

**Monografía de Asistentado (Correspondiente al Gdo II de
Infectología)**

**Cátedra de Enfermedades Infecciosas. Universidad de la
República. Facultad de Medicina-Montevideo. Profesor Director
Dr. Eduardo Savio Larriera**



***Impacto en la ecología bacteriana de una Unidad
de Cuidado Intensivo al restringir antimicrobianos
de amplio espectro.***

Dr. JULIO CESAR MEDINA PRESENTADO

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Julio Cesar Medina".
Nº 5071

Correspondencia: Dr. Julio Medina

Avda. A. Navarro 3051. 4º Piso. Instituto de Higiene. CP 11600. Montevideo,
Uruguay. E-mail: jcmedina@hc.edu.uy, jcmedina1@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: determinar si la restricción en el uso de ceftriaxona y ciprofloxacina resultaría en una reducción significativa de colonización y/o infección por bacilos Gram negativos resistentes (BGN-r)

Materiales y Método: estudio prospectivo comparativo antes y después (before-after comparative study) realizado en una Unidad de terapia Intensiva, en dos períodos (2004 – 2006). En la fase 1 no hubo restricción antibiótica. En la fase 2 se restringió el uso de ceftriaxona y ciprofloxacina.

Resultados: se evaluó un total de 200 pacientes en forma prospectiva. En la fase 2 se redujo el uso de ceftriaxona en un 93,6% ($p = 0,0001$) y el de ciprofloxacina en un 65% ($p = 0,041$), lo que se acompañó de un aumento en el uso de ampicilina-sulbactam del 113,8 %, ($p = 0,002$).

En la fase 1 se aisló un total de 48 BGN , 36 resistentes (75%) y 12 no resistentes, en comparación con 64 aislados en la fase 2, 27 resistentes (42%) y 37 no resistentes ($p = 0,0006$). *Acinetobacter* sp se aisló en 13 oportunidades en la primera fase y en 3 oportunidades en la segunda fase ($p = 0,0018$). La sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a la ciprofloxacina aumentó de un 40% en la fase 1 a un 100% en la fase 2 ($p = 0,0108$)

Conclusiones: la restricción en el uso de ceftriaxona y ciprofloxacina reduce la colonización por *Acinetobacter* sp y mejora el perfil de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa*.

INTRODUCCION

El control de las infecciones nosocomiales es uno de los aspectos fundamentales en lo que respecta a la atención de pacientes hospitalizados. Un ítem primordial es el aumento de la resistencia a los antimicrobianos, lo que ha creado una situación alarmante en el tratamiento de estos pacientes.

Se ha señalado a las infecciones por BGN-r en el ámbito nosocomial como particularmente problemáticas en la práctica clínica y constituyen de hecho un problema de salud pública.^{1, 2}

Se ha descrito este problema en lo que concierne a *Acinetobacter baumannii*³ *Pseudomonas aeruginosa*,⁴ *Klebsiella pneumoniae*,⁵ y *Enterobacter cloacae*^{6,7} Incluso epidemias y endemias debidas a BGN-r son cada vez más comunes en países de América latina.^{8, 9, 10} Las cepas resistentes se aíslan generalmente luego de un tratamiento en base a cefalosporinas de amplio espectro dado que las mismas generan presión de selección.^{11,12,13} Este es un problema particularmente importante en áreas cerradas como las Unidades de Cuidado Intensivo(UCI).

Vignoli R y col.¹⁴ documentaron que la administración de oxyiminocefalosporinas se asocia con la selección de cepas resistentes de Enterobactereaceae en la flora intestinal. Recientemente con el uso de un modelo de regresión logística hemos identificado al uso previo de ceftriaxona y ciprofloxacina como un predictor independiente significativo en el desarrollo de neumonía asociada a la ventilación por *Acinetobacter* spp.¹⁵

La importancia de los pacientes infectados y colonizados por BGN-r se objetiva en la recomendación de aislar a los mismos como una medida efectiva para disminuir la transmisión cruzada.^{16, 17} Sin embargo esta medida no es suficiente para reducir la incidencia de BGN-r. Otras estrategias como las políticas de rotación^{18, 19, 20} y de restricción de antimicrobianos²¹, se han desarrollado con este propósito. Las mismas no han sido evaluadas en forma plena en nuestra región.

El aumento en el aislamiento de BGN-r en nuestra UCI, particularmente de *Acinetobacter* spp¹⁵ y *Pseudomonas aeruginosa*, nos llevó a realizar un estudio prospectivo para determinar si la restricción en el uso de ceftriaxona y ciprofloxacina resultaría en una reducción significativa en la incidencia de las colonizaciones o infecciones por BGN-r. El objetivo secundario fue establecer si el cambio en la estrategia antibiótica mejoraría el perfil de sensibilidad de los microorganismos.

MATERIALES Y METODOS

PACIENTES

El estudio fue realizado en un hospital público con programa de residencia, el Hospital Policial dependencia de la dirección Nacional de Sanidad Policial, Ministerio del Interior. El mismo cuenta con 241 camas. La UCI(Unidad de Cuidado Intensivo) es polivalente, cuenta con 8 camas, unidades con aire acondicionado cerradas sin presión negativa. Son admitidos a la misma unos 155 pacientes por año. El estudio se realizó en dos periodos. Se incluyeron todos los pacientes ingresados a la UCI desde el 1º de mayo del 2004 al 28 de febrero del 2005 para la primera fase y la segunda fase incluyó a aquellos ingresados entre el 1º de mayo del 2005 al 28 de febrero del 2006.

El protocolo fue aprobado por el comité de ética del hospital. De acuerdo a las normas del comité no se requirió consentimiento.

DISEÑO

Realizamos un estudio comparativo prospectivo antes y después(before-after comparative study)

Se incluyeron todos los pacientes admitidos a la UCI por 48 horas o más en cada fase del estudio.

En la fase 1 no hubo restricción antibiótica y los clínicos prescribieron los tratamientos antimicrobianos según su criterio incluyendo ceftriaxona y ciprofloxacina cuando sospechaban infecciones comunitarias o nosocomiales.

En la fase 2 la intervención realizada consistió en la restricción de ambos antibióticos.

Cuando un paciente presentaba sospecha de infección comunitaria o nosocomial el clínico indicaba ampicilina-sulbactam en lugar de ceftriaxona y aminoglucósidos como monoterapia o asociados a otro antibiótico en lugar de ciprofloxacina.

El médico tratante estaba a cargo de la prescripción y duración del tratamiento antibiótico.

Sin embargo, la aprobación por parte de (JM) se requirió antes del uso empírico o definitivo de ceftriaxona o ciprofloxacina durante la segunda fase, con la excepción del uso de ceftriaxona en la meningitis bacteriana aguda.

En la UCI no se dispone para su uso de cefepime, penicilinas antipseudomonas ni piperacilina-tazobactam.

RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se realizó un seguimiento diario de los pacientes incluidos en el protocolo hasta su alta de la UCI. Se registraron las siguientes variables: sexo, edad, la severidad de la enfermedad de base por el score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) a las 24 horas de la admisión a la unidad²², condición médica previa por los criterios propuestos por Mc Cabe and Jackson²³, co-morbilidades previas, diagnóstico al ingreso, estadía, out come, procedimientos invasivos, focos de infección y colonización, tipo de patógeno y su perfil de resistencia antibiótica.

El número de horas de enfermería se registró en cada fase y se expresó como número de horas de enfermería por 1000 pacientes-días.

El uso de los siguientes antibióticos se registró en cada paciente: ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacina, imipenem, meropenem, gentamicina, amikacina y ampicilina-sulbactam.

El uso de antibióticos se registró como el total de gramos de la droga utilizada y luego se calculó la dosis diaria definida (DDDs) por 1000 paciente-días, de acuerdo a la recomendación de la Organización Mundial de la Salud. Sólo se analizó el uso de las drogas administradas por vía parenteral.^{24,25}

MICROBIOLOGIA

Los cultivos se obtuvieron de acuerdo a la indicación clínica. Los aislamientos se registraron por sitio corporal por paciente. Todos los aislamientos se identificaron con métodos microbiológicos standard y los test de sensibilidad se realizaron de acuerdo a las guías del National Committee for Clinical Laboratory Standards²⁶

Se evaluó la sensibilidad de los BGN a la ceftriaxona, ceftazidima, ciprofloxacina, imipenem, meropenem, gentamicina, amikacina y ampicilina-sulbactam.

Se seleccionaron para su análisis detallado ciertas especies multirresistentes, detectadas en cada fase, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, y *Proteus mirabilis* resistentes a cefalosporinas de tercera generación.

El aislamiento del mismo microorganismo en más de una oportunidad en el mismo paciente con igual perfil de sensibilidad en el mismo mes se consideró como un único aislamiento, independientemente del sitio de cultivo.

DEFINICIONES

Se utilizaron los criterios de los Centros de Control y Prevención de Atlanta (CDC, Atlanta, GA) para definir colonización o infección en el caso de cada aislamiento.²⁷

La infección adquirida en la UCI se definió como aquella desarrollada luego de las 48 horas de ingreso del paciente a la unidad y no presente al momento de admisión del mismo.

El diagnóstico de Neumonía asociada a la ventilación se realizó en base a la presencia de tres criterios: 1) infiltrado nuevo y persistente en la radiografía de tórax; 2) dos o más de los siguientes elementos presentes: temperatura rectal $> 38,5^{\circ} \text{C}$ o menor a 36°C , leucocitosis $> 12 \times 10^3/\text{mm}^3$ o $< 4 \times 10^3/\text{mm}^3$, secreciones respiratorias purulentas; y 3) uno o más de los siguientes criterios microbiológicos: desarrollo en el lavado bronqueo alveolar de $\geq 10^4$ ufc/ml, un microorganismo aislado en dos o más hemocultivos y en secreciones traqueales con idéntico perfil de sensibilidad en ausencia de evidencia de otras posibles infecciones o cultivo positivo de efusión pleural en ausencia de instrumentación pleural previa.

Se realizó análisis semi-cuantitativo de la inoculación de secreciones por aspirado traqueal en medios convencionales de agar. El número de unidades formadoras de colonias se determinó por el método de los cuatro cuadrantes y se clasificó como: sin desarrollo, 1+, 2+, 3+ o 4+²⁹. El desarrollo bacteriano en tres o menos cuadrantes no se tomó en cuenta, únicamente el desarrollo en los cuatro cuadrantes se consideró dado su buena correlación con los métodos cuantitativos siendo equivalente $\geq 10^6 \text{ UFC}^{30}$.

Se definió como bacilo Gram negativo resistente (BGN-r) aquel resistente a uno más de los siguientes: i) todos los aminoglucósidos incluyendo amikacina; ii) todas las cefalosporinas de tercera generación; iii) todos los carbapenemes¹⁸.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas se expresaron con desviación estándar. Se utilizó chi cuadrado en los casos en que se dividió la variable intervalar en categorías o para variables nominales. Cuando el valor esperado de alguna casilla en las tablas de contingencia fue menor o igual a 5 se usó el test exacto de Fisher.

Las variables continuas se compararon utilizando el test de Student.

Todas las comparaciones fueron no pareadas y todos los test de significación estadística fueron de dos colas. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Para determinar el día de colonización por BGN se construyó una curva Kaplan-Mayer.

Un Log Rank test de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

PACIENTES

Se evaluó un total de 200 pacientes en forma prospectiva en las dos fases.

La media de edad en la fase 1 vs. la fase 2 fue de $62,8 \pm 13,7$ años vs. $56,6 \pm 19,8$ años ($p=0,07$). EL score de APACHE II fue de $21,6 \pm 7,7$ en la fase 1 vs. $21,3 \pm 6,6$ en las fase 2 ($p = 0,79$).

La comparación de las características clínicas y demográficas de la población en los dos períodos (co-morbilidades preexistentes, diagnóstico a la admisión y criterios de Mc Cabe y Jackson) no mostró diferencias significativas excepto en el diagnóstico al ingreso con respecto a la Injuria Encefálica Aguda no Traumática, siendo el 33% en la fase 1 versus el 18% en la fase 2 ($p = 0,02$).

No se observaron diferencias significativas entre las dos fases en relación a la mortalidad cruda y la estadía en la UCI (tabla 1). Al igual, no se evidenciaron diferencias en relación a los procedimientos invasivos realizados y a los días de permanencia de los dispositivos (tabla 2)

CAMBIOS EN EL USO DE ANTIBIÓTICOS

La variación en el consumo de antimicrobianos intravenosos en la diferentes fases están expresados en la tabla 3. El uso de cefalosporinas de tercera generación se redujo en un 60.2% en la fase 2 ($p = 0.020$), debido principalmente a la reducción en el uso de ceftriaxona en un 93.6% ($p = 0.0001$).

El consumo final de ciprofloxacina disminuyo en un 65% en la fase 2 ($p = 0.041$).

En la fase 2 se observó un aumento en el uso de ampicilina-sulbactam de un 113.8% ($p = 0.002$). Aunque también se observó un aumento en el uso tanto de carbapenemes (en un de 12.7%) así como en el de aminoglucósidos (en un 30.7%), el mismo no fue estadísticamente significativo ($p =0.065$ and $p =0.055$ respectivamente).

El uso total de antibióticos aumentó en un 17.1% en la fase 2.

INCIDENCIA DE INFECCIÓN Y COLONIZACIÓN.

El número de pacientes-días en la fase 1 y 2 respectivamente fue de 1121 y 1008 respectivamente. Los pacientes de la fase 1 tuvieron ventilación mecánica invasiva por 883 días, cateterización del tracto urinario por 962 días y cateterización de vena central por 1018 días. En la fase 2 los días fueron respectivamente 862, 987 y 1159.

Se registró un total de 36 infecciones adquiridas en la UCI en la fase 1 y 47 en la fase 2, lo que representa una tasa de 32,11 y 46,62 infecciones nosocomiales/1000 pacientes-días respectivamente.

Las tasas de infecciones nosocomiales relacionadas a dispositivos invasivos como NAV, infección urinaria relacionada a catéter y bacteriemia relacionada a catéter, fueron de 19,2; 10,4 y 1,9 episodios por 1000 dispositivos-días en la fase 1 y de 23,2; 10,1 and 2,5 episodios por 1000 dispositivos-días en la fase 2.

La tasa de otras infecciones adquiridas en la UCI fue de 5.3 por 1000 pacientes-días en la fase 1 en oposición a 12.9 por 1000 pacientes-días en la fase 2.

Durante la primera mitad de la fase 1, 8/26 pacientes adquirieron al menos una infección nosocomial, mientras que en la fase 2, 21/36 adquirieron al menos una infección ($p = 0.04$). Esta distribución de infecciones nosocomiales coincidió con un número menor de personal de enfermería en la primera mitad de la fase 2, calculado como horas de enfermería por 1000 pacientes-días, con un promedio de 2187 ± 178 y 1986 ± 44 en la primera mitad de cada fase ($p = 0,02$).

EL número total de colonizaciones fue de 37 en la fase 1 y de 49 en la fase 2.

La distribución de los sitios de colonización fue: tracto urinario 10 y 15, tracto respiratorio 13 y 16, catéter venoso 13 y 13 y otros sitios 7 y 5 para la fase 1 y 2 respectivamente.

Calculamos la probabilidad de permanecer libre de colonización por BGN-r día a día, en las dos fases, utilizando la estimación de Kaplan – Mayer. Hubo una tendencia no significativa a una colonización más tardía en los pacientes en la fase 2 (Log Rank 0,7698) Gráfico 1.

CAMBIOS EN LA RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

En la fase 1 se aislaron un total de 48 BGN [36 BGN-r (75%) y 12 BGN no r], mientras que en la fase 2 se aislaron 64 BGN [27 BGN-r (42%) y 37 BGN no r] ($p = 0,0006$) Gráfico 2.

En la fase 1 hubo 13 aislamientos de *Acinetobacter* sp de un total de 48 BGN aislados, mientras que en la segunda fase se aislaron sólo 3 de un total de 64 BGN ($p = 0.0018$)

Un aumento en el aislamiento de *Klebsiella* sp y otros BGN se observó en la fase 2 ($p = 0,0149$ y $p = 0,0415$ respectivamente).

En la tabla 4 se muestra la distribución de los BGN y el perfil de resistencia de los mismos. En la tabla 5 se muestra la distribución de los BNG-r aislados por sitio de colonización e infección.

En lo referente al perfil de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* en la fase 1, 60% eran resistentes a la ciprofloxacina, mientras que en la fase 2 ninguna de las *Pseudomonas aeruginosa* aisladas fue resistente a este antimicrobiano ($p = 0,0108$)

Se aislaron 22 Enterobacteriaceae (*Enterobacter* sp, *Escherichia coli*, *Proteus* sp, *Klebsiella* sp) en la fase 1 y 39 en la fase 2.

Enterobacter representó el 36% de las Enterobacteriaceae aisladas en la fase 1 y sólo el 13% en la fase ($p = 0,049$), existiendo un aumento en el aislamiento de *Proteus* sp y *Klebsiella* sp de un 23 % en la fase 1 a un 25% en la fase 2 ($p = 0,0069$)

No hubo una variación significativa en la resistencia de los BGN a la ceftazidima, carbapenemes, aminoglucósidos o ampicilina-sulbactam.

El hallazgo más importante de este estudio prospectivo es que la restricción de ceftriaxona y ciprofloxacina determina un impacto en la ecología de la UCI. Se redujo el número de BGN-r aislados en forma significativa de un 75% en la fase 1 a un 42% en la fase 2.

Sin embargo, un análisis más detallado muestra que el mayor impacto en la reducción de aislamientos de BGN-r fue en las colonizaciones y no en las infecciones adquiridas en la UCI. A pesar de ello, sabemos que los pacientes colonizados son una fuente importante de BGN-r dada la posibilidad de su diseminación tardía y el desarrollo de infecciones, por lo que se ha recomendado el aislamiento de los pacientes colonizados por BGN-r como una medida efectiva de control de la transmisión paciente a paciente^{16, 17}. En un reciente estudio clínico y de tipificación molecular³¹, se evidenció que el 64% de las cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* se transmiten por colonización cruzada y el 36% son de origen endógeno.

La importancia de las infecciones por BGN-r fue analizada en varios estudios. Murthy R et al. demostraron que la infección por BGN-r multiplica la probabilidad por dos de una estadía prolongada en la UCI y el riesgo de muerte debida a la infección³². Raymond et al. demostraron, utilizando regresión logística que las infecciones por BGN-r son un predictor independiente de la mortalidad y pueden asociarse con una estadía prolongada en el hospital³³.

La mayoría de los estudios han fracasado en demostrar un cambio en la ecología bacteriana y el impacto de la restricción de ciertas moléculas antimicrobianas se da en el cambio del perfil de sensibilidad de los microorganismos. Nosotros hemos logrado tanto un impacto en un patógeno en particular (*Acinetobacter* sp), así como un cambio en el perfil de sensibilidad de otro BGN-r. (*Pseudomonas aeruginosa*)

El microorganismo cuyo aislamiento se redujo en forma significativa en la fase 2 fue el *Acinetobacter* sp, lo que nos lleva a pensar que esta directamente relacionado con la restricción de ceftriaxona y ciprofloxacina. Hemos demostrado previamente en un estudio prospectivo utilizando un modelo de regresión logística que el uso previo de estos antimicrobianos se asocia en forma independiente con el desarrollo de NAV por *Acinetobacter* sp¹⁵.

En el caso de la ceftriaxona, la explicación podría estar en que su excreción es principalmente a través de la bilis^{34, 35} y esto facilita que *Acinetobacter* sp colonice

rápidamente el tracto digestivo para luego colonizar otros sitios como lo hemos evaluado en estudios previos al igual que otros autores^{36, 37,38,39}.

El trabajo de Grusson et al¹⁹, en concordancia con el nuestro, también logró reducir el aislamiento de un patógeno en particular, como la *Burkholderia cepacia*, por medio de la restricción de ceftazidime y ciprofloxacina.

El impacto en el perfil de sensibilidad se observó para *Pseudomonas aeruginosa* en relación a la ciprofloxacina, aumentando la sensibilidad de un 40% en la fase 1 a un 100% en la fase 2. Aubert G et al⁴⁰ documentó una disminución en las cepas resistentes de un 71.3% en el período pre-restricción a un 52.4% en el período post-restricción. Neuhauser MM et al⁴¹ evidenció el aumento en la incidencia de resistencia a la ciprofloxacina entre los bacilos Gram negativos que ha ocurrido con el aumento en el uso de fluorquinolonas.

También se ha documentado un aumento sostenido y progresivo en la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a la ciprofloxacina⁴². El beneficio de recobrar la sensibilidad se basa en la posibilidad de ganar otras opciones terapéuticas para *Pseudomonas aeruginosa*.

Se ha demostrado que un tratamiento empírico adecuado se asocia con menor morbimortalidad⁴³, por lo que si debemos cubrir en forma empírica BGN con un perfil de sensibilidad menos restringido la posibilidad de realizar un tratamiento empírico adecuado es mayor⁴⁴.

En lo que respecta a las Enterobacteriaceae, hubo un claro aumento en la fase 2, principalmente responsable de la mayor incidencia de Infecciones adquiridas en la UCI que hemos atribuido a la reducción del personal de enfermería en esa fase^{45, 46}, dado que las otras variables como características demográficas, scores de severidad y procedimientos invasivos realizados fueron similares.

En relación con los microorganismos aislados es interesante señalar una disminución significativa en el aislamiento de *Enterobacter* y un aumento significativo en *Klebsiella sp* y *Proteus sp*. La explicación puede estar relacionada con dos hechos ocurridos en este estudio. La disminución de *Enterobacter sp* puede estar relacionada con la reducción en el uso de oxyiminocefalosporinas. En relación a este punto, Vignoli R et al¹⁴ demostró que en ausencia de colonización cruzada, el uso de oxyiminocefalosporinas selecciona fundamentalmente enterobacterias que presentan β -lactamasas clase C en sus cromosomas.

En este sentido, la reducción en el uso de ceftriaxona disminuye la presión de selección sobre mutantes de *Enterobacter* sp que constitucionalmente expresan estas enzimas.

Por otra parte, el aumento en el aislamiento de *Klebsiella* sp y *Proteus* sp puede estar relacionado a un aumento en la transmisión cruzada. Aunque no contamos con estudios de tipificación molecular para confirmar estas afirmaciones, se pueden inferir esta considerando la reducción del personal de enfermería en relación al aumento de colonizaciones e infecciones que ocurrió en la segunda fase.

Por medio de Kaplan-Mayer no se demostró que la colonización o infección día a día ocurriera en forma más tardía en la fase dos. Observando la curva, podemos validar que en el día 10 de admisión a la UCI 80% de los pacientes estaban libres de colonización o infección por BGN-r, manteniéndose hasta el día 20 de la fase 2, mientras que en la fase 1 cae progresivamente hasta el 50%.

La importancia de nuestro trabajo radica en que el impacto logrado se debe al uso de una sencilla política de restricción de ceftriaxona y ciprofloxacina, sustituyéndolas por moléculas de espectro similar como ampicilina-sulbactam y aminoglucósidos.

La mayoría de las investigaciones, luego de la restricción de ceftriaxona o ciprofloxacina, tienden a sustituirlas con cefepime, penicilinas antipseudomonas, piperacilina-tazobactam o hasta carbapenemes^{20, 21, 47}. Sin embargo, el uso de este tipo de moléculas puede tener un impacto negativo en el perfil de sensibilidad, como fue descrito por Rahal y col.⁴⁷, que logró la restricción en el uso de ceftazidime mediante un mayor uso de carbapenemes, lo que determinó a la vez un aumento en la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* al imipenem.

La ventaja de utilizar ampicilina-sulbactam radica en su amplia disponibilidad, su bajo costo, un espectro similar al de ceftriaxona pero con un menor impacto en la ecología bacteriana y un menor espectro que las alternativas utilizadas por otros autores.

Por ejemplo, los médicos tratantes al diagnosticar una neumonía adquirida en la comunidad en la fase 2 indicaron ampicilina-sulbactam en lugar de ceftriaxona, lo que está sustentado por el Consenso Latino-Americano.⁴⁸

También fue utilizada para tratar otras infecciones cuando se sospechaba la presencia de BGN no resistentes

Con este tratamiento no se expuso a un mayor riesgo a los pacientes, lo que se evidencia por la similar estadía hospitalaria y la mortalidad observadas en ambas fases.

A diferencia de Du B y col²¹ no logramos un impacto en la mortalidad durante el período post-restricción, lo que puede tener varias explicaciones, En primer lugar, nuestra muestra

es pequeña. En segundo lugar, nuestra población tiene un mayor promedio en el score APACHE II (21 vs 20) y un mayor requerimiento de ARM (80 % vs 50%). Más aún, en estas series el cefepime fue el antimicrobiano de elección para la rotación, con un mayor espectro que ceftazidime por lo que puede ser asociado a una mayor probabilidad de tratamiento empírico adecuado. Esto podría explicar el aumento en la tasa de supervivencia.

Debemos reconocer algunas limitaciones de este estudio. El tamaño de la muestra es pequeño, de acuerdo al tipo de UCI en el que se desarrolló el mismo, pero para el análisis estadístico se utilizaron tests específicos para muestras pequeñas (test de Fisher y Long Rank)

Otra limitante es el análisis de colonizaciones sin una política previa de cultivos universales, es decir que las colonizaciones surgieron de cultivos a pacientes con sospecha de infección. De todas formas, queremos enfatizar que no hubo una intervención en la fase 2 que apuntara a la obtención de un mayor número de muestras.

CONCLUSIONES: la restricción de ceftriaxona y ciprofloxacina reduce la colonización por *Acinetobacter* sp y mejora el perfil de sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* por medio de la implementación de un protocolo simple que implica el uso de antibióticos de menor costo ampliamente disponible en las diferentes UCI, como es la ampicilina-sulbactam.

AGRADECIMIENTOS: Al Profesor Adjunto de Bacteriología Dr. Rafael Vignoli por su exhaustiva evaluación de este manuscrito y por sus sugerencias.

BIBLIOGRAFIA

1. Lorente C, Del Castillo Y, Rello J. Prevention of infection in the intensive care unit: current advances and opportunities for the future. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8:461– 464.
2. Tenover FC, Hughes JM: The challenge of emerging infectious diseases: Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. *JAMA* 1996;275:300–304
3. Hsueh PR, Teng LJ, Chen CY, et al. Pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* causing nosocomial infections in a university hospital, Taiwan. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:827–832
4. Costa Pellegrino, Martins Teixeira L, Siqueira Carvalho MG, et al. Occurrence of a multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clone in different hospitals in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2420–2424.
5. Coque TM, Oliver A, Pe´ rez-Di´ az JC, et al. Genes encoding TEM-4, SHV-2, and CTX-M-10 extended-spectrum b-lactamases are carried by multiple *Klebsiella pneumoniae* clones in a single hospital (Madrid, 1989 to 2000). *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:500–510.
6. Sanders, W. E., Jr & Sanders, C. C. *Enterobacter* spp: pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clinical Microbiology Reviews* 1997;10:220–41.
7. Canto´ n R, Oliver A, Coque TM, et al. Epidemiology of extended-spectrum blactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12-year period. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1237–1243.
8. Oplustil CP, Nunes R, Mendes C and the RESISTNET Group Multicenter. Evaluation of Resistance Patterns of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Salmonella* spp and *Shigella* spp isolated from Clinical Specimens in Brazil: RESISTNET Surveillance Program. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2001;5(1):8-12.
9. Trucco OA, Prado VJ, Durán TM, and PRONARES group. PRONARES antimicrobial surveillance Network on antimicrobial agents resistance: Report of the first semester 2001. *Rev Chil Infect* 2002; 19 (Supl. 2): S 140-148
10. Sader HS, Jones RN, Gales AC, the SENTRY Participants Group (Latin America) SENTRY antimicrobial surveillance program report: latin american and brazilian results for 1997 through 2001. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004; 8 (1):25-79
11. Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Micro Review* 1995; 8:557-584.

12. Massova I, Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:1-17. (Minireview).
13. Davis J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistant genes. *Science* 1994; 264:375-382.
14. Vignoli R , Calvelo E, Cordeiro N.F, et al. Association of broad-spectrum antibiotic use with faecal carriage of oxyiminocephalosporin-resistant enterobacteriaceae in an intensive care unit. *Journal of Hospital Infection* 2006;63:306-315
15. Medina J, Formento C, Pontet J, et al. Prospective study of risk factors in patients with Ventilator-Associated Pneumonia caused by *Acinetobacter* spp. *Journal of Critical Care* 2007; 22:18–27
16. Garner JS, Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Guideline for isolation precautions in hospitals. Part I. Evolution of isolation practices. *Am J Infect Control* 1996;24:24–31
17. Shlaes DM, Gerding DN, John JF, et al: Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997;18:275–291
18. Raymond DP, Pelletier S, Crabtree TD, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001; 29:1101–1108
19. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Rotation and Restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:837-843.
20. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, et al. Strategy of antibiotic rotation: Long-term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003; 31:1908 –1914
21. Du B, Chen D, Liu D, et al. Restriction of third-generation cephalosporin use decreases infection-related mortality. *Crit Care Med* 2003; 31:1088 –1093
22. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-9.
23. McCabe W R and Jackson G G. Gram-negative bacteriemia. *Arch. Intern Med.* 1962; 110:847-864
24. Maxwell M, Heaney D, Howie JG, et al. General practice fund holding: observations on prescribing patterns and costs using the defined daily dose method. *BMJ* 1993; 307:1190–4.

25. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470-85.
26. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Eleventh informational Supplement NCCLS M 100S 11 Wayne, Pa, 2001
27. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al: CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16:128–140
28. Flanagan P, Findlay G, Magee J, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia using non-bronchoscopic, non-directed lung lavages. *Intensive Care Med* 2000; 26:20-30.
29. Montravers P, Fagon JY, Chastre J, et al. Follow-up protected specimen brushes to assess treatment in nosocomial pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(1):38-44.
30. Bergmans D, Bonten M, Leeuw P, et al. Reproducibility of quantitative cultures of endotracheal aspirates from mechanically ventilated patients. *J Clin Microbiol* 1997;35:796-798.
31. Ortega B, Groeneveld ABJ, Schultsz C. Endemic multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill patients. *Infect Control Epidemiol* 2004;25:825-831.
32. Murthy R: Implementation of strategies to control antimicrobial resistance. *Chest* 2001; 119:405S–411S.
33. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, et al. Impact of antibiotic-resistant Gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2003; 31 (4): 1035-1041.
34. Baumgartner, J. D. & Glauser, M. P. (1983). Pharmacokinetic and microbial susceptibility studies of ceftriaxone. *European Journal of Clinical Microbiology* 2, 501– 4.
35. Patel, I. H., Chen, S., Parsonnet, M. et al. (1981). Pharmacokinetics of ceftriaxone in humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 20, 634–41.
36. Corbella X, Pujol M, Ayats J, et al. Relevance of digestive tract colonization in the epidemiology of nosocomial infections due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Clin Infect Dis.* 1996;23(2):329-34.
37. Medina J, Seija V, Pontet J, et al. Colonización faríngea y rectal por *Acinetobacter baumannii*. Resultados preliminares. X Congreso Uruguayo de Medicina Intensiva, 4-6 DIC 2005

38. Robino L, Berro M, Medina J, et al. Factores de riesgo para la colonización e infección del tracto respiratorio inferior por *Acinetobacter baumannii* en pacientes internados en una unidad de cuidados intensivos. Congreso SADEBAC 2006 - División de la AAM IV ACTIVIDAD CIENTIFICA ANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE BACTERIOLOGIA CLINICA. SADEBAC. Bs As 2006.
39. Robino L, Berro M, Medina J, et al. Determinación de Modelos patogénicos y factores de riesgo para la infección del tracto respiratorio inferior por *Acinetobacter baumannii* en pacientes internados en la UCI. XI Congreso Uruguayo de Patología Clínica. Pautas Diagnósticas en Patología Clínica. Visión Nacional. 2006.
40. Aubert G, Carricajo A, Vautrin AC, et al. Impact of restricting fluoroquinolone prescription on bacterial resistance in an intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2005;59(2):83-9.
41. Neuhauser MM, Weinstein RA, Rydman R, et al. Antibiotic resistance among gramnegative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use. *JAMA.* 2003;289(7):885-8.
42. Friedland I, Gallagher G, King T, Woods GL. Antimicrobial susceptibility patterns in *Pseudomonas aeruginosa*: data from a multicenter Intensive Care Unit Surveillance Study (ISS) in the United States. *J Chemother.* 2004;16(5):437-41.
43. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al: Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115: 462-474
44. Paterson DL. Restrictive antibiotic policies are appropriate in intensive care units *Crit Care Med* 2003; 31[Suppl.]:S25-S28
45. Archibald LK, Manning ML, Bell LM, et al. Patient density, nurse-to-patient ratio and nosocomial infection risk in a pediatric cardiac intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Nov;16(11):1045-8.
46. Robert J, Fridkin SK, Blumberg HM, et al. The influence of the composition of the nursing staff on primary bloodstream infection rates in a surgical intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21(1):12-7
47. Rahal J; Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA* 1998; 280(14):1233- 1237.
48. Bantar C, Bavestrello L, Curcio D, et al. South American Working Group ConsenSur Group. Acute community-acquired pneumonia in adults: guidelines for initial antimicrobial therapy based on local evidence from a South American Working Group (ConsenSur). *J Chemother* 2002 (14) Suppl 4:1-22.

Tabla 1. Características demográficas e información clínica.

	Fase I (n = 100)	Fase II (n = 100)	p
Sexo masculino, n =%	50	46	0,67
Sexo femenino, n =%	50	54	
Edad, años, Media (DS)	62,8 ± 13,7	56,6 ± 19,8	0,07
Mediana (rango intercuartílico)	64(55,7-73)	61(42,2-72)	
APACHE II ^a , Media (DS)	21,6 ± 7,7	21,3 ± 6,6	0,79
Mediana (rango intercuartílico)	21(17-25,7)	21(17-26)	
Criterios de Mc Cabe y Jackson:			
Enfermedad Rápidamente Fatal, n =%	0	1	0,487
Enfermedad finalmente fatal, n =%	23	19	
Enfermedad no-fatal, n =%	77	80	
Comorbilidades Pre-existentes:			
Alcoholismo crónico, n =%	13	20	0,25
Uso de corticoesteroides, n =%	5	8	0,56
Hospitalizado 3 meses antes, n =%	20	19	1
Diabetes, n =%	22	23	1
Enfermedades cardiovasculares, n =%	10	21	0,49
Enfermedad hepática, n =%	2	5	0,44
Diagnóstico a la admisión:			
IEA ^b no traumático, n =%	33	18	0,02
NAC ^c severa, n =%	8	12	0,48
Exacerbación de EPOC ^d , n =%	1	2	1
Trauma severo, n =%	6	14	0,09
Sepsis severa, n =%	15	7	0,11
Enfermedades cardiovasculares, n =%	11	14	0,66
Paro cardíaco, n =%	3	1	0,62
Cirugía Toraco-abdominal, n =%	10	14	0,51
Misceláneas, n =%	13	18	0,14
Muerte (todas las causas), n =%	38	35	0,76
Estadía en UCI ^e , días, Media (DS)	11,2 ± 10,1	10,0 ± 9,2	0,41

Abreviaturas Tabla 1: ^a APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ^b IEA(Injuria Encefálica Aguda), ^c NAC (Neumonía aguda comunitaria), ^d EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica),^e UCI (Unidad de Cuidados Intensivos)

Tabla 2. Procedimientos Invasivos.

Variables	Fase 1	Fase 2	p
Ventilación Mecánica Invasiva (%)	80	84	0,46
Días de Ventilación Mecánica Invasiva, Mediana (DS)	9,3 ± 9,8	9,1 ± 9,9	0,89
Re-intubación (%)	12	10	0,65
Traqueotomía (%)	18	11	0,16
Cateterización del tracto urinario (%)	91	97	0,07
Días de cateterización del tracto urinario, Mediana (DS)	10,5 ± 9,8	10,0 ± 9,3	0,72
Cateterización de la vena central (%)	89	96	0,06
Días de cateterización de la vena central, Mediana (DS)	8,4 ± 6,2	7,1 ± 5,4	0,058

Tabla 3. Cambio de antibióticos luego de la restricción de ceftriaxona y ciprofloxacina.

Antibióticos	Dosis diarias definidas por 1000 paciente-días		Cambio,%	p
	Fase I	Fase II		
Total de cefalosporinas de tercera generación	166,35	66,45	- 60,2	0,020
ceftriaxona	111,06	6,94	- 93,6	0,0001
cefotaxima	8,02	6,94	- 12,5	0,48
ceftazidime	47,27	52,57	+ 10,6	0,29
ciprofloxacina	149,86	52,38	- 65,1	0,041
carbapenemes	126,22	142,77	+ 12,7	0,065
ampicilina-sulbactam	382,24	817,46	+ 113,8	0,002
aminoglucocidos	117,03	153,27	+ 30,7	0,055
Total	1108,05	1298,78	+ 17,1	0,08

Tabla 4. Resistencia (%) de aislamientos de Bacilos Gram Negativos

Fase	N° de cepas	CRO	CAZ	CIP	IMP	MER	GEN	AK	AM/SB
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>									
I	10	-	0	60	0	0	70	0	-
II	9	-	25	0 ^a	11	11	44	0	-
<i>Acinetobacter species</i>									
I	13	100	100	100	0	33	50	91	91
II	3 ^b	100	100	100	0	0	33	100	100
<i>Enterobacter species</i>									
I	8	0	100	100	0	0	71	85	100
II	5	50	75	75	0	0	75	0 ^a	75
<i>Escherichia coli</i>									
I	9	0	0	0	0	0	11	0	83
II	10	20	22	10	0	0	10	0	50
<i>Klebsiella species</i>									
I	4	66	33	50	0	0	50	0	75
II	18 ^a	42	40	28	0	0	46	12	52
<i>Proteus species</i>									
I	1	100	100	-	0	0	-	0	100
II	6	50	16	0	0	0	0	0	33
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>									
I	2	-	100	0	100	100	0	0	100
II	4	100	100	0	100	100	0	0	100
Otros Bacilos Gram Negativos ^c									
I	1	0	0	0	0	0	0	0	0
II	9 ^a	12	16	16	0	0	16	0	37
Total									
I	48	68	45	63 ^d	4	9	46	26	88
II	64	39	38	21	9	10	30	7	55

Abreviaturas Tabla 4. CRO, ceftriaxona; CAZ, ceftazidima; CIP, ciprofloxacina; IMP, imipenem; MER meropenem; GEN gentamicina; AK amikacina; AMP/SB ampicilina-sulbactam

Comentarios Tabla 4. ^a $p < 0,05$; ^b $p < 0,01$, Fase II vs. Fase I

^c *Citrobacter*, *Flavobacterium*, *Haemophilus Influenzae*, *Serratia marcescens*.

^d $p=0.0557$

Gráfico 1. Curva Kaplan-Mayer. Infección y colonización por Bacilos Gram Negativos resistentes (BGN-r)

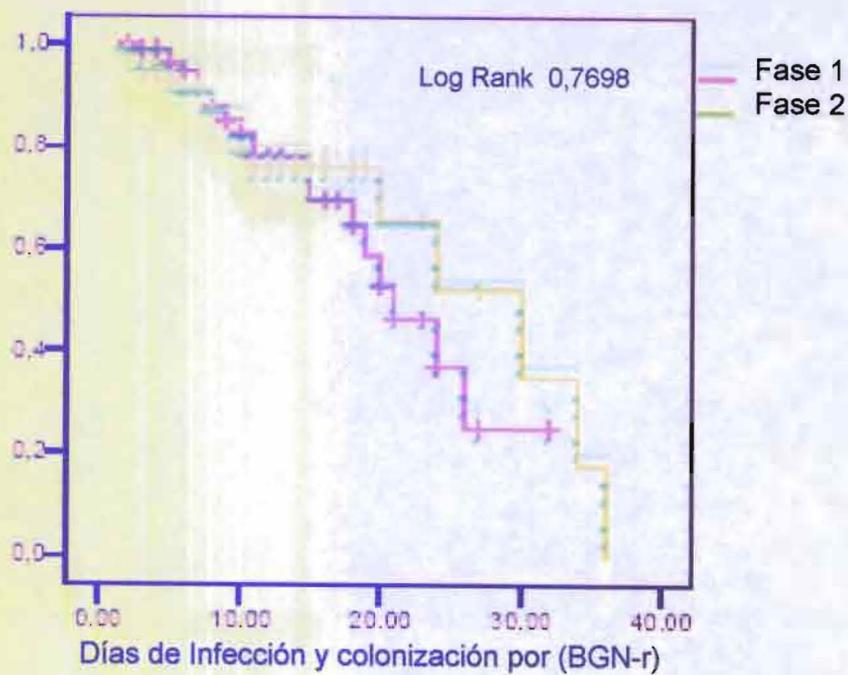
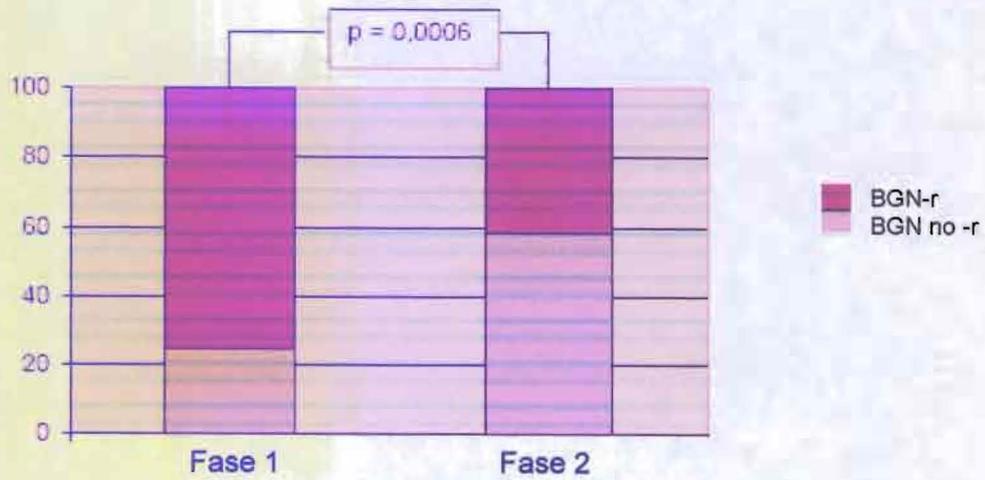


Grafico 2. Bacilos Gram Negativos aislados de colonizaciones y/o infecciones.



Abreviaturas Gráfico 2: BGN-r (Bacilos Gram Negativos resistentes) BGN-no r (Bacilos Gram Negativos no resistentes)

Tabla 5. Infecciones y colonización por Bacilos Gram Negativos resistentes(BGN-r)

	Fase 1	Fase 2	p
Pacientes colonizados con BGN-r, n	14	4	0,0006
Colonizaciones por BGN-r, n	19	4	< 0,0001
BGN-r, aislamientos de colonizaciones, n	22	5	0,0001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	5	1	0,22
<i>Acinetobacter baumannii</i> , n(%)	11	1	0,0066
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n(%)	1	0	1,00
Enterobacteriaceae, n(%)	5	3	1,00
Pacientes infectados con BGN-r, n	12	16	0,54
Infecciones por BGN-r, n	12	20	0,65
BGN-r, aislamientos de infecciones, n	14	22	0,61
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	3	3	0,41
<i>Acinetobacter baumannii</i> , n(%)	2	2	0,60
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , n(%)	1	4	0,65
Enterobacteriaceae, n(%)	8	13	0,78

