron la sepsis abdominal (rango de 6-53 días de tratamiento, rango intercuartil 10-34 días), las neumonías intrahospitalarias/asociadas al ventilador (n= 10, con días de antibiótico en el rango de 5 y hasta 53 días de antibiótico, rango intercuartil 10-19 días), y la neutropenia grave y fiebre (mínimo 2 y máximo 22 días, rango intercuartil 5-15 días). Los pacientes con choque séptico (n= 13), también tuvieron esquemas de tratamiento más largos (mínimo 10 y hasta 31 días de tratamiento antibiótico). La mayor parte de las veces, el esquema antibiótico se inició en Urgencias (70% de los casos), y se concluyó en Hospitalización (81%), aunque un 25% de los casos el esquema antibiótico se inició también en el área de Hospitalización. En el siguiente periodo basal observado, comprendido entre julio y agosto del 2011, se revisaron 95 expedientes correspondientes a episodios infecciosos con uso de antibióticos de amplio espectro. De éstos, nuevamente en el 63% de los casos se utilizó piperacilina tazobactam (n=60); en 42% de los casos, vancomicina (n= 40); 28% fueron manejados con meropenem (n= 27); 16% con ertapenem (n= 15); y en 5% de los casos se utilizó imipenem (n= 5). Generalmente el paciente inició tratamiento antibiótico con alguno de estos antibióticos y posteriormente se modificó su esquema de acuerdo a aislamientos o a evolución del caso. También se corroboró en este periodo que la mayoría de los antibióticos en el hospital se inician en el servicio de Urgencias (58% de los eventos de inicio de antibióticos de amplio espectro fue en Urgencias), y los esquemas se completan en su mayoría en el área de Hospitalización (73%). Sin embargo, tampoco fue despreciable el porcentaje de esquemas empíricos que se iniciaron en Hospitalización (33%); por otro lado, muy pocos esquemas se iniciaron o concluyeron en los servicios de Terapia Intensiva. En este periodo (julio-agosto 2011), se encontraron dentro de los eventos infecciosos más frecuentes la sepsis abdominal (28 casos, 29%), infecciones de vías respiratorias bajas (23 casos, 24%), y las infecciones de vías urinarias (12 casos, 13%), bacteriemias (n=10, 10%), y en menor proporción la neutropenia grave y fiebre (n=6, 6%). Nueve pacientes presentaron sepsis grave o choque séptico como diagnóstico al inicio del manejo empírico con antibióticos de amplio espectro. Respecto a la duración de los esquemas antibióticos, encontramos algunos de los problemas más importantes en los eventos de sepsis abdominal, donde la duración del tratamiento antibiótico con los antibióticos de amplio espectro osciló en un rango mínimo de 7 días y hasta 25 días; en el caso de las neumonías adquiridas en la comunidad los periodos más cortos comprendieron 10 días y los más largos 14 días. Pero si se trataba de una neumonía intrahospitalaria, el esquema antibiótico podía extenderse hasta un máximo de 28 días. En el caso de los episodios evaluados de colangitis, el uso



de antibióticos se extendió hasta 26 días. Las bacteriemias se manejaron en promedio con 13 días de antibioticoterapia.

## 7.2 PARÁMETROS DE CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

### 7.2.1 DDD (Dosis diaria definida)

Se midió la DDD utilizando los datos del consumo de antibióticos reportado por el Departamento de Medicamentos del Instituto para los 5 antibióticos previamente seleccionados: meropenem, ertapenem e imipenem, piperacilina/tazobactam y vancomicina. Se cuantificó la DDD basal utilizando los primeros cuatro bimestres del 2011: enero-febrero, marzo-abril, mayo-junio y julio-agosto. Finalmente, se describieron también los consumos de acuerdo a los siguientes servicios: Terapia Intensiva, Urgencias y Hospitalización.

### DDD Y CONSUMO GLOBAL DE ANTIBIÓTICOS DE AMPLIO ESPECTRO

En el primer bimestre analizado (enero-febrero 2011), hubo 544 eventos en los cuales se utilizó *alguno* de los antibióticos de amplio espectro; el consumo total de antibióticos medido en DDD fue de 501.34, y el mayor consumo estuvo dado a base de piperacilina/tazobactam (168.16 DDD, 33.54%), seguido por meropenem (153.74 DDD, 30.66%) y luego vancomicina (130.38 DDD, 26%). El DDD global para los tres carbapenémicos fue de 202.8 (40% del total de DDD), de modo que finalmente el mayor consumo de antibióticos de amplio espectro estuvo dado por los carbapenémicos como grupo. En este periodo, el área donde se utilizaron más carbapenémicos y también más antibióticos en general fue en el servicio de Urgencias. Posteriormente, en el bimestre comprendido entre marzo y abril del 2011, hubo 495 eventos infecciosos en los cuales se utilizó *alguno* de los antibióticos de amplio espectro; el consumo total de antibióticos en este periodo fue de 464.62 DDD, y el mayor consumo fue a base de piperacilina/tazobactam (165.65 DDD, 35.65%), seguido por vancomicina (113.83 DDD, 24.49%), y después meropenem (86.52 DDD, 18.62%). Sin embargo, al sumar los DDD para los tres carbapenémicos, nuevamente éstos representaron el mayor porcentaje de antibióticos de amplio espectro utilizados (147.42 DDD, 39.83 %). El mayor consumo en DDD de antibióticos de amplio espectro también fue en el servicio de Urgencias. Posteriormente, durante el bimestre de mayo y junio del 2011, hubo 504 eventos infecciosos donde se emplearon antibióticos de amplio espectro; el consumo total de antibióticos fue de 407.29 DDD, y el mayor consumo estuvo dado por piperacilina/tazobactam como antibiótico individual, con un DDD de 140.36 (34.46% del consumo total de antibióticos de amplio espectro), seguido por vancomicina (113.99 DDD, 27.98%), y finalmente por imipenem (93.57 DDD, 22.97%). Como grupo, los carbapenémicos también fueron los antibióticos de amplio espectro más utilizados, con 152.94 DDD (37.55% del consumo total), más alto incluso que el

consumo de piperacilina tazobactam sola. El mayor consumo global fue en el servicio de Urgencias, excepto para el imipenem, que se empleó con mayor frecuencia en el servicio de Terapia Intensiva. De este modo, los DDD totales de antibióticos para los tres primeros bimestres basales (enero-febrero, marzo-abril y mayo-junio del 2011), fueron de 501.34, 464.62 y 407.29, respectivamente (tabla 2), y en los tres periodos el consumo principal estuvo sumado por los tres carbapenémicos, principalmente a través del servicio de Urgencias, seguido por el consumo de piperacilina/tazobactam.

<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>DDD</b>	<b>ENE-FEB</b>	<b>MAR-ABR</b>	<b>MAY-JUN</b>
MEROPENEM	DDD UTI	<b>66.88</b>	<b>26.48</b>	<b>6.81</b>
	DDD URG	<b>67.26</b>	<b>45.37</b>	<b>13.40</b>
	DDD HOSP	<b>19.60</b>	<b>14.67</b>	<b>1.08</b>
ERTAPENEM	DDD UTI	<b>4.10</b>	<b>2.21</b>	<b>7.59</b>
	DDD URG	<b>13.00</b>	<b>28.5</b>	<b>22.68</b>
	DDD HOSP	<b>5.41</b>	<b>7.01</b>	<b>7.81</b>
IMIPENEM	DDD UTI	<b>10.93</b>	<b>28.11</b>	<b>50.54</b>
	DDD URG	<b>10.82</b>	<b>26.5</b>	<b>31.65</b>
	DDD HOSP	<b>4.80</b>	<b>6.29</b>	<b>11.38</b>
PIP/TAZO	DDD UTI	<b>32.48</b>	<b>22.97</b>	<b>30.49</b>
	DDD URG	<b>113.44</b>	<b>126.40</b>	<b>95.83</b>
	DDD HOSP	<b>22.24</b>	<b>16.28</b>	<b>14.04</b>
VANCO	DDD UTI	<b>40.56</b>	<b>30.38</b>	<b>35.28</b>
	DDD URG	<b>73.54</b>	<b>70.94</b>	<b>68.87</b>
	DDD HOSP	<b>16.28</b>	<b>12.51</b>	<b>9.84</b>

Tabla 2. DDD bimensual de Enero-Junio 2011

En la siguiente tabla se observan las DDD por bimestre desde julio del 2011 hasta febrero del 2012 (Tabla 3). La implementación de nuestro algoritmo de desescalamiento se realizó en septiembre del 2011. Los consumos en DDD se describieron por separado para los servicios de Terapia Intensiva, Urgencias y áreas de Hospitalización. El periodo de julio y agosto todavía se consideró como periodo basal, hubo 524 episodios donde se utilizaron antibióticos de amplio espectro; el

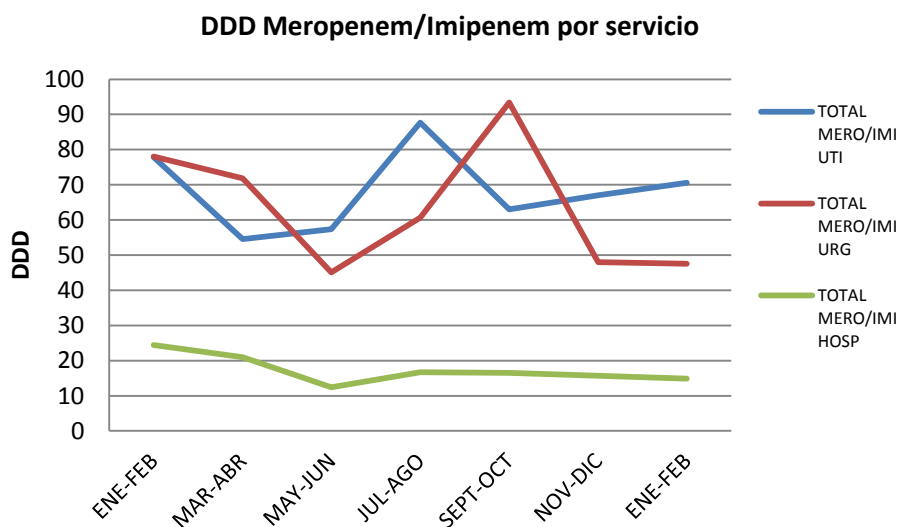
consumo total en DDD fue de 474.72, donde el consumo principal fue en meropenem (157.45 DDD, 33.16%), seguido por piperacilina/tazobactam (155.93 DDD, 32.84%), y finalmente por vancomicina (114.81 DDD, 24.18%). El consumo global de carbapenémicos representó un 42.96% del total (203.98 DDD). El consumo principal de antibióticos medido en DDD fue en el departamento de Urgencias. Finalmente, posterior a la intervención, observamos que en septiembre-octubre, los dos meses durante los cuales se realizó la intervención (la implementación del algoritmo), el consumo en DDD se elevó inicialmente; con un DDD total de 507.95, el 34% del consumo fue de meropenem (172.81 DDD), seguido por un 32% de piperacilina/tazobactam (167.25 DDD), y finalmente vancomicina con 25.16% (DDD 127.82). Los carbapenémicos como grupo representaron el 41.90% del consumo de antibióticos de amplio espectro (DDD 212.88), y como antibiótico individual, el meropenem fue el más utilizado.

En los dos siguientes bimestres, el consumo total de antibióticos fue de 453.48 DDD (noviembre-diciembre 2011), y 461.08 DDD (enero-febrero 2012). En noviembre y diciembre el consumo principal de antibióticos de amplio espectro estuvo dado a base de piperacilina/tazobactam (DDD 160.9, 35.48%), seguido por meropenem (130.76DDD, 28%), y posteriormente por vancomicina (113.4 DDD, 25%); aunque de forma global los carbapenémicos también fueron como grupo el antibiótico que se consumió en un mayor porcentaje (179.18 DDD, 39.51%). Sin embargo, en enero y febrero del 2012, el consumo principal fue a base de piperacilina/tazobactam (175.45 DDD, 38.05%), seguido por vancomicina (119.49 DDD, 25.91 %), y finalmente por meropenem (96.02 DDD, 20.82%). Por primera vez, los carbapenémicos como grupo se consumieron menos que piperacilina/tazobactam (166.14 DDD global de carbapenémicos, 36.03%). El consumo principal de carbapenémicos fue dentro del servicio de Urgencias, seguido por el servicio de Terapia Intensiva y por último por Hospitalización. Una vez realizada la implementación del algoritmo, los consumos de meropenem en DDD disminuyeron desde septiembre hasta enero febrero de forma progresiva, en los servicios de Urgencias y Hospitalización. El DDD de meropenem en Urgencias pasó de 93.31 en septiembre octubre a 48.03 en noviembre-diciembre y finalmente a 35.79 en enero y febrero del 2012. Asimismo, en Hospitalización, disminuyó de 16.50 a 15.67 y luego a 10.02. Por otro lado, el consumo de piperacilina/tazobactam se incrementó, desde un DDD de 117 en septiembre-octubre, hasta uno de 121 en enero y febrero del 2011.

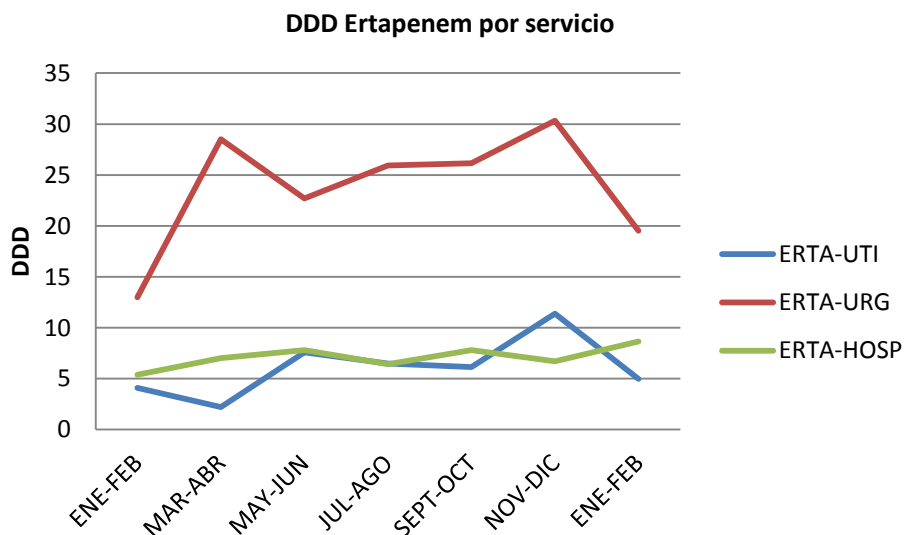
<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>DDD</b>	<b>JUL-AGO</b>	<b>SEPT-OCT</b>	<b>NOV-DIC</b>	<b>ENE-FEB</b>
MEROPENEM	DDD UTI	<b>83.06</b>	<b>63</b>	<b>67.06</b>	<b>50.21</b>
	DDD URG	<b>58.64</b>	<b>93.31</b>	<b>48.03</b>	<b>35.79</b>
	DDD HOSP	<b>15.75</b>	<b>16.50</b>	<b>15.67</b>	<b>10.02</b>
ERTAPENEM	DDD UTI	<b>6.47</b>	<b>6.13</b>	<b>11.38</b>	<b>4.97</b>
	DDD URG	<b>26</b>	<b>26.14</b>	<b>30.35</b>	<b>19.52</b>
	DDD HOSP	<b>6.43</b>	<b>7.8</b>	<b>6.69</b>	<b>8.64</b>
IMIPENEM	DDD UTI	<b>4.66</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>20.34</b>
	DDD URG	<b>2.00</b>	<b>0.08</b>	<b>0</b>	<b>11.77</b>
	DDD HOSP	<b>0.97</b>	<b>0.01</b>	<b>0</b>	<b>4.88</b>
PIP/TAZO	DDD UTI	<b>34.18</b>	<b>35.20</b>	<b>33.90</b>	<b>34.45</b>
	DDD URG	<b>104.43</b>	<b>117.73</b>	<b>112.57</b>	<b>121.88</b>
	DDD HOSP	<b>17.32</b>	<b>14.32</b>	<b>14.43</b>	<b>19.12</b>
VANCO	DDD UTI	<b>43.50</b>	<b>47.78</b>	<b>45.15</b>	<b>49.44</b>
	DDD URG	<b>60.44</b>	<b>70.97</b>	<b>59</b>	<b>60.36</b>
	DDD HOSP	<b>10.81</b>	<b>9.07</b>	<b>9.25</b>	<b>9.69</b>

Tabla 3. DDD bimensual desde septiembre 2011 hasta febrero 2012.

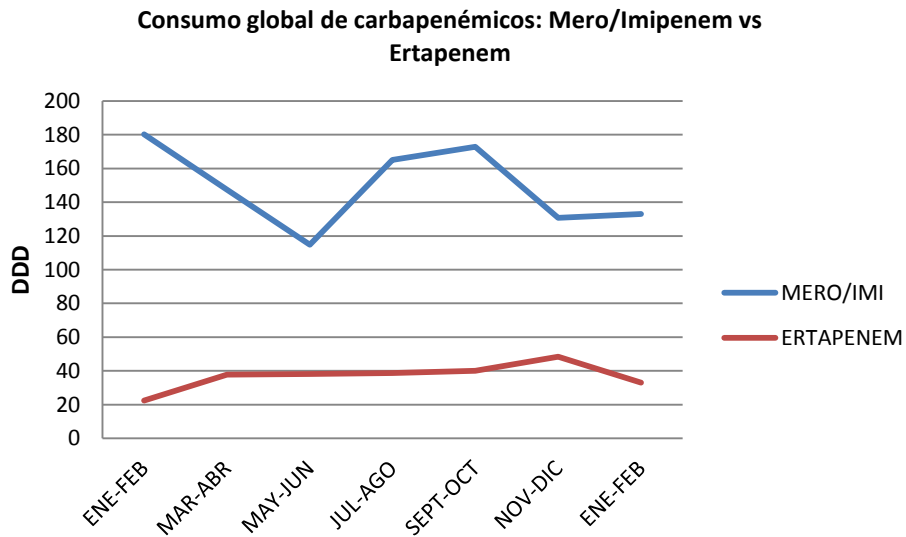
Debido a la falta de abastecimiento para meropenem e imipenem durante el año, se sumaron los consumos en DDD para meropenem e imipenem, para agruparlos dado su espectro antibiótico similar y uso clínico y observar las tendencias en el consumo de ambos carbapenémicos. En la gráfica 1 puede observarse el consumo combinado de los carbapenémicos meropenem e imipenem en los servicios de áreas críticas muy por encima de los consumos en las áreas de hospitalización. El consumo de ertapenem se observa por separado en la gráfica 2, donde se observan DDDs más elevados en los servicios de Urgencias.



Gráfica 1. Consumo DDD para imipenem y meropenem por servicio

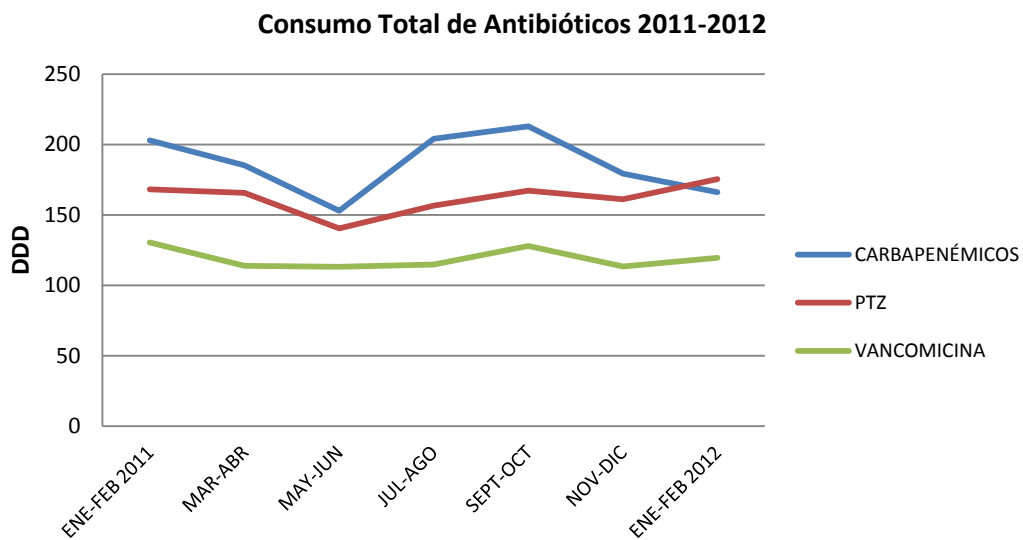


Gráfica 2. DDD Bimensual de ertapenem



Gráfica 3. Consumo de carbapenémicos: Meropenem e imipenem vs. ertapenem

Para los antibióticos de amplio espectro, se observa durante todo el 2011 un mayor número de DDD en carbapenémicos, seguido por el de piperacilina/tazobactam y finalmente por vancomicina. (Gráfica 4).



Gráfica 4. Consumo global de antibióticos de amplio espectro medido en DDD

### 7.2.2 Costos de antibióticos

Se midió el consumo bimestral en pesos mexicanos de los antibióticos de amplio espectro pre-seleccionados. El periodo basal incluyó desde enero hasta agosto 2011, ya que fueron los meses previos a la implementación del algoritmo. En este primer periodo, el consumo global de antibióticos de amplio espectro medido en pesos mexicanos fue de \$ 15, 842,935.53. El gasto más grande en antibióticos de amplio espectro estuvo dado por piperacilina/tazobactam (\$7, 668,814.66 desde enero del 2011 hasta agosto del mismo año), seguido por meropenem (\$4, 448,005.03 en el mismo periodo) y después por imipenem (\$1, 681,285.96 en el mismo periodo). El consumo medido en pesos mexicanos durante ese primer periodo del año (enero-agosto del 2011), para los tres carbapenémicos combinados fue de \$7, 404,712.17, apenas ligeramente inferior al consumo en pesos para piperacilina/tazobactam. Esto quiere decir que el gasto *más importante* en antibióticos de amplio espectro en nuestro hospital desde enero hasta agosto del 2011 estuvo dado por el consumo de piperacilina/tazobactam y los tres carbapenémicos (el 48% y 46%, respectivamente, del consumo total de antibióticos de amplio espectro en este estudio). El costo diario de un día de tratamiento antibiótico a dosis estándar (adulto de 70 kg con función renal normal), en nuestro hospital para todo este primer periodo del año fue de \$951.06 para meropenem (1 gr c/ 8 hrs.), \$514.96 para imipenem (500 mg c/6 hrs.), \$422.53 para ertapenem (1 gr c/ 24 hrs.), \$1044 para piperacilina tazobactam (4.5 gr IV c/ 6 hrs.), y \$104.18 para vancomicina. Los antibióticos de costo diario más elevado son piperacilina/tazobactam y meropenem, ya que cada antibiótico requiere administrarse 4 y 3 veces al día, respectivamente. Aunque el costo por unidad es más elevado para ertapenem (\$422.53 por ampolla de 1 gr para uso IV), dicho medicamento se administra sólo 1 vez al día, de modo los carbapenémicos que resultan en un gasto más elevado son meropenem e imipenem.



Descripción	Ene-Feb 2011		Mar-Abril 2011		May-Jun 2011	
	Cantidad	Importe	Cantidad	Importe	Cantidad	Importe
Ertapenem 1 gr	539	244,561.51	802	332,985.16	928	375,946.51
Meropenem 1 gr	4,976	1,577,491.84	3,679	1,166,316.81	433	137,265.38
Pip/tazo 4.5 gr	8,159	2,133,808.80	7,111	1,862,862.62	6,333	1,659,208.24
Imipenem 500 mg	2,152	277,038.85	3,934	506,445.56	6,411	825,323.45
Vancomicina 500 mg	8,082	268,162.15	7,098	179,840.18	6,129	153,174.49
<b>Total (\$, MXN)</b>	<b>23908</b>	<b>4,501,063.14</b>	<b>22624</b>	<b>4,048,450.33</b>	<b>20234</b>	<b>3,150,918.06</b>

Tabla 4. Consumo bimensual de antibióticos (pesos mexicanos). Enero 2011 – Junio 2011.

Posterior a la implementación del algoritmo de desescalamiento se continuó midiendo el consumo bimensual de antibióticos en pesos mexicanos. Desde la implementación del algoritmo y hasta febrero del 2012, el consumo total en peso mexicanos había sumado \$10,597,478 pesos mexicanos. Al analizar este periodo de tiempo, que incluye sólo 3 bimestres, observamos que nuevamente, el mayor gasto en pesos sigue siendo a base del consumo de piperacilina/tazobactam (\$ 5,266,458 pesos mexicanos), seguido por meropenem (\$3,695,586 pesos mexicanos), y después por ertapenem (\$1,007,456). El consumo sumado de los tres carbapenémicos, medido en pesos mexicanos (gasto total en carbapenémicos), de este segundo periodo fue de \$4,899,911. Aunque se sigue manteniendo el mismo porcentaje de consumo de piperacilina/tazobactam y carbapenémicos (49% y 46%, respectivamente) después de la implementación del algoritmo, podemos observar que el consumo principal en carbapenémicos ha variado, ya que como puede observarse en la tabla 5 de DDDs para los tres carbapenémicos, el consumo en todos los servicios de ertapenem tiende a ir aumentando conforme pasan los últimos bimestres del año, de modo que los últimos 3 bimestres, en todos los servicios, se consumió más ertapenem que imipenem (excepto en UTI en enero-febrero 2012).

DDD	ENE-FEB	MAR-ABR	MAY-JUN	JUL-AGO	SEPT-OCT	NOV-DIC	ENE-FEB
MERO-UTI	66.88	26.48	6.8	83.06	63	67.06	50.21
IMI-UTI	10.93	28.11	50.53	4.66	0	0	20.33
<b>TOTAL MERO/IMI UTI</b>	<b>77.81</b>	<b>54.59</b>	<b>57.33</b>	<b>87.72</b>	<b>63</b>	<b>67.06</b>	<b>70.54</b>
MERO-URG	67.26	45.37	13.4	58.64	93.31	48.03	35.79
IMI-URG	10.81	26.5	31.65	2	0.07	0	11.77
<b>TOTAL MERO/IMI URG</b>	<b>78.07</b>	<b>71.87</b>	<b>45.05</b>	<b>60.64</b>	<b>93.38</b>	<b>48.03</b>	<b>47.56</b>
MERO-HOSP	19.6	14.66	1.07	15.75	16.5	15.67	10.01
IMI-HOSP	4.8	6.29	11.37	0.97	0.01	0	4.88
<b>TOTAL MERO/IMI HOSP</b>	<b>24.4</b>	<b>20.95</b>	<b>12.44</b>	<b>16.72</b>	<b>16.51</b>	<b>15.67</b>	<b>14.89</b>
ERTA-UTI	4.1	2.21	7.59	6.47	6.125	11.38	4.97
ERTA-URG	13	28.5	22.68	25.92	26.14	30.34	19.52
ERTA-HOSP	5.4	7.01	7.81	6.43	7.8	6.69	8.64
<b>TOTAL ERTA</b>	<b>22.5</b>	<b>37.72</b>	<b>38.08</b>	<b>38.82</b>	<b>40.06</b>	<b>48.41</b>	<b>33.13</b>

Tabla 5. Consumo de carbapenémicos por servicio. Mero=Meropenem, Imi= Imipenem, Erta= Ertapenem.

En este segundo periodo evaluado, el costo por consumo diario de meropenem, piperacilina/tazobactam y vancomicina se mantuvo sin cambios. El costo por día se redujo para imipenem (\$326.84/día, aunque esto tuvo relevancia solamente a partir de enero y febrero del 2012, ya que en los meses previos no hubo dicho medicamento), y para ertapenem se redujo a \$399.16/día desde julio-agosto y hasta enero-febrero del 2012.

Descripción	Jul-Ago 2011		Sept-Oct 2011		Nov-Dic 2011		Ene-Feb 2012	
	Cantidad	Importe	Cantidad	Importe	Cantidad	Importe	Cantidad	Importe
Ertapenem 1 gr	804	321,928	840	335,078	855	340,793	832	331,585
Meropenem 1 gr	4,943	1,566,931	4598	1,457,566	4,362	1,382,754	2,698	855,266
Pip/tazo 4.5 gr	7,683	2,012,935	6101	1,598,459	6,608	1,731,295	7,392	1,936,704
Imipenem 500 mg	563	72,478.10	4	520.00	0	0	2,403	196,349
Vancomicina 500 mg	6,754	168,231	5734	142,744	5,870	146,111	5,715	142,253
<b>Total (\$, MXN)</b>	<b>20,747</b>	<b>\$4,142,504</b>	<b>17,277</b>	<b>\$3,534,367</b>	<b>17,695</b>	<b>\$3,600,954</b>	<b>19040</b>	<b>\$3,462,157</b>

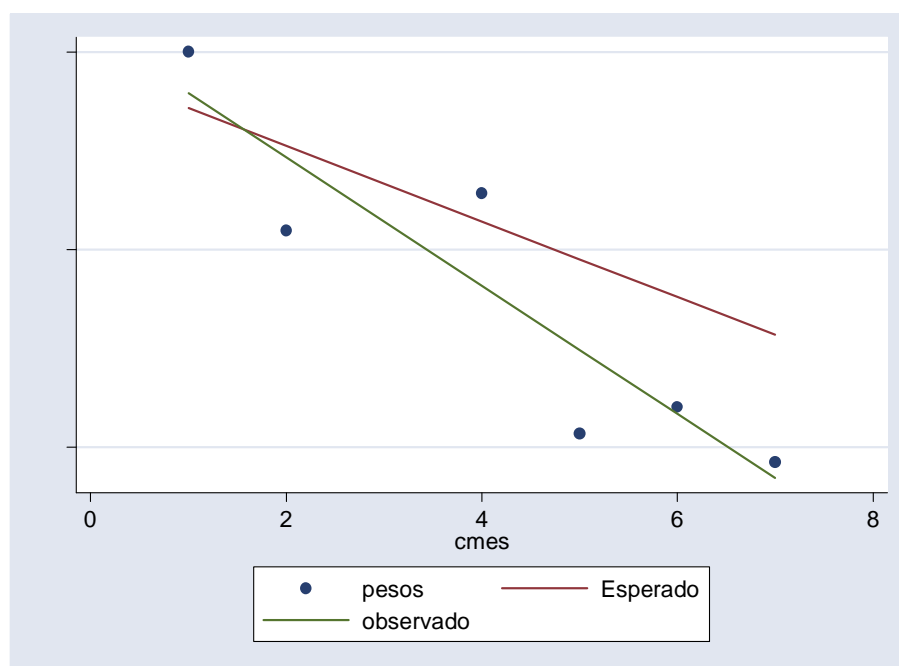
Tabla 6. Consumo bimensual de antibióticos (pesos mexicanos). Julio 2011 - Febrero 2012.

Durante el periodo comprendido de septiembre del 2011 y hasta diciembre del 2011, no hubo imipenem en el hospital, motivo por el cual las cifras referentes a los costos se ubican en cero. Asimismo, durante el periodo comprendido de mayo a junio del 2011 no hubo meropenem. Debido a que el espectro antibiótico entre meropenem e imipenem es muy similar, así como su uso clínico en diferentes síndromes infecciosos, se sumaron los costos entre ambos carbapenémicos por bimestre, y se plasmaron en la siguiente tabla para ilustrar su consumo en conjunto, ya que durante los periodos de escasez de un medicamento, la falta de un medicamento se compensó con el uso del otro carbapenémico.

	ENE-FEB 2011	MAR-ABRIL	MAY-JUN	JUL-AGO	SEPT-OCT	NOV-DIC	ENE-FEB 2012
IMI/MERO	\$ 1,854,530	\$ 1,672,762	\$ 962,588	\$ 1,639,409	\$ 1,458,086	\$ 1,382,754	\$ 1,051,615
ERTA	\$ 244,561	\$ 332,985	\$ 375,946	\$ 321,928	\$ 335,078	\$ 340,793	\$ 331,585

Tabla 7. Costos de carbapenémicos. Se muestra el costo combinado de meropenem e imipenem, así como ertapenem por separado.

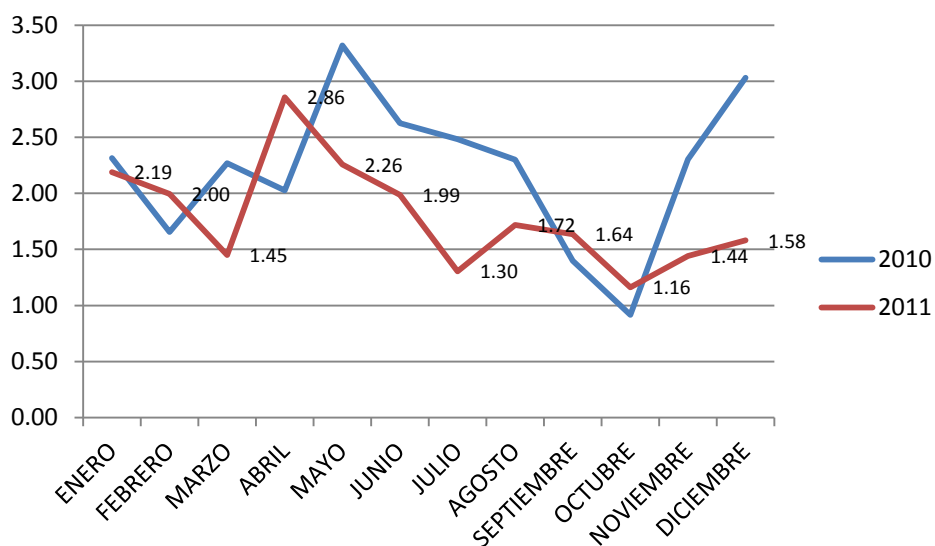
Para evaluar la tendencia en los costos asociados al consumo de carbapenémicos, se utilizó la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y se comparó el consumo observado posterior a la intervención, medido en pesos mexicanos. La mediana de consumo esperado fue de \$ 4,142,504 pesos, y el consumo observado fue de \$3,534,367. De acuerdo a este análisis, se ahorraron \$ 608,137 pesos. (Test de Wilcoxon,  $p= 0.05$ ,  $z= -1.964$ ).



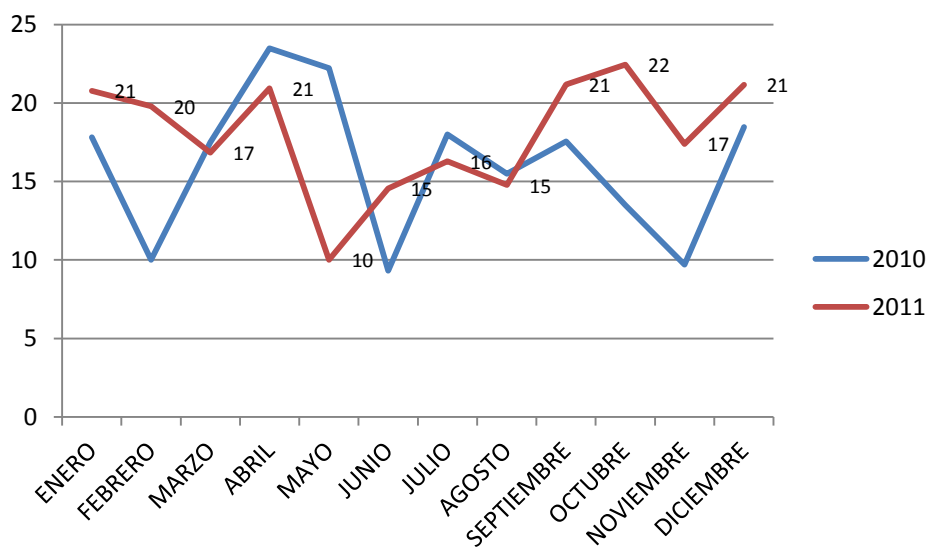
Gráfica 5 Costos en consumo de carbapenémicos (Prueba de Wilcoxon)

### 7.3 Tasas de mortalidad

En las siguientes gráficas es posible observar las tendencias en mortalidad global observadas durante todo el año 2011, que no difieren con respecto a la mortalidad observada en el 2010; independientemente de la implementación del algoritmo.



Gráfica 6. Tasa de mortalidad global (Camas censables)



Gráfica 7. Tasa de mortalidad global (Camas no censables)

#### 7.4 Aislamientos

A continuación se presentan los aislamientos de los principales microorganismos causantes de infecciones nosocomiales, de acuerdo a su patrón de resistencia en nuestro Instituto, para el periodo de Enero 2011 y hasta Junio 2011. Destaca que en nuestro hospital los aislamientos correspondientes a *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* se caracterizaron por presentar resistencia a carbapenémicos en más del 50% de los casos durante casi todo el año 2011 (el único periodo donde no fue así fue enero-febrero del 2011, para *Pseudomonas aeruginosa*, con un porcentaje de resistencia del 38%), y para ambos microorganismos, se pudo documentar un patrón de multidrogorresistencia al menos en el 40% de los aislamientos durante *todo* el año, lo cual implicó resistencia al menos a 3 grupos diferentes de antibióticos. En el caso de los aislamientos de cocos Gram positivos, las cepas de *Enterococcus faecium* aisladas fueron resistentes a vancomicina más de la mitad de las veces, y esto también fue una constante durante todo el año. La distribución de *Staphylococcus aureus* resistentes a oxacilina fue más variable y osciló entre el 19 y 55% de los aislamientos.

AISLAMIENTOS	PATRÓN DE RESISTENCIA	2011						2012
		ENE-FEB	MAR-ABR	MAY-JUN	JUL-AGO	SEPT-OCT	NOV-DIC	ENE-FEB
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	MDR (%)	40 (41)	47 (48)	34 (58)	31 (46)	51 (67)	57 (70)	41 (62)
	XDR (%)	33 (34)	37 (38)	26 (44)	27 (40)	43 (57)	42 (52)	36 (55)
	<b>R-CARBA (%)</b>	<b>37 (38)</b>	<b>56 (58)</b>	<b>41 (69)</b>	<b>36 (53)</b>	<b>47 (62)</b>	<b>52 (64)</b>	<b>42 (64)</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	MDR (%)	1(50)	19 (90)	23 (79)	15 (79)	12 (71)	8 (89)	10 (71)
	XDR (%)	1 (50)	18 (86)	21 (72)	15 (79)	4 (23)	8 (89)	10 (71)
	<b>R-CARBA (%)</b>	<b>1 (50)</b>	<b>18 (86)</b>	<b>19 (65)</b>	<b>15 (79)</b>	<b>11 (65)</b>	<b>7 (78)</b>	<b>7 (50)</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	R-OXA (%)	30 (36)	67 (55)	42 (48)	15 (21)	14 (19)	14 (47)	21 (47)
<i>Enterococcus faecium</i>	R-VANCO (%)	33 (69)	52 (74)	21 (58)	34 (63)	35 (74)	29 (55)	20 (49)
<i>Enterococcus faecalis</i>	R-VANCO (%)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Abreviaturas: MDR = Multidrogorresistente, XDR= Extensamente resistente, R-CARBA= Resistente a carbapenémicos, R-OXA= Oxacilina-resistente, R-VANCO= Resistente a vancomicina.

## 8. DISCUSIÓN

En este estudio se desarrolló un algoritmo de desescalamiento antibiótico diseñado para el manejo de los pacientes infectados de nuestro instituto. Dicho algoritmo fue concebido con la intención de disminuir el consumo excesivo y no justificado de antibióticos en nuestro instituto. En el pasado, el uso inadecuado de antibióticos se ha dividido entre la prescripción excesiva (no justificada), y la selección inadecuada de tratamiento (tipo, dosis, curso y vía de administración)<sup>21</sup>. El algoritmo principalmente se enfocó a disminuir la prescripción excesiva de antibióticos, (mediante la suspensión de aquellos no justificados por el aislamiento o el diagnóstico final del paciente infectado, o mediante el uso de marcadores inflamatorios, entre otros). Las principales barreras que se han descrito en la literatura para la difusión y el uso del algoritmo entre los médicos tratantes incluyen la falta de conocimientos teóricos y prácticos, la inexperiencia y el temor al desarrollo de infecciones graves (lo que genera una reacción de tratar de usar el antibiótico “más potente” disponible, o el “mejor” tratamiento posible), independientemente del costo o el espectro del medicamento utilizado<sup>22</sup>. En muchos casos, el temor a infecciones por microorganismos resistentes genera una espiral en la cual el médico utiliza medicamentos con un espectro cada vez más amplio, generando más presión de selección por antibióticos y de forma resultante, mayor resistencia. Como pudimos observar al describir los patrones de resistencia de microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en el instituto, esta preocupación está bien fundada, particularmente en el caso de nuestro hospital. En el primer semestre del 2011, se presentó el primer brote por *Acinetobacter baumannii* multidrogorresistente, y también pudimos observar en ese año cómo en promedio un 48% de los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* correspondieron a cepas MDR; más de la mitad de las *Pseudomonas* fueron resistentes a carbapenémicos. En el caso de los cocos Gram positivos, la prevalencia de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina fue muy superior al 50% durante todo el 2011. De este modo, el balance entre un esquema empírico adecuado y la restricción en el uso de medicamentos de amplio espectro se vuelve complejo. Actualmente, se encuentran en desarrollo las guías clínicas de uso de antibióticos empíricos diseñadas para nuestro hospital, ajustadas a los patrones de susceptibilidad ya observados.

La implementación del algoritmo requirió la colaboración integrada de diversos especialistas en el área, incluyendo farmacólogos, epidemiólogos, infectólogos, personal de enfermería y administrativo de varios departamentos. Una de las ventajas del algoritmo implementado en este

instituto fue el haber sido diseñado y adecuado específicamente para el modo de trabajo diario de nuestro hospital. Dado que el servicio de mayor carga asistencial lo constituye Medicina Interna, integrado por sus residentes en formación, se hizo particular énfasis en las herramientas y dificultades que los residentes pueden encontrar para el manejo de sus pacientes infectados. La mayor proporción de esquemas empíricos de amplio espectro iniciados en el Instituto se prescribieron en las áreas de Urgencias y Hospitalización, y también ahí se suspendieron. De acuerdo a la forma en la que están organizados los servicios de Urgencias y Hospitalización, los residentes de Medicina Interna de mayor grado deciden qué esquema empírico iniciar a los pacientes infectados que ingresan durante las guardias, y posteriormente lo consultan con los servicios de Infectología (el periodo de tiempo puede variar desde 0 hasta 24 horas, dependiendo de la hora de ingreso del paciente). También son los mismos residentes quienes suspenden los antibióticos una vez el paciente completa su tratamiento. Como se reportó, los eventos infecciosos más frecuentes correspondieron a sepsis abdominal, infecciones de vías urinarias y neumonía. Particularmente para sepsis abdominal y neumonía encontramos esquemas de manejo antibiótico largos, no acordes a los recomendados en las guías internacionales de manejo de pacientes infectados. Por otro lado, observamos mayor concordancia en procesos tales como bacteriemias e infecciones de tejidos blandos. Los pacientes más graves (con choque séptico o sepsis grave), y aquellos con un grado de inmunocompromiso mayor (con neutropenia grave y fiebre), también fueron sujetos a esquemas antibióticos más prolongados. Cabe mencionar que al tratarse de un centro de referencia, los pacientes que ingresan a nuestro Instituto a través de los servicios de Urgencias tienen múltiples comorbilidades, algún tipo de inmunocompromiso, y generalmente ya han recibido manejo previo en alguna otra institución. Esto complica la decisión de manejo empírico inicial, y si sumamos los patrones de resistencia previamente descritos, generalmente los antibióticos al ingreso de nuestros pacientes son de amplio espectro. Aunque inicialmente no evaluamos el esquema empírico seleccionado por el médico tratante, consideramos que esto constituye otro punto importante a valorar en futuros estudios. El algoritmo de desescalamiento recomendaba a los médicos que una vez tomados los cultivos y seleccionado el esquema empírico, se continuara dicho esquema y se revalorara 72 horas después, utilizando los aislamientos microbiológicos y la evolución del paciente, para tomar decisiones respecto al uso de antibióticos. Ésta constituye una de las estrategias suplementarias que ya se han descrito en los programas de desescalamiento, e incluye pasar de un esquema empírico con antibióticos de amplio espectro, a una terapia dirigida al microorganismo específico aislado. Nosotros observamos que en los

pacientes en los cuales sí hubo aislamiento microbiológico, el desescalamiento de antibióticos se realizó hasta en el 85% de los casos. En el cuestionario de adherencia no se evaluó específicamente el desescalamiento en los pacientes sin aislamiento, aunque se ha descrito ya en la literatura que el desescalamiento o la modificación de una terapia empírica se da con menor frecuencia en este grupo de pacientes<sup>23</sup>. En nuestro estudio, la tasa de recuperación de aislamientos microbiológicos para los pacientes con cultivo fue de alrededor del 70%. En el estudio realizado por Heenen, et. al.<sup>23</sup>, en una terapia intensiva médico-quirúrgica en Bruselas, se siguieron 216 episodios infecciosos y se evaluaron cuatro tipos de conducta terapéutica en pacientes con y sin aislamiento microbiológico, posterior al inicio de un esquema empírico: Escalamiento, desescalamiento, ningún cambio o cambios mixtos. En este estudio se obtuvieron cultivos positivos para diagnóstico bacteriológico definitivo en el 75% de los episodios; de éstos episodios, el desescalamiento en la terapia intensiva se realizó en el 81% de los casos. Por otro lado, los autores también reportaron un desescalamiento menor (del 40%), en los episodios de pacientes sin aislamientos microbiológicos. Tomando en cuenta lo acertado del manejo empírico inicial, el tipo de esquema antibiótico empleado (mono o biterapia), la presencia de aislamiento microbiológico, y la evolución del paciente, la terapia de desescalamiento fue posible de realizarse tan sólo en el 43% de forma global en dicho estudio. De este modo, cobra mayor relevancia obtener la mayor cantidad de cultivos de forma oportuna, y la toma de cultivos relevantes para el proceso infeccioso (lavado broncoalveolar en el caso de neumonía, o aspirado de colecciones, en sepsis abdominal), con el fin de maximizar los resultados y poder facilitar la posibilidad de desescalar a los pacientes cuyo esquema empírico inicial fue con un espectro antimicrobiano amplio. En nuestro instituto, cuando se evaluó la adherencia antes y después de la implementación del algoritmo, se encontró una adherencia basal y subsecuente para la toma de cultivos de casi el 90%, aunque no se evaluó la relevancia del cultivo (muestras respiratorias para pacientes con neumonía, o cultivo de abscesos en sepsis abdominal). Otro parámetro que tuvo una tendencia a mejorar con el tiempo, fue el uso de esquemas antibióticos por un tiempo de duración más apegado a las guías. De manera inicial, los pacientes que recibieron antibióticos durante un periodo más largo de tiempo (independientemente de las recomendaciones dadas por las guías), fueron los pacientes con neumonía intrahospitalaria, sepsis abdominal, y neutropenia grave. Entre los aspectos en los cuales observamos menor adherencia se encontró el control de foco, que solamente durante un periodo alcanzó el 70% de adherencia, y la toma de procalcitonina. En el primer caso, creemos que la participación de múltiples servicios y la



dependencia entre ellos para la realización de procedimientos específicos de control de foco, pudieran ser la causa que retrasara la toma de decisiones de forma oportuna entre los médicos a cargo de los pacientes infectados. En el caso de la procalcitonina, para el momento de su implementación, todavía encontramos diferencias de opiniones entre los médicos respecto a su utilidad en el manejo del paciente infectado. Sin embargo, está descrito en la literatura cómo el uso de algoritmos de tratamiento que incluyen mediciones seriadas de procalcitonina han permitido disminuir la duración en días de tratamiento antibiótico, y el número de pacientes que reciben antibióticos, particularmente en las poblaciones de pacientes con infecciones de vías respiratorias bajas<sup>24</sup>. Sin embargo, una preocupación habitual de los médicos tratantes respecto al uso de la procalcitonina, es su repercusión en la mortalidad cuando su uso se dirige a terminar de forma más temprana un esquema antibiótico.

Se ha descrito en la literatura cómo el uso de esquemas antimicrobianos amplios no necesariamente se correlaciona con un mejor resultado o cobertura antimicrobiana, o con mejores desenlaces, y cómo la falta de adherencia a las guías generalmente se asocia al uso de esquemas antimicrobianos de espectro amplio<sup>21</sup>. Consideramos que para observaciones futuras, será útil incluir en la evaluación de adherencia lo acertado de la selección del esquema empírico inicial (acorde o no a guías locales que ahora están en desarrollo), cómo se modifica dicho esquema dentro de la evolución del paciente, y también incluir dentro de la evaluación final, el desescalamiento en pacientes sin aislamiento microbiológico.

Aunque sabemos que la evaluación retrospectiva de estos parámetros (decisión de escalar o desescalar, suspensión de esquemas y días de duración de tratamiento), es compleja, se trató de hacer esta evaluación con estricto apego a lo registrado en el expediente clínico, y tomando en cuenta las justificaciones mencionadas en las notas de evolución del médico tratante, apoyada por los estudios diagnósticos, clínicos y paraclínicos disponibles en el expediente, que fueron utilizados para la toma de decisiones de antibióticos; al mismo tiempo se consideró para la evaluación, los consensos acordados en guías internacionales de manejo de pacientes infectados, incluyendo los días de duración de tratamiento, la ruta de administración de antibióticos, y los patrones de susceptibilidad proporcionados por el laboratorio de Microbiología.

Posterior a la implementación del algoritmo de desescalamiento, se hizo la medición de las DDD y los costos en el consumo de antibióticos. Decidimos utilizar la DDD en base a que es el parámetro recomendado por la OMS para establecer las mediciones entre hospitales. En nuestro caso, se

utilizó como denominador el número de días de estancia hospitalaria para ajustar el parámetro de acuerdo a la carga de pacientes hospitalizados. Otro elemento que se tomó en cuenta y fue necesario ajustar, fue el consumo de antibióticos cuando hubo falta de abastecimiento de algún medicamento. En este estudio, durante un primer periodo no hubo meropenem (periodo de mayo-junio del 2011), y posteriormente no se contó en la Farmacia del hospital con imipenem (julio y hasta diciembre 2011). El uso clínico de estos dos medicamentos es muy similar, y cuando se terminó el meropenem, los médicos utilizaron imipenem para los casos con indicación clínica de carbapenémico con cobertura para *Pseudomonas*. Para nuestros análisis, decidimos sumar los consumos de ambos antibióticos como uno sólo.

En el primer semestre del 2011, observamos cómo el principal consumo de antibióticos de amplio espectro fue generado por el servicio de Urgencias, particularmente por el uso de piperacilina/tazobactam como antibiótico individual, y por los carbapenémicos como grupo. Esta distribución se mantuvo durante toda la primera parte del año 2011. El mayor consumo de los carbapenémicos imipenem y meropenem se dio en las áreas críticas (Terapia Intensiva con DDD anual promedio de 68) y Urgencias (DDD anual promedio de 63), y en último lugar en las áreas de Hospitalización (DDD anual promedio de 17). Creemos que esto pudiera estar en relación a que los esquemas de antibióticos se inician en dichas áreas críticas, y una vez que el paciente está más estable, se ajustan en el área de Hospitalización bajo un espectro antimicrobiano más estrecho. De los tres carbapenémicos, meropenem fue el más utilizado. El hecho de que sea en Urgencias donde se consumen más antibióticos de amplio espectro, refuerza la necesidad de insistir en estos servicios (que son las que abordan inicialmente a los pacientes), en la optimización de recursos (uso de cultivos de forma oportuna y revisión de resultados en las primeras 72 horas), establecer guías clínicas y consensos para los esquemas empíricos iniciales, y en tomar en cuenta los patrones locales de resistencia y el tipo de pacientes que se abordan en este hospital.

En la segunda parte del trabajo, observamos cómo después de la implementación del algoritmo, Urgencias continuó siendo el servicio donde se consumieron más los antibióticos como ertapenem, piperacilina/tazobactam y vancomicina, pero el consumo de meropenem fue más frecuente en los últimos meses en el área de Terapia Intensiva y se redujo en el área de Urgencias. No hubo imipenem en la mayor parte de este periodo, y se incrementó el consumo de ertapenem. Esto se vio reflejado en los costos, ya que en la segunda parte del trabajo, en los bimestres evaluados posterior a la implementación del algoritmo, se mantuvo el porcentaje de consumo de

piperacilina/tazobactam y carbapenémicos (49 y 46%), pero la proporción de carbapenémicos utilizados varió, con una disminución en el consumo de meropenem (el carbapenémico más caro), y con un incremento en el empleo de otros carbapenémicos como ertapenem. Al realizar la prueba de Wilcoxon para evaluar las tendencias en los costos por consumo de carbapenémicos, se observó posterior a la intervención una tendencia hacia la disminución en los costos de estos antibióticos, con un ahorro en el consumo de antibióticos de \$ 608, 137 pesos mexicanos.

Cuando se sumaron los DDD correspondientes a los tres carbapenémicos (meropenem, imipenem y ertapenem), utilizados en todas las áreas del Instituto (Urgencias, Terapia Intensiva y Hospitalización), se observó que el DDD inicial del mes de enero del 2011 fue de 203, y el correspondiente al mismo periodo en enero del 2012 fue de 166. El periodo con el consumo más alto fue septiembre-octubre con 213, y posteriormente el DDD de los periodos siguientes disminuyó. De este modo, posterior a la implementación del algoritmo de desescalamiento, observamos una tendencia hacia la disminución en el consumo de carbapenémicos, aunque consideramos que el periodo de tiempo observado posterior a la intervención aún es muy corto, y no es posible concluir aún definitivamente este desenlace. En promedio, el consumo de piperacilina/tazobactam fue de 162 DDD, y en este caso, el consumo fue mucho mayor en el servicio de Urgencias durante todo el año. El consumo de vancomicina promedio fue de 118 DDD, nuevamente dado principalmente por el consumo en el servicio de Urgencias.

Se han discutido las limitaciones al usar el DDD como unidad de medida de consumo de antibióticos, ya que se considera que tiene mayor utilidad con fines epidemiológicos y comparativos, y que en algunas ocasiones no refleja el uso diario real de antibiótico por paciente<sup>15,25</sup>. Por ejemplo, en los pacientes con insuficiencia renal, obesidad o en estado crítico, el cálculo de las DDDs puede sobre estimar o subestimar el consumo de antibióticos al no tomar en cuenta las variaciones dadas por este grupo de pacientes, quienes frecuentemente también se encuentran en las áreas críticas. Sin embargo, hasta ahora, la medición de las DDDs constituye el parámetro recomendado por la OMS para la vigilancia y comparación entre centros hospitalarios del consumo de antibióticos.

## 9. CONCLUSIONES

En este trabajo se implementó un algoritmo de desescalamiento antibiótico a partir del mes de septiembre del 2011, dirigido a reducir y evaluar el consumo excesivo y no justificado de antibióticos en pacientes hospitalizados. En la actualidad, cada vez se acumula más evidencia que refuerza y apoya la necesidad urgente de vigilar el consumo de antibióticos, los cuales se pueden considerar un recurso no renovable en el manejo del paciente infectado hospitalizado. Se recomienda que el uso de las diferentes estrategias de desescalamiento sea ajustado a cada centro hospitalario de acuerdo a recursos y necesidades propias del hospital. Este estudio permitió explorar de forma inicial el consumo de antibióticos de amplio espectro en nuestro instituto, así como algunos de los problemas asociados al manejo de los pacientes infectados hospitalizados. Se describieron los altos porcentajes de multidrogorresistencia prevalentes en los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales en nuestro instituto, los cuales complican la selección de un esquema empírico adecuado inicial, y refuerzan la urgencia de ajustar de forma temprana los antibióticos de acuerdo al aislamiento microbiológico y su susceptibilidad. Posterior a la implementación de un algoritmo de desescalamiento y su difusión, observamos un incremento en las prácticas de toma de cultivos y ajuste de esquemas antibióticos de acuerdo a aislamiento microbiológico y evolución clínica en los pacientes infectados (terapia de desescalamiento dirigido). Por otro lado, observamos una menor adherencia en el control oportuno de foco infeccioso y la toma de marcadores inflamatorios como la procalcitonina. Sin embargo, fue posible observar de forma temprana una tendencia hacia la disminución en el DDD para antibióticos de amplio espectro, y una reducción en el costo de antibióticos de amplio espectro medido en pesos mexicanos, esto último particularmente asociado a variaciones en el consumo y en el tipo de carbapenémicos empleados. Consideramos que aún será necesario seguir y evaluar en un plazo de tiempo mayor estas tendencias, e ir incorporando y/o modificando nuevas estrategias de desescalamiento conforme a los resultados.

## REFERENCIAS

1. Penicillin finder assays its future. *New York Times*. 26 June 1945:21.
2. Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nature Reviews* 2010 (8) 4: 260-71.
3. Harbarth S, Harris A, Carmeli Y, Samore M. Parallel analysis of individual and aggregated data on antibiotic exposure and resistance in gram-negative bacilli. *CID* 2001; 33:1462-8.
4. Vernaz N, Sax H, Pittet D, et al. Temporal effects of antibiotic use and hand rub consumption on the incidence of MRSA and *Clostridium difficile*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2008, *Advance Access*.
5. Dellit T, Owens R, McGowan J, et al. Infectious Diseases society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of American Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *CID* 2007; 44:159-77.
6. Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of Antibiotics on Nosocomial Epidemiology of Vancomycin-Resistant Enterococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002 (46) 6: 1619-28.
7. Magiorakos A, Srinivasan A, Carey R, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pan drug-resistant bacteria: An international expert proposal for interim standard definition for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2011, *Advance Access*.
8. World Health Organization. The rational use of drugs. Report of the conference of experts, Nairobi, 25-29 November 1985. Geneva: World Health Organization, 1987.
9. Policy Statement on Antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2012 (33) 4: 322-27.
10. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrobial Chemotherapy* (2006) 58 (1): 159-167.
11. Owens RC, Shorr AF, Descheambeault A. Antimicrobial stewardship: Shepherding precious resources. *Am J Health-sys Pharm*. 2009; 66 (Suppl 4): S15-22.
12. Drew R. Antimicrobial stewardship programs: How to start and steer a successful program. *J Manag Care Pharm*. 2009; 15 (2) (Suppl): S18-S23.
13. Lesprit, P, Landelle C, Girou E, et al. Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counseling. *J Antimicrob Chemotherapy* 2010; 65: 789-795.

14. Curtis CE. Indicator for the monitoring of antibiotic use. *Journal of Infection Prevention* 2010; 11:124.
15. Polk RE, Fox C, Mahoney A. Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US hospitals: Comparison of defined daily dose and days of therapy. *CID* 2007; 44:664-670.
16. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Échaniz G. Uso de antibióticos en México: Revisión de problemas y políticas. *Salud Pública Mex* 2008; 50 Supl 4:S480-S487.
17. Dreser A, Zaidi Jacobson M, et al. Regulación y promoción para el uso adecuado de antibióticos en México: Propuesta de lineamientos para la acción. Febrero 2010.
18. Benavides-Plascencia L, Aldama-Ojeda A, 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 Pública Mex* 2005; 47:219-226.
19. Censo de pacientes, Enero 2012. Departamento de Infectología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
20. Manríquez, M. Tesis de posgrado: Factores de riesgo asociados a un brote nosocomial por *Acinetobacter baumannii* multidrogo resistente. 2011.
21. van del Velden LBJ, Tromp M, Bleeker-Rovers, et al. Non-Adherence to antimicrobial treatment guidelines results in more broad-spectrum but not more appropriate therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011.
22. Mandell: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7<sup>th</sup> ed. 2009 Churchill Livingstone.
23. Heenen S, Jacobs F, Vincent JL. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: Why do we not de-escalate more often? *Crit Care Med* 2012, 40:1404-09.
24. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: An individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012 *Open Access article*.
25. Filius PMG, Liem TBY, van der Linden PD, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemotherapy* (2005) 55, 805-808.