

Francisco Álvarez-Lerma¹,
Mercedes Palomar
Martínez²,
Pedro Olaechea
Astigarraga³,
Josu Insausti Ordeñana⁴,
María Jesús López Pueyo⁵,
María Pilar Gracia
Arenillas¹,
Ricardo Gimeno Costa⁶,
Iratxe Seijas Betolaza⁷

Análisis de los tratamientos utilizados en las infecciones por cocos grampositivos multirresistentes en pacientes críticos ingresados en UCI

¹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Vall d'Hebrón. Barcelona

³Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Galdakao (Vizcaya)

⁴Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Navarra. Pamplona

⁵Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Yagüe. Burgos

⁶Servicio de Medicina Intensiva. Hospital la Fe. Valencia

⁷Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de Cruces (Vizcaya)

RESUMEN

La aparición de nuevos antibióticos activos frente a cocos grampositivos multirresistentes (CGP-MR) y el conocimiento de las limitaciones de los glucopéptidos ha supuesto un importante cambio en las tendencias de utilización de estos antibióticos.

Objetivo. Analizar las variaciones a nivel nacional en el consumo de antibióticos activos de forma específica frente a CGP-MR en pacientes críticos ingresados en UCI así como las características de los pacientes que los utilizan, y sus formas de empleo.

Material y métodos. Análisis retrospectivo, de cohortes que incluye los pacientes ingresados en UCI más de 24 horas entre los años 2008-2010 del registro ENVIN-HELICS. Se define como caso los pacientes que han recibido uno o más de los siguientes antibióticos: vancomicina, teicoplanina, linezolid o daptomicina. Se comparan las características de los pacientes que han utilizado uno o más de dichos antibióticos con los pacientes que han utilizado otros antibióticos. Se describen las indicaciones y formas de utilización de cada uno de ellos. Los resultados se presentan de forma descriptiva.

Resultados. Se han incluido 45.757 pacientes de los que 27.982 (61,2%) han utilizado 63.823 antimicrobianos. En 6.368 (13,9%) pacientes se han utilizado uno o más antibióticos activos de forma selectiva frente a CGP-MR. Ha predominado la utilización de vancomicina y linezolid y se observa un importante incremento en la prescripción de daptomicina (+320%) y de linezolid (+22,4%). Más del 95% de indicaciones de linezolid y daptomicina se realizaron para el tratamiento de infecciones mientras que vancomicina y teicoplanina se utilizó entre el 20-25% de los casos para profilaxis. Entre el 75-80% de las indicaciones de tratamiento se han realizado de forma

empírica excepto con daptomicina que se ha utilizado de forma dirigida en el 43% de los casos. Sólo en una tercera parte de las indicaciones para tratamiento empírico se han identificado microorganismos susceptibles (tratamiento apropiado).

Conclusiones. El empleo de antibióticos activos frente a CGP-MR se mantiene estable en torno al 14% del total de indicaciones. Existe un predominio en el uso de linezolid y vancomicina y una clara tendencia a incrementar el empleo de daptomicina y linezolid y a disminuir el uso de glucopéptidos. Sólo una tercera parte de los tratamientos empíricos con estos antibióticos se han valorado como apropiados.

Palabras clave: Vancomicina; teicoplanina; linezolid; daptomicina; cocos grampositivos multirresistentes, UCI, ENVIN-HELICS

Analysis of treatments used in infections caused by Gram-positive multiresistant cocci in critically ill patients admitted to the ICU

ABSTRACT

The appearance of new antimicrobials with activity against Gram-positive multiresistant cocci and knowledge of the limitations of glycopeptides has represented an important change in the use of these antibiotics.

Objective. To analyze at the national level changes in the use of antibiotics with specific activity against Gram-positive multiresistant cocci in critically ill patients admitted to the ICU as well as the characteristics of patients treated with these agents and the forms of administration.

Material and methods. Retrospective cohort study of patients admitted to the ICU for more than 24 hours between 2008 and 2010 in the ENVIN-HELICS national registry. Cases were defined as patients who had received one or more of the following antibiotics: vancomycin, teicoplanin, linezolid or daptomycin. The characteristics of patients who used one or more of these agents were compared with those treated with other antibiotics. Indications and forms of use of each antibiotic were assessed. Descriptive results are presented.

Correspondencia:
Francisco Álvarez Lerma
Servicio de Medicina Intensiva
Hospital Universitario del Mar. Parc de Salut Mar.
Universidad Autónoma de Barcelona
Paseo Marítimo 25-29. Barcelona-08003
Email: Falvarez@parcdesalutmar.cat

Results. A total of 45,757 patients, 27,982 (61.2%) of whom received 63,823 antimicrobials were included in the study. In 6,368 (13.9%) patients, one or more antibiotics specifically active against Gram-positive multiresistant cocci were given. There was a predominance of the use of vancomycin and linezolid and an important increase in the prescription of daptomycin (+320%) and linezolid (+22.4%). In more than 95% of cases, linezolid and daptomycin were prescribed for the treatment of infections, whereas vancomycin and teicoplanin were used for prophylaxis in 20-25% of cases. Between 75% and 80% of indications for treating infections, antibiotics were used empirically except for daptomycin which was used as a directed treatment in 43% of the cases. Only in one third of the indications for empirical treatment, susceptible microorganisms were identified (appropriate treatment).

Conclusions. The use of antibiotics with activity against Gram-positive multiresistant cocci remained stable around 14% of all indications. The use of vancomycin and linezolid predominated and there was a clear trend towards an increase in the use of daptomycin and linezolid and a decrease in the use of glycopeptides. Empirical treatments were considered appropriate in only one third of cases.

Key words: Vancomycin; teicoplanin; linezolid; daptomycin; Gram-positive multiresistant cocci ; ICU; ENVIN-HELICS registry.

INTRODUCCIÓN

Alrededor del 60% de los pacientes críticos ingresados en Servicios o Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) utilizan uno o más antimicrobianos durante su estancia en dicho servicio¹. Entre ellos, destacan por su mayor prescripción aquellos con un amplio espectro antibacteriano (piperacilina-tazobactam, amoxicilina-clavulánico, cefalosporinas de tercera generación y los carbapenémicos) siendo menos frecuente el empleo de antibióticos de espectro reducido y/o limitado al tratamiento de infecciones producidas por cocos grampositivos multirresistentes (CGP-MR) como vancomicina, teicoplanina, linezolid y daptomicina. El empleo de estos antibióticos se justifica por la presencia o sospecha de infecciones producidas por estos patógenos multirresistentes en especial los *Staphylococcus aureus* resistentes a metilina (SARM) en las neumonías relacionadas con ventilación mecánica y los *Staphylococcus coagulans* negativos (SCN) en bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres vasculares¹⁻⁴. Paralelamente diferentes guías terapéuticas han propuesto la administración empírica de antibióticos que aseguren la cobertura de patógenos multirresistentes, incluidos los CGP-MR, ante la presencia de infecciones (neumonías nosocomiales, infección de piel y partes blandas, bacteriemias relacionadas con catéteres, o infecciones de origen desconocido) asociadas con sepsis grave o shock séptico⁵⁻⁷.

La aparición de nuevos antibióticos activos de forma exclusiva frente a CGP-MR (linezolid y daptomicina)^{8,9} y el conocimiento de las limitaciones de los antibióticos de la familia

de glucopéptidos (vancomicina y teicoplanina) ha supuesto un importante cambio en las tendencias de utilización de estos antibióticos¹⁰⁻¹². En este artículo se analizan las variaciones a nivel nacional en el consumo de estos antibióticos en los últimos tres años así como las características de los pacientes que los utilizan, y sus formas de empleo utilizando para ello la información incluida en el registro ENVIN-HELICS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Análisis retrospectivo y de cohortes que incluye pacientes ingresados en UCI más de 24 horas y que han recibido uno o más de los siguientes antibióticos: vancomicina, teicoplanina, linezolid o daptomicina.

Objetivos del estudio. Describir las características de los pacientes que utilizaron los antibióticos estudiados e identificar las características de su uso.

Pacientes de estudio. Se han incluido los pacientes acumulados de forma prospectiva en el registro ENVIN-HELICS en los años analizados. Se define como caso a los pacientes que han recibido por lo menos un día de tratamiento con vancomicina, teicoplanina, linezolid o daptomicina durante su estancia en UCI y como control a los pacientes que han recibido uno o más de otros antibióticos.

Periodo de análisis. Meses de abril a junio entre los años 2008 y 2010.

Variables analizadas. Para cada paciente incluido en el registro se han recogido variables demográficas, patología de base, instrumentaciones recibidas (intubación orotraqueal o traqueostomía, sondaje uretral, catéter venoso central, catéter arterial, y catéter de derivación ventricular), tratamientos y/o técnicas sustitutivas (ventilación mecánica, depuración extrarrenal, nutrición parenteral), estado inmunitario (inmunodepresión, inmunosupresión), días de estancia en UCI y situación clínica en el momento del alta (mortalidad cruda). Así mismo se registró la presencia de colonización o infección por patógenos multirresistentes en el momento de ingreso en UCI (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, enterobacterias productoras de BLEE, enterococo resistente a vancomicina, SARM u otros BGN multirresistentes). La gravedad de los pacientes ha sido valorada a su ingreso en UCI mediante las escalas APACHE II¹³ y/o SAPS II¹⁴ y la necesidad de cirugía urgente antes o durante el ingreso en UCI.

Definición de las variables. Los enfermos fueron clasificados de acuerdo con la patología de base en coronarios, quirúrgicos, traumáticos y médicos. Los pacientes coronarios fueron aquellos cuyo motivo de ingreso fue un síndrome isquémico agudo como angina o infarto de miocardio. Los pacientes traumáticos incluían a los pacientes cuyo motivo de ingreso eran lesiones agudas producidas por un traumatismo. Se incluyeron como pacientes quirúrgicos aquellos cuyo motivo de ingreso fue el control postoperatorio de una intervención programada. Los pacientes médicos eran aquellos cuyo motivo

Tabla 1 Distribución de los pacientes y los antimicrobianos incluidos en el registro ENVIN-HELICS entre los años 2008 y 2010.

	Total 2008-2010	2008	2009	2010	Incremento* (%) 2008-2010
Pacientes, nº	45.757	13.824	14.983	16.950	
UCI participantes, nº	415	121	147	147	
Pacientes con antibiótico, nº (%)	27.982 (61,15)	8.623 (62,38)	9.048 (60,39)	10.311 (60,83)	- 2,48
Pacientes con antibióticos activos frente CGP-MR, nº (%)	6.368 (13,9)	1.974 (14,3)	2.119 (14,1)	2.275 (13,4)	- 6,29
Antibióticos, nº	63.823	19.580	20.966	23.277	
Antibióticos activos frente a CGP-MR, nº (%)	7.361 (11,53)	2.293 (11,70)	2.433 (11,60)	2.635 (11,32)	- 3,24
- Vancomicina	3.139 (4,92)	1.132 (5,78)	1.022 (4,87)	985 (4,23)	- 26,81
- Linezolid	3.092 (4,84)	832 (4,25)	1.050 (5,01)	1.210 (5,20)	+ 22,35
- Teicoplanina	793 (1,24)	290 (1,48)	258 (1,23)	245 (1,05)	- 29,05
- Daptomicina	337 (0,53)	39 (0,20)	103 (0,49)	195 (0,84)	+ 320,0
Días de uso de antibióticos activos frente CGP-MR, nº					
- Vancomicina	18.443	6.743	6.229	5.471	- 18,86
- Linezolid	24.417	6.379	8.391	9.647	+ 51,23
- Teicoplanina	5.354	1.989	1.684	1.681	- 14,48
- Daptomicina	2.751	289	838	1.624	+ 461,93

*Incremento: Expresado como el porcentaje de crecimiento o decrecimiento con respecto al valor del porcentaje del año 2008

de ingreso no era ninguno de los anteriores, incluyéndose aquellos pacientes que ingresaron por complicaciones médicas no esperadas durante o después de una intervención quirúrgica. La mortalidad se definió como aquella que se produjo durante la estancia en UCI por cualquier motivo.

Para identificar las características de uso de los antibióticos estudiados se han incluido las siguientes variables: motivo de indicación, número de días de tratamiento durante su estancia en UCI, forma de utilización, valoración del tratamiento empírico, cambio durante el tratamiento y motivos de cambio. No se ha recogido la dosificación empleada dada la amplia variación de la misma en pacientes críticos. Los antimicrobianos fueron clasificados atendiendo al motivo de su indicación en: profilaxis (incluidos todos los motivos posibles de profilaxis en pacientes críticos), tratamiento de infecciones comunitarias, de infecciones nosocomiales adquiridas fuera de UCI y de infecciones nosocomiales adquiridas en UCI. Así mismo los antibióticos administrados para tratamiento se han clasificado en función del conocimiento previo de la etiología de la infección en empíricos y dirigidos. La valoración del tratamiento empírico de cada antibiótico se ha clasificado en: no solicitado estudio microbiológico, resultados negativos, cultivos positivos y tratamiento apropiado por antibiograma y cultivos positivos y tratamiento inapropiado por antibiograma.

En el caso de los antibióticos activos frente a CGP se entiende por apropiado cuando en el antibiograma los patógenos responsables de la infección eran sensibles al antibiótico administrado. Los motivos de cambio se han clasificado en: microorganismos no cubiertos, reducción de espectro, resistencias durante el tratamiento, mala evolución clínica y/o fracaso terapéutico, toxicidad, otros y desconocido. Se ha definido la mala evolución clínica y/o fracaso terapéutico a la persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas clínicos de la infección inicial, a la aparición de nuevos signos o síntomas asociados con la infección original y a la sustitución del antibiótico por otro alternativo por cualquiera de las causas anteriores.

Los hospitales se han clasificado atendiendo a su número de camas en: > 500, entre 200 y 500 y < de 200 camas.

Análisis estadístico. La recogida de datos se ha realizado utilizando la aplicación informática ENVIN-HELICS que está ubicada en un servidor web y a la cual se accede mediante Internet¹. La base de datos (en SQL Server) está en el mismo servidor. Los datos de identificación de los pacientes (número de historia, hospital) fueron encriptados de forma automática para preservar la confidencialidad de la información. El programa dispone de sistemas de seguridad que obligan

Tabla 2 Utilización de antibióticos activos frente a CGP-MR dependiendo del tamaño del hospital.

	Daptomicina N = 337	Linezolid N = 3.092	Teicoplanina N = 793	Vancomicina N = 3.139	Total N = 7.361
Tamaño del hospital, nº (%)					
- Más de 500 camas	259 (76,9)	2.029 (65,6)	464 (58,5)	2.063 (65,7)	4.815 (65,4)
- Entre 200 y 500 camas	74 (22,0)	966 (31,2)	288 (36,3)	934 (29,8)	2.262 (30,7)
- Menos de 250 camas	4 (1,2)	97 (3,1)	41 (5,2)	142 (4,5)	284 (3,9)

a cumplimentar las variables definidas como básicas e imposibilitan la introducción de valores ilógicos. Las variables cualitativas se describen con el porcentaje de distribución de cada una de las categorías. Las variables cuantitativas se describen con la media y la desviación estándar cuando siguen una distribución normal; con la mediana, en caso contrario. Los cambios en las tendencias de consumo se describen como incremento (+) o decremento (-) expresado en forma de porcentaje con respecto a los valores de empleo de cada uno de los antibióticos en el año 2008.

El estudio de la comparación de las variables cualitativas de los pacientes que han recibido alguno de los antibióticos en estudio con respecto a los que han recibido otros antibióticos se ha realizado mediante la prueba del chi-cuadrado (χ^2). En el caso de variables ordinales (edad o APACHE II categorizadas) se ha utilizado la T de Student. El nivel de significación estadística aceptado ha sido del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Durante los periodos analizados se han incluido 45.757 pacientes en las UCI participantes en el registro ENVIN-HELICS de los que 27.982 (61,2%) han utilizado 63.823 antimicrobianos durante su estancia en UCI. En 6.368 (13,9%) pacientes se han empleado uno o más de los antibióticos estudiados activos de forma selectiva frente a CGP-MR, en 21.614 (47,2%) se han administrado uno o más de otros antibióticos y en 17.775 (38,8%) no se han prescrito ninguno de ellos. La distribución del número de pacientes y de antibióticos utilizados a lo largo de los tres años se presenta en la tabla 1. Existe un predominio en el uso de vancomicina y linezolid aunque daptomicina, siendo la menor utilizada hasta el momento, es la que ha mostrado un mayor incremento en la tendencia de prescripción en los tres últimos años (incremento del 320%) mientras que ha disminuido la de los dos glucopéptidos (figura 1). La utilización de los antibióticos activos frente a CGP-MR se ha concentrado de forma especial en los hospitales de mayor tamaño (tabla 2).

Las características de los pacientes que han utilizado uno o más de los antibióticos analizados se incluyen en la tabla 3

de forma comparativa con los pacientes que han recibido otros antibióticos. Todas las variables analizadas han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre las dos poblaciones de pacientes. Los pacientes que han utilizado antibióticos activos frente a CGP-MR han sido más jóvenes, más graves, con mayor comorbilidad, necesidad de dispositivos invasores y tratamientos de riesgo para desarrollar infecciones nosocomiales. Así mismo eran pacientes colonizados o infectados previamente con patógenos multirresistentes. La estancia en UCI y la mortalidad cruda es el doble de la de los pacientes que han utilizado otros antibióticos.

La indicación más frecuente para prescribir los antimicrobianos activos frente a CGP-MR ha sido el tratamiento de infecciones adquiridas en UCI (40,5%) y la menos frecuente la profilaxis (13,8%), aunque existe diferencias entre ellos. Mientras que daptomicina y linezolid se posicionan en el tratamiento de infecciones nosocomiales (más del 75% del total de indicaciones) y sólo se han indicado como profilaxis en el 3% de las indicaciones, los glucopéptidos se han utilizado en más del 20% de los casos en profilaxis (tabla 4).

La mayoría de las indicaciones de tratamiento con estos antibióticos se ha realizado de forma empírica (más del 75%) aunque daptomicina se ha utilizado como tratamiento dirigido en el 43% de los casos (tabla 4). En base a los datos microbiológicos sólo una tercera parte de los tratamientos empíricos han sido evaluados como apropiados correspondiendo a daptomicina la mayor tasa de tratamientos apropiados (42,3%). Llama la atención el elevado número de tratamientos en los que los cultivos fueron negativos (43%) y el escaso número de ocasiones en las que se han indicado estos antibióticos para el tratamiento de infecciones y no se han pedido muestras para estudios microbiológicos (2,5%) (tabla 4).

Una tercera parte de los antibióticos estudiados se han modificado durante el tratamiento de las infecciones siendo la reducción de espectro (identificación de CGP sensibles a otros antibióticos) el principal motivo para el cambio (41%) seguido de la no cobertura (ausencia de CGP) y la mala evolución clínica. Destaca el escaso número de cambios por aparición

Tabla 3 Características de los pacientes en función de la utilización de uno o más antibióticos activos frente a CGP-MR.

	ATB activos frente a CGP-MR	ATB no activos frente a CGP-MR	p
Pacientes, nº	6.368	21.614	
Edad, nº (DE)	60,3 (16,0)	62,3 (16,8)	< 0,001
Sexo, hombres nº (%)	4.204 (66,0)	13.786 (63,8)	< 0,001
APACHE II, nº (DE)	18,9 (8,4)	15,8 (8,0)	< 0,001
SAPS II, nº (%)	40,6 (18,1)	37,6 (17,3)	< 0,001
Procedencia, nº			< 0,001
- Otra unidad	3.903	16.781	
- Otra UCI	224	1.017	
- Centro socio-sanitario	38	232	
- Urgencias-domicilio	2.123	20.417	
Estancia en UCI, días, nº (DE)	16,9 (15,2)	7,5 (7,7)	< 0,001
Cirugía de urgencias, nº (%)	1.646 (25,8)	3.810 (17,6)	< 0,001
Dispositivos invasores, nº (%)			
- Ventilación mecánica	4.728 (74,2)	12.436 (57,5)	< 0,001
- Catéter venoso central	6.021 (94,6)	18.555 (85,8)	< 0,001
- Sonda uretral	6.033 (94,7)	19.848 (91,8)	< 0,001
Patología de base, nº (%)			< 0,001
- Coronario	307 (4,8)	1.432 (6,6)	
- Médico	3.566 (56,0)	9.562 (44,2)	
- Traumático	483 (7,6)	1.695 (7,8)	
- Quirúrgico	2.012 (31,6)	8.925 (41,3)	
Comorbilidades, nº (%)			
- Neutropenia (< 500 cel/mm ³)	345 (5,4)	252 (1,2)	< 0,001
- Tumor sólido	109 (1,7)	138 (0,6)	< 0,001
- Inmunodepresión	251 (3,9)	387 (1,8)	< 0,001
Tratamientos de riesgo, nº (%)			
- Inmunosupresores	985 (15,5)	1.349 (6,2)	< 0,001
- Antibióticos previos	3.804 (59,7)	11.871 (54,9)	< 0,001
- Nutrición parenteral	1.902 (29,9)	3.208 (14,8)	< 0,001
- Derivación ventricular	330 (5,2)	396 (1,8)	< 0,001
- Depuración extrarrenal	981 (15,4)	1.022 (4,7)	< 0,001
Colonización/Infección previa con PMR, nº (%)			
- <i>Staphylococcus aureus</i> RM	356 (5,7)	136 (0,6)	< 0,001
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	404 (6,4)	211 (1,0)	< 0,001
- <i>Enterobacterias</i> -BLEE	249 (3,9)	242 (1,1)	< 0,001
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	247 (3,9)	162 (0,8)	< 0,001
- <i>Enterococcus</i> spp. RV	21 (0,3)	10 (0,04)	< 0,001
Mortalidad intra-UCI, nº (%)	1.579 (24,80)	2.491 (11,5)	< 0,001

Tabla 4 Motivos y forma de uso de los antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones por CGP-MR.

	Daptomicina N = 336	Linezolid N = 3.092	Teicoplanina N = 793	Vancomicina N = 3.139	Total
Indicación, nº (%)					
- Infección comunitaria	60 (17,9)	589 (19,0)	80 (10,1)	613 (19,5)	1.342 (18,2)
- Infección nosocomial extra-UCI	113 (33,6)	954 (30,9)	238 (30,0)	661 (21,1)	1.966 (26,7)
- Infección nosocomial intra-UCI	156 (46,4)	1.454 (47,0)	307 (38,7)	1.062 (33,8)	2.979 (40,5)
- Profilaxis	6 (1,8)	63 (2,1)	163 (20,6)	784 (25,0)	1.016 (13,8)
- Desconocido	1 (0,3)	32 (1,0)	5 (0,6)	19 (0,6)	57 (0,8)
Forma de utilización, nº (%)					
- Empírico	186 (56,9)	2.336 (78,0)	494 (79,0)	1.763 (75,0)	4.779 (75,9)
- Dirigido	141 (43,1)	659 (22,0)	131 (21,0)	587 (25,0)	1.518 (24,1)
Valoración microbiológica*, nº (%)					
- Apropiado	63 (42,3)	635 (31,3)	143 (32,4)	582 (35,8)	1.423 (33,5)
- No apropiado	27 (18,1)	462 (22,8)	81 (18,4)	316 (19,5)	886 (20,9)
- Cultivos negativos	54 (36,2)	893 (44,0)	203 (46,0)	681 (41,9)	1.831 (43,1)
- Ningún cultivo solicitado	5 (3,4)	40 (2,0)	14 (3,2)	45 (2,8)	104 (2,5)
Cambio de antibiótico, nº (%)					
- Si	79 (29,7)	813 (30,8)	138 (24,4)	712 (33,1)	1.742 (31,0)
Motivos de cambio del antibiótico, nº (%)					
- No cobertura	15 (18,8)	176 (22,1)	22 (16,4)	116 (16,8)	329 (19,3)
- Reducción de espectro	30 (37,5)	342 (42,9)	41 (30,6)	286 (41,4)	699 (41,1)
- Resistencia durante el tratamiento	1 (1,3)	16 (2,0)	2 (1,5)	5 (0,7)	24 (1,4)
- Mala evolución clínica	20 (25,0)	142 (17,8)	46 (34,3)	118 (17,1)	326 (19,2)
- Efectos adversos	2 (2,5)	46 (5,8)	7 (5,2)	77 (11,2)	132 (7,8)
- Otros motivos	12 (15,0)	76 (9,5)	16 (11,9)	88 (12,8)	192 (11,3)

*La valoración microbiológica se realizó en los antibióticos utilizados en tratamientos empíricos

de resistencias durante el tratamiento (1,4%). El motivo de cambio por presencia de efectos adversos ha sido poco frecuente siendo mayor con vancomicina (11,2%) y menor con daptomicina (2,5%).

DISCUSIÓN

La principal aportación de este estudio ha sido identificar que hasta un 14% de los pacientes ingresados en UCI españolas han utilizado uno o más antibióticos activos de forma específica frente a CGP-MR así como describir las

características diferenciales de dichos pacientes. En general se trata de pacientes con mayor gravedad al ingreso en UCI, con elevada necesidad de dispositivos invasores, mayor uso de tratamientos de riesgo que facilitan la selección de flora emergente y con importantes comorbilidades. Muchos de ellos colonizados o infectados con patógenos multirresistentes en el momento de ingreso en UCI.

No existen datos actualizados de otros sistemas de vigilancia que aporten información sobre la utilización de antimicrobianos en pacientes críticos ingresados en UCI en los años analizados es nuestro estudio. En Europa existen

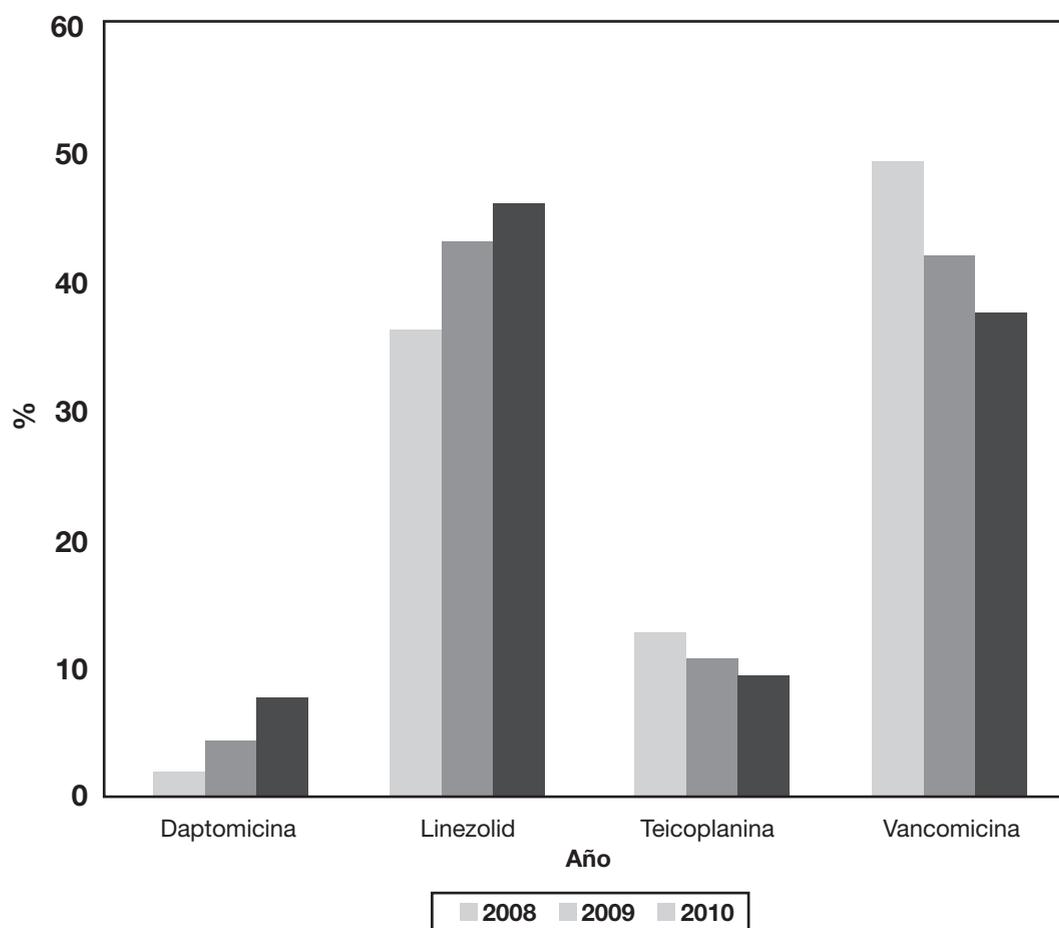


Figura 1

Evolución anual de los pacientes que han utilizado uno o más de los antibióticos analizados.

antecedentes de control del uso de antimicrobianos en Suecia (Swedish STRAMA Project)¹⁵ y en Alemania (German SARI Project)^{16,17} cuyo objetivo era racionalizar el uso de antimicrobianos en UCI como medio para controlar el desarrollo de patógenos multirresistentes. En USA se dispone de información del proyecto AUR (Antimicrobial Use and Resistance) que incluye datos de consumo de antimicrobianos en relación con la especialidad de la UCI y de los marcadores de multirresistencia^{18,19}. En todos ellos, la utilización de antibióticos activos frente a CGP-MR se limita a la información del uso de glucopéptidos y en ninguno de ellos es posible valorar el impacto en el consumo de los nuevos antibióticos ni las características de los pacientes que los han utilizado.

En nuestro estudio los pacientes que han utilización uno de estos antibióticos han presentado un incremento en la estancia en UCI y en la mortalidad global intra-UCI dos veces superior a la del resto de pacientes que han utilizado otros antibióticos. La utilización de estos antibióticos es un marcador de gravedad e identifica un conjunto de pacientes con mayor

mortalidad sin que de ello pueda derivarse ninguna relación de causalidad.

Aunque los glucopéptidos continúan siendo en nuestro país la familia de antibióticos más utilizada ante la sospecha de infección por CGP-MR se ha observado una clara tendencia a disminuir su uso. En el año 2010, linezolid superó por primera vez a vancomicina en prescripciones absolutas así como en el número total de días acumulado de empleo de dicho antibiótico. Así mismo, daptomicina que es el antibiótico menos utilizado ha sido el que ha experimentado el crecimiento más importante en los últimos tres años aunque es probable que en ello influya el hecho de que se inició su comercialización a finales del año 2007. Probablemente el mayor conocimiento de las limitaciones de los glucopéptidos y de las ventajas de los nuevos antibióticos justifica este cambio en las tendencias de prescripción^{10-12, 20-23}. En ese sentido, varias sociedades científicas han publicado guías y recomendaciones para el tratamiento de infecciones por CGP-MR⁷⁻⁹. En todas ellas se reconoce la existencia de poblaciones

de riesgo para ser portadoras de CGP-MR y se propone en los procesos infecciosos de mayor gravedad (presencia de sepsis grave o shock séptico) iniciar el tratamiento empírico con los antibióticos más eficaces y seguros. Se recomienda utilizar linezolid en neumonías nosocomiales (en especial en las asociadas a ventilación mecánica) y en las infecciones del sistema nervioso central e iniciar daptomicina en las bacteriemias relacionadas con catéteres, infección de piel y partes blandas y endocarditis derechas. Estas recomendaciones no han incrementado el consumo global de los antibióticos activos frente a CGP-MR, que se mantiene estable, en los últimos 3 años, en torno al 14% pero sí han modificado su elección a favor de linezolid y daptomicina.

La principal indicación de estos antibióticos ha sido el tratamiento de infecciones adquiridas en UCI lo que ha sido especialmente frecuente cuando se ha utilizado linezolid y daptomicina. La prescripción de estos antibióticos en profilaxis ha sido escasa excepto en el caso de vancomicina y teicoplanina que han superado el 20% de sus indicaciones.

Estos antibióticos se han utilizado de forma dirigida en el 24% de los casos al igual que la utilización de todos los antimicrobianos empleados UCI, en los últimos años, para tratamiento de infecciones según datos del registro ENVIN-HELICS¹. Sin embargo se debe destacar la elevada utilización de daptomicina de forma dirigida que llega al 43% de todas sus indicaciones. Probablemente porque este antibiótico se utiliza en muchas ocasiones como rescate de otros tratamientos en los que ya existe conocimiento previo de la etiología de la infección.

Solo una tercera parte de estos antibióticos son valorados como apropiados cuando se emplean de forma empírica siendo la utilización de daptomicina la que se relaciona con la mayor tasa de valoración apropiada. Debe destacarse el escaso número de prescripciones de estos antibióticos sin realizar estudios microbiológicos lo que indica una utilización racional de los antimicrobianos. Por otro lado existe una elevada tasa de casos con cultivos negativos lo que indica probablemente un sobreuso difícil de justificar. Hasta un 20% de casos el tratamiento se considera no apropiado para los patógenos identificados, en este caso por el aislamiento de otros patógenos no susceptibles de tratamiento con estos antibióticos como bacilos gramnegativos u hongos.

Una tercera parte de los antibióticos analizados fueron retirados o cambiados durante su estancia en UCI. La mayor parte de los cambios fueron hechos para reducir el espectro del tratamiento lo que se justifica por elevado número de cultivos negativos y por los tratamientos no apropiados. En muy pocas ocasiones el motivo de cambio fue la aparición de resistencias durante el tratamiento, lo que es un hecho conocido en todos los antibióticos considerados. Por otro lado la retirada por efectos adversos ha sido más frecuente con la utilización de vancomicina y menos frecuente con el empleo de daptomicina.

Llama la atención que la mayoría de estos tratamientos se ha realizado en hospitales de tamaño grande, siendo anecdótico su empleo en hospitales de menos de 200 camas.

Es posible que existan diferencias en el nivel de gravedad de los pacientes ingresados en esos hospitales así como en la presencia de patógenos multirresistentes en el ecosistema de sus UCI lo que justificaría el menor uso de estos antibióticos.

Entre las limitaciones de este estudio se debe contemplar su carácter voluntario y multicéntrico que puede incorporar un sesgo de valoración. Por otro lado, existen variables en las que no se ha podido registrar el valor en todos los casos, en especial en aquellas que hacen referencia a la adecuación de los tratamientos y los motivos de cambio de antibióticos.

En conclusión se puede afirmar que existe una estabilidad en empleo de estos antibióticos en los pacientes críticos ingresados en UCI con una clara tendencia a disminuir la prescripción de glucopéptidos que se ve compensada por un incremento en la utilización de linezolid y daptomicina. Solo en una tercera parte de las indicaciones de tratamiento empírico con estos antibióticos se ha confirmado la presencia de patógenos susceptibles lo que justifica la elevada proporción de cambios en la mayoría de ocasiones como desescalada o ajuste terapéutico. El empleo de estos antibióticos debe ser motivo de reflexión antes, durante y especialmente para finalizar su indicación cuando no existan datos microbiológicos que justifiquen continuar su administración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS). Informes de los años 2008, 2009 y 2010. En: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. (Última visita, octubre 2011).
2. Malacarne P, Boccalatte D, Acquarolo A, Agostini F, Anghileri A, Giardino M, et al. Epidemiology of nosocomial infection in 125 Italian intensive care units. *Minerva Anestesiol* 2010; 76:13-23.
3. Alvarez Lerma F, Palomar M, Insausti J, Olaechea P, Cerdá E, Sánchez Godoy J, De la Torre MV; Grupo de Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI. Infecciones nosocomiales por *Staphylococcus aureus* en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos. *Med Clin (Barc)* 2006; 126:641-6.
4. Olaechea PM, Alvarez-Lerma F, Palomar M, Insausti J, López-Pueyo MJ, Martínez-Pellús A, Cantón ML; Grupo ENVIN-HELICS. Impacto de la bacteriemia primaria y relacionada con catéter intravascular causada por *Staphylococcus coagulasa* negative en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2011; 35:217-25.
5. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52:285-92.
6. Gudíol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM, et al. Consensus document for the treatment of bacteremia and endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27:105-15.

7. Mensa J, Barberán J, Llinares P, Picazo J, Bouza E, Alvarez-Lerma F, et al. Guidelines for the treatment on infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter 2008; 21:234-58.
8. Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs 2001; 61:525-51.
9. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 2004; 38:994-100.
10. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clin Infect Dis 2008; 46:193-20.
11. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Intern Med 2006; 166:2138-44.
12. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing vancomycin serum trough concentrations and incidence of nephrotoxicity. Am J Med 2010; 123:1143-9.
13. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system; Crit Care Med 1985; 13: 818-29.
14. Le Gall JR, Lemeshow S, Saunier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 1993; 270: 2.957-63.
15. Erlandsson M, Burman LG, Cars O, Gill H, Nilsson LE, Walther SM, Hanberger H; Strama-Icu Study Group. Prescription of antibiotic agents in Swedish intensive care units is empiric and precise. Scand J Infect Dis 2007; 39:63-9.
16. Meyer E, Schwab F, Jonas D, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI): 1. Antimicrobial use in German intensive care units. Intensive Care Med 2004; 30:1089-96.
17. Meyer E, Jonas D, Schwab F, Rueden H, Gastmeier P, Daschner FD. Design of a surveillance system of antibiotic use and bacterial resistance in German intensive care units (SARI). Infection 2003; 31:208-15.
18. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: project ICARE phase 2. Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) hospitals. Clin Infect Dis. 1999; 29:245-52.
19. 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.
20. Sakoulas G, Moise-Broder PA, Schentag J, Forrest A, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM. Relationship of MIC and bactericidal activity to efficacy of vancomycin for treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. J Clin Microbiol 2004; 42:2398-402.
21. Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:3315-20.
22. Haque NZ, Zuniga LC, Peyrani P, Reyes K, Lamerato L, Moore CL, et al. Relationship of vancomycin minimum inhibitory concentration to mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired, ventilator-associated, or health-care-associated pneumonia. Chest 2010; 138:1356-62.
23. Huh JW, Lim CM, Koh Y, Kim SH, Choi SH, Kim YS, et al. Relationship between the MIC of vancomycin and clinical outcome in patients with MRSA nosocomial pneumonia. Intensive Care Med 2011; 37:639-47.