



**EFFECTO DE LA ESTRATEGIA DE
ROTACIÓN ANTIBIÓTICA EN INFECCIÓN
BACTERIANA RESISTENTE EN UNIDADES
DE CUIDADOS INTENSIVOS: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

Autora: Lucía Matesanz Fernández-Arias

Tutora: Rocío López Herrero

Cotutor: Miguel Bardají Carrillo

Facultad de Medicina
Universidad de Valladolid
Curso 2023 - 2024

EFFECTO DE LA ESTRATEGIA DE ROTACIÓN ANTIBIÓTICA EN INFECCIÓN BACTERIANA RESISTENTE EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

ÍNDICE

1.	Resumen	2
2.	Introducción	3 - 7
2.1	Antibioterapia y Resistencias	3
2.2	Mecanismos de resistencia a antibióticos	3 - 4
2.3	Estrategias para reducir las resistencias a antibióticos	4 - 6
2.4	UCI y estrategia de rotación de antibióticos	6 - 7
3.	Materiales y Métodos	7 - 9
3.1	Estrategia de Búsqueda	7
3.2	Criterios de inclusión y exclusión	8
3.3	Selección de Artículos	8
3.4	Objetivos	9
4.	Resultados	9 - 16
4.1	Resultados de la búsqueda	9 - 10
4.2	Revisión de los artículos	10 - 12
4.3	Resistencias a antibióticos	13 - 14
4.4	Mortalidad	14
4.5	Consumo de antibióticos	14 - 15
4.6	Duración del ingreso en UCI y de la estancia hospitalaria	15
4.7	Riesgo de recibir un tratamiento empírico inadecuado	15
4.8	Incidencia de otras infecciones	15 - 16
5.	Discusión	16 - 18
6.	Conclusiones	18
7.	Referencias bibliográficas	19 - 20
8.	Anexos	21 - 22
8.1	Anexo 1: Abreviaturas	21
8.2	Recomendaciones de la Declaración PRISMA 2020	22
9.	Póster	23

1. RESUMEN

- Introducción:

Las resistencias antibióticas son un grave problema que amenaza a la salud mundial. Varios factores han derivado en esta situación: la prescripción inadecuada de antimicrobianos, el incumplimiento terapéutico, la falta de formación del personal sanitario, así como de la población en general, etc. Esta preocupación alcanza mayor magnitud en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), donde se buscan continuamente nuevas estrategias para combatir este grave problema. Una de ellas es la rotación de antibióticos, que busca crear una mayor homogeneidad en la prescripción empírica de antibióticos para, idealmente, lograr reducir las resistencias antibióticas.

- Materiales y Métodos:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en busca de estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de la estrategia de rotación de antibióticos en UCI. Siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020, se realizó una búsqueda utilizando las bases de datos de Pubmed y CINAHL. El principal objetivo del trabajo fue evaluar la efectividad de la rotación antibiótica en la prevención de desarrollo de resistencias antibióticas.

- Resultados:

Finalmente fueron 10 los estudios analizados en esta revisión sistemática. Se encontró una gran heterogeneidad en cuanto a metodología y resultados, mostrando algunos de ellos cierto beneficio relativo en cuanto a disminución de las resistencias antibióticas y la mortalidad en UCI. Además, analizando los principales efectos adversos de la rotación antibiótica, no se encontró un aumento del riesgo de recibir un tratamiento empírico inadecuado ni un aumento de la incidencia de otras infecciones.

- Conclusiones:

La estrategia de rotación de antibióticos podría ser una medida eficaz para combatir la alta prevalencia de bacterias resistentes en las UCI. No obstante, son esenciales más estudios que permitan evaluar la eficacia de este protocolo y sus efectos adversos para poder obtener un nivel de evidencia suficiente para universalizar una recomendación sobre su aplicación.

- Palabras clave:

Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), Rotación de antibióticos, Infección bacteriana resistente.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 ANTIBIOTERAPIA Y RESISTENCIAS

Desde el descubrimiento de los primeros antibióticos y su incorporación a la terapéutica internacional hacia la década de 1940, su utilización se ha extendido de forma masiva y exponencial por todo el mundo. Y, si bien son una de las principales armas terapéuticas de las que disponemos, nos encontramos actualmente frente a un grave problema que amenaza a la salud mundial: las resistencias a los antibióticos.

Los Centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) definen resistencia antimicrobiana como la capacidad que desarrollan ciertos gérmenes para neutralizar los medicamentos elaborados para eliminarlos [1]. Esto aplica a todos los tipos de antimicrobianos, como son los antibióticos, los antifúngicos y los antivirales.

Se calcula que aproximadamente 700.000 personas mueren cada año a nivel mundial como resultado de infecciones resistentes a antimicrobianos [2]. Incluso, debido al incremento que estamos presenciando en las últimas décadas, se estima que hacia el año 2050 podrían llegar a causar 10 millones de muertes cada año, por lo que su importancia es indudable [2].

El principal factor que ha derivado en esta situación es el uso inadecuado de los antimicrobianos [3,4]. No solo su utilización indiscriminada, sino también el mal cumplimiento terapéutico y la prescripción de manera sistemática e incorrecta [1].

Las tasas de consumo de antibióticos varían enormemente entre países, siendo España uno de los que mayor consumo global tienen respecto al resto de Europa, con una prevalencia estimada de utilización de antimicrobianos de cerca del 40% de la población a lo largo de un año [4]. Por ende, dentro de nuestro entorno, España es también uno de los países más afectados por las resistencias antibióticas [5]. No hay que olvidar que existe una relación directa entre el consumo de antibióticos a nivel poblacional y la diseminación de cepas resistentes [6,7].

2.2 MECANISMOS DE RESISTENCIA A ANTIBIÓTICOS

Existen diversos mecanismos por los que un germen, o más concretamente, una bacteria puede presentar resistencia a antibióticos. En primer lugar, puede existir una protección natural o intrínseca, al carecer de la diana terapéutica que utiliza el antibiótico [8], como puede ser el caso de la resistencia de las bacterias Gram negativas a la Vancomicina [9]. Por otra parte, las resistencias adquiridas, pueden generarse por diversas situaciones. Por ejemplo, pueden aparecer por mutaciones cromosómicas, por

mecanismos de transmisión horizontal (como a través de plásmidos, integrones, trasposones, ...) [8,10], por modificaciones enzimáticas, además de otros mecanismos de protección a nivel celular o poblacional, como puede ser la generación de biofilms de exopolisacáridos [6].

Además, pueden ocurrir procesos que doten a la bacteria de la capacidad de modificar la estructura del antibiótico para que este pierda su eficacia, bombearlo fuera de la célula o, incluso, destruirlo [6].

2.3 ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LAS RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

Hay que tener en cuenta que siempre va a haber ciertos riesgos inherentes a cualquier tratamiento o actuación médica. Concretamente, cabe recordar que la utilización de antibióticos es el principal factor de riesgo para la aparición de resistencias. Y que, administrado un antibiótico durante el tiempo suficiente, siempre acabará surgiendo una resistencia, que tendrá un carácter progresivo. Además, es probable que aquellas cepas que ya son resistentes a un antibiótico presenten también resistencias a otros. Y, una vez que aparece una resistencia, esta puede llegar a disminuir, pero de una manera lenta y progresiva [11].

Para tratar de combatir este gran problema, han ido surgiendo diferentes estrategias, centrándose, sobre todo, en una mejor prescripción de antibióticos, restringiéndose a los casos en que esté adecuadamente indicado y siempre utilizando aquel más apropiado, procurando un uso más razonable y cuidadoso.

Ninguna estrategia será completamente eficaz por si sola para resolver este problema, sino que debe aplicarse dentro de una intervención global y agresiva en múltiples ámbitos [1].

Algunos ejemplos de las estrategias que se están implementando son:

- Promover la concienciación y la educación entre la población general. No hemos de olvidar que el incumplimiento terapéutico es un importante factor que condiciona en gran medida la aparición de resistencias antibióticas. Y el impacto que esto pueda tener no es solo individual, sino que tiene repercusiones poblacionales importantes ya que favorece la selección de cepas resistentes al alcanzar concentraciones subóptimas del fármaco [12].
- La necesidad de generar mejores protocolos y guías terapéuticas, así como lograr una adecuada formación de todo el personal sanitario, buscando una mejora en la prescripción de antibióticos en todos los niveles asistenciales, tanto

hospitalarios como extrahospitalarios [13]. Así como limitar su extenso uso en la agricultura y la ganadería [2,7].

- Se han propuesto también múltiples estrategias basadas en modificar la prescripción. Pero, por desgracia, la utilidad y la eficacia que puedan tener muchos de estos protocolos en la práctica clínica aún no están claras, por lo que se necesitan más estudios para determinar su beneficio. Algunos enfoques sugieren, por ejemplo, limitar el uso de ciertos antibióticos o familias concretas, reservándolos para su aplicación como una última línea de tratamiento [13,14]. A este respecto, tenemos las recomendaciones emitidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que tratan de clasificar los diversos antibióticos y señalar aquellos cuya prescripción debería hacerse de manera más restringida [3].

Por otra parte, también se han propuesto las terapias combinadas con varios antimicrobianos, que consisten en utilizar dos o más antibióticos de manera simultánea. Además, modificar las dosis, vías o pautas de administración.

- También existen otros abordajes como la descontaminación selectiva del tracto digestivo o de orofaringe, que busca reducir la prevalencia de portadores asintomáticos de bacterias multirresistentes. Sin embargo, aún persiste la incertidumbre sobre el impacto que esta medida pueda tener en la adquisición de más resistencias [15].
- Propulsar la farmacovigilancia a escala mundial tanto en humanos como en animales [2].
- Mejorar los métodos de diagnóstico. Si bien en los últimos años se ha ido generalizando el uso de test de diagnóstico más novedosos y rápidos, su uso se restringe aun a ciertas patologías y entornos, no estando aun disponibles para la mayoría de procesos ni ofreciendo una batería suficientemente amplia de agentes etiológicos. Así, podría iniciarse un tratamiento dirigido más precozmente y recurrir menos a tratamientos empíricos, que generalmente son basados en antimicrobianos de amplio espectro, con el efecto que ello tiene sobre la generación de resistencias.
- Promover el desarrollo y uso de otras alternativas o tratamientos suplementarios a los antimicrobianos, como la vacunación, las terapias basadas en anticuerpos, bacteriófagos, ... [1].

Por supuesto, todo ello debe ir unido a otras medidas como una higiene adecuada de manos, utilización de métodos de protección barrera y el aislamiento de pacientes colonizados o infectados [2] y, especialmente a nivel hospitalario, dotar de los medios necesarios para lograr reducir las tasas de infección nosocomial.

2.4 UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS Y ESTRATEGIA DE ROTACIÓN DE ANTIBIÓTICOS

Uno de los ámbitos sanitarios en que este problema cobra mayor magnitud, son las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). En estas unidades, las tasas de infección nosocomial llegan a ser entre 5 y 10 veces más frecuentes que en otras áreas de los hospitales. Esto se relaciona con varios factores, como el extenso uso de antibióticos de amplio espectro, o la presencia de pacientes críticos con múltiples comorbilidades, inmunodeficiencias, malnutrición, realización de técnicas invasivas, uso de ventilación mecánica (VM), ingresos de larga duración, etc. [13,16]

Además, se ha encontrado que entre el 30% y el 60% del total de antibióticos prescritos en UCI son inadecuados o subóptimos [7].

Una estrategia que actualmente se valora utilizar en este tipo de unidades, son los protocolos de rotación o ciclaje de antibióticos. Esta estrategia consiste en utilizar de manera sistemática un antibiótico o familia de antibióticos como el preferido para el tratamiento empírico de las infecciones durante un periodo de tiempo. Ese antibiótico se va rotando de manera programada, de tal forma que va cambiando el tratamiento de primera línea de acuerdo a un protocolo preestablecido.

El resultado buscado es reducir las resistencias al disminuir durante un periodo de tiempo el uso de uno o varios antibióticos de los que se utilizan más habitualmente, generando mayor heterogeneidad en la prescripción [17].

Idealmente, el efecto de un protocolo de ciclaje sería acumulativo, de forma que los resultados obtenidos deberían valorarse a largo plazo preferiblemente [18].

Los resultados de esta estrategia podrían variar en función del número de antibióticos que se incluyan en la rotación, así como por la duración de cada ciclo. Serían necesarios estudios que dilucidaran cual sería la forma más eficaz de aplicar esta estrategia [19]. Por supuesto, los antibióticos que se utilicen deberían individualizarse teniendo en cuenta las condiciones epidemiológicas de cada área y hospital.

En contraposición, otra estrategia de gran relevancia es la mezcla de antibióticos. En este caso, el tratamiento empírico de primera línea cambia sistemáticamente en cada paciente que es ingresado en la unidad [17].

Por tanto, mientras que en un protocolo de ciclaje, la mayoría de pacientes de la unidad que reciben tratamiento antibiótico empírico estarían recibiendo el mismo fármaco simultáneamente, en la estrategia de mezcla de antibióticos, cada uno estaría recibiendo uno diferente. Así, mientras el ciclaje de antibióticos aboga por una prescripción más homogénea dentro de la unidad, la mezcla de antibióticos busca el objetivo opuesto, crear mayor heterogeneidad [20].

Los diferentes estudios publicados, aportan resultados dispares que no terminan de dilucidar si la estrategia de rotación de antibióticos es efectiva en la práctica clínica de las UCI. Por ello, el objetivo de esta revisión sistemática es tratar de obtener unos resultados globales que puedan tener una aplicación terapéutica en la lucha contra las resistencias antibióticas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Esta revisión sistemática se ha realizado siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [21,22]. (Adjuntadas en ANEXO 2)

3.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Para el proceso de selección de los artículos incluidos en esta revisión, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos Pubmed y CINAHL desde la creación de las mismas hasta febrero de 2024.

La búsqueda de literatura publicada se llevó a cabo utilizando una combinación óptima de los siguientes términos de búsqueda MESH: “ANTIBIOTIC CYCLING” o “ANTIBIOTIC ROTATION” y “ICU” o “INTENSIVE CARE UNIT”.

En la búsqueda inicial no se aplicaron restricciones en cuanto a idioma o fecha de publicación. Sin embargo, solo se revisaron estudios llevados a cabo en seres humanos.

3.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para la selección de los estudios, se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - Estudios aleatorizados llevados a cabo en seres humanos.
 - Estudios realizados en Unidades de cuidados intensivos médicas o quirúrgicas.
 - Estudios que incluyeran pacientes que recibieran una estrategia de rotación de antibióticos.
 - Estudios que comparen resultados de una estrategia de rotación antibiótica frente a un grupo o periodo de control.
 - Revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados.

- Criterios de Exclusión:
 - Artículos escritos en un idioma diferente al español o el inglés.
 - Artículos sin datos suficientes para realizar el estudio.
 - Estudios realizados en servicios diferentes a las unidades de cuidados intensivos.
 - Estudios que incluyeran pacientes con enfermedades hematológicas
 - Estudios realizados en unidades de cuidados intensivos pediátricas o neonatales.
 - Estudios que careciesen de grupo o periodo control.
 - Artículos en los que no fuese posible el acceso libre a la publicación completa.
 - Protocolos, guías clínicas, ensayos clínicos, comunicaciones, cartas al editor u otros tipos de artículos diferentes a los aceptados por los criterios de inclusión.

3.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para realizar la selección de artículos se revisaron en primer lugar los títulos y los resúmenes de todos los artículos encontrados para seleccionar aquellos más relevantes, y en caso de duda, se consultó a los tutores del TFG. A continuación, se revisaron los artículos completos de los estudios seleccionados siguiendo los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados; de nuevo, las discrepancias se resolvieron de forma consensuada con los tutores del TFG.

3.4 OBJETIVOS

- Objetivo principal: Evaluar la efectividad de la rotación de antibióticos en la prevención del desarrollo de resistencias antibióticas en UCI, en comparación con otras estrategias de antibioterapia empírica.
- Objetivos secundarios: evaluar otros efectos de la aplicación de esta estrategia en cuanto a variaciones en la mortalidad, consumo de antibióticos, duración del ingreso, riesgo de recibir un tratamiento empírico inadecuado y variaciones en la incidencia de otros patógenos en UCI.

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Inicialmente se recopilaron 85 artículos en total: 61 de PubMed y 24 de CINAHL. De estos, 20 artículos se encontraban duplicados, por lo que el número final de artículos únicos es 67.

Posteriormente se eliminaron un total de 32 artículos, por las siguientes razones:

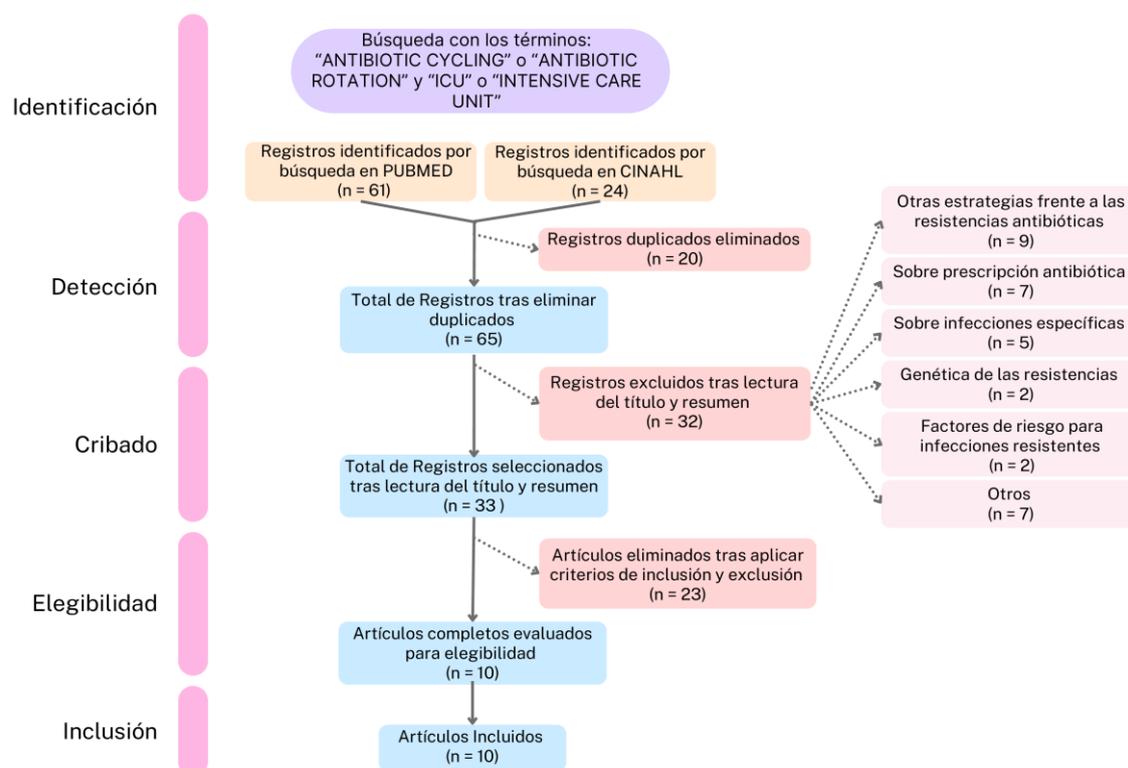
- 9 artículos trataban sobre las resistencias antibióticas y otras estrategias para combatirlas diferentes de la rotación de antibióticos.
- 7 artículos hablaban sobre otras formas de prescripción antibiótica.
- 5 artículos hacían referencia a infecciones específicas.
- 2 artículos versaban sobre la genética subyacente a las resistencias antibióticas.
- 2 artículos estudiaban diferentes factores de riesgo involucrados en la aparición de resistencias antibióticas.
- 7 artículos fueron eliminados por otros motivos (artículos no disponibles o de temática diferente a la de esta revisión: Modelos matemáticos, modelos de toma de decisiones, evolución de diferentes patógenos dentro de las UCI, neumonías por *Acinetobacter* multirresistente, efectos ecológicos del uso de Cefepima, etc.).

Al total de 33 artículos restantes, se aplicaron los criterios de inclusión previamente mencionados.

Se eliminó un total de 23 artículos que no cumplían los criterios de inclusión y, finalmente, 10 fueron los incluidos en esta revisión [18, 19, 23–30].

El proceso de selección queda reflejado en el diagrama de flujo (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de Flujo que representa de forma sintetizada el proceso de selección de los artículos incluidos en esta revisión sistemática, elaborado de acuerdo a las recomendaciones PRISMA 2020.



4.2 REVISIÓN DE LOS ARTÍCULOS

De los 10 artículos que finalmente fueron seleccionados para realizar esta revisión, encontramos cierta heterogeneidad tanto en su realización como en sus resultados. Las características principales de esos estudios se encuentran resumidas en la Tabla 1.

Todos estos estudios fueron publicados entre 2001 y 2022 y llevados a cabo en países de Europa y Estados Unidos. Son, en su mayoría, estudios observacionales retrospectivos o experimentales de cohortes, aplicados sobre pacientes adultos ingresados en UCI a los que se aplica un tratamiento antibiótico empírico.

La mayoría de ellos, estudian únicamente las infecciones por bacterias Gram negativas y solo en uno de estos estudios se especifica un protocolo de rotación de antibióticos individualizado para patógenos Gram positivos [26].

Varios de los estudios incluyeron solo a pacientes que fueron diagnosticados de una infección al presentar clínica sugestiva [18,24,25,27–29]. En cambio, hubo otros estudios en los que, además, se cuantificó a aquellos pacientes colonizados por algún patógeno que resultaron positivos en cultivos de vigilancia, aunque no presentasen clínica [19,23,26,30].

Lo más habitual dentro de esta selección de artículos, fueron aquellos en que se comparaba el protocolo de rotación de antibióticos frente a la terapia convencional de cada centro que, por lo general, se basaba en la decisión individual del facultativo responsable de cada paciente [18,24,25,27–30].

En dos de los estudios realizados por Van Duijn y cols. en dos periodos de tiempo diferentes [19,23], se realizó la comparación, además de con la terapia habitual, con un protocolo de mezcla de antibióticos en que, a cada nuevo paciente ingresado en la UCI que requiriese tratamiento antibiótico, se le administraba uno diferente.

Solo en uno de los artículos analizados, realizado por Van Loon y cols. [26], no hubo grupo control sino que se estudió la evolución de las resistencias a lo largo de los ciclos de la rotación.

Además, encontramos una gran variabilidad en la aplicación del protocolo de rotación. En primer lugar, los antibióticos que se incluyeron en la rotación variaron en cada estudio, así como las terapias de rescate previstas en cada caso. Pero, además, encontramos que la propia duración de los ciclos oscilaba entre 1 mes [18,24,28] y 4 meses [26].

Dos de estos estudios, realizados por Raineri y cols. y Gruson D y cols. [25,28], se centraron específicamente en pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a VM.

El tiempo de seguimiento de cada estudio osciló entre 16 meses [26] y 9 años [18]. Solo dos estudios aportaron resultados de la rotación de antibióticos a largo plazo, a los cinco años [28] y a los siete años de iniciar la rotación [18].

Es importante reseñar que, en tres de los estudios de esta revisión, aunque inicialmente se incorporó el uso de ciprofloxacino dentro de los ciclos de rotación, fue eliminado a lo largo del estudio debido a las altas tasas de resistencias que presentaba [18,24,30].

Tabla 1. Resumen de las características principales de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.

	Año	Periodo a estudio y país/países	Tipo de estudio	Pacientes incluidos	Estrategias a comparar	Antibióticos en la rotación	Número de pacientes incluidos
Van Duijn y cols. [19]	2018	06/2011 – 02/2014 Bélgica, Francia, Alemania, Portugal, Eslovenia	Aleatorizado, cruzado de cohortes	Pacientes ingresados en UCI con cultivos de cribado positivos	4 meses de tratamiento convencional, 9 meses de estrategia de rotación y 9 meses de estrategia de mezcla	Ciclos de 6 semanas de: Cefalosporinas de 3ª o 4ª generación, Piperacilina – Tazobactam y Carbapenems	1598: 745 en ciclaje y 853 en mezcla)
Van Duijn y cols. [23]	2022	06/2011 – 02/2014 Bélgica, Francia, Alemania, Portugal, Eslovenia	Aleatorizado, de cohortes anidado post-hoc	Pacientes ingresados en UCI diagnosticados de infección nosocomial	4 meses de tratamiento convencional, 9 meses de estrategia de rotación y 9 meses de estrategia de mezcla	Ciclos de 6 semanas de: Cefalosporinas de 3ª o 4ª generación, Piperacilina – Tazobactam y Carbapenems	1613: 855 en ciclaje y 758 en mezcla)
Bennett y cols. [24]	2007	2002 – 2004 USA	Observacional retrospectivo	Pacientes en UCI quirúrgica con diagnóstico de neumonía o sepsis abdominal	1 año de tratamiento convencional, 1 año de rotación antibiótica. Comparación con UCI médica del mismo centro (tratamiento convencional)	Ciclos de 1 mes de: Piperacilina – Tazobactam, Imipenem – Cilastina y Ciprofloxacino (durante 5 meses)	340: 103 previo a la rotación y 90 después en UCI quirúrgica y 147 en UCI médica
Sarraf-Yazdi y cols. [18]	2012	2000 – 2009 USA	Observacional retrospectivo	Pacientes en UCI quirúrgica con diagnóstico de infección por P. aeruginosa, E. coli o K. pneumoniae	2 años de tratamiento convencional y 7 años de rotación antibiótica - Comparación con UCI médica del mismo centro (tratamiento convencional)	Ciclos de 1 mes de: Piperacilina – Tazobactam, Imipenem – Cilastina y Ciprofloxacino (durante 5 meses)	1156: 185 previo a la rotación y 459 después en UCI quirúrgica y 512 en UCI médica
Raineri y cols. [25]	2010	01/2006 – 12/2006 Italia	Observacional retrospectivo	Pacientes en UCI con neumonía nosocomial asociada a VM con ≥ 48 h de ingreso en UCI	1 año de tratamiento convencional y 1 año de rotación antibiótica	Ciclos de 3 meses de: Piperacilina-Tazobactam, Fluoroquinolonas, Carbapenems y Cefalosporinas de 3ª o 4ª generación	1649: 827 previo a rotación y 822 durante la rotación
Van Loon y cols. [26]	2005	01/2001 – 06/2002 Países Bajos	Observacional retrospectivo	Pacientes ingresados en UCI quirúrgica con cultivos de vigilancia positivos	16 meses (4 ciclos) de rotación de antibióticos	Ciclos de 4 meses de: Levofloxacino / Clindamicina, Capirona / Flucloxacina o clindamicina, Levofloxacino / clindamicina, Piperacilina - Tazobactam / Flucloxacina o clindamicina	341
Raymond y cols. [27]	2001	11/1997 – 10/1999 USA	Experimental prospectivo de cohortes	Pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de neumonía, peritonitis o sepsis de origen incierto	1 año de tratamiento convencional y 1 año de rotación	Ciclos de 3 meses de: Ciprofloxacino \pm clindamicina / Carbapenems, Piperacilina – Tazobactam / Cefepima + Metronidazol, Carbapenems / Ciprofloxacino + clindamicina, Cefepima \pm clindamicina / Piperacilina - tazobactam	317: 175 previo a rotación y 142 durante la rotación
Gruson D y cols. [28]	2003	1995 – 2001 Francia	Observacional prospectivo	Pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de neumonía asociada a VM, distinguiendo casos precoces y tardíos ($< o \geq 7$ días de ventilación mecánica)	2 años de tratamiento convencional, 2 años de rotación y 3 años de uso de la rotación en rutina	Ciclos de 1 mes de: Amoxicilina + Ácido Clavulánico / cefepima, Cefotaxima / piperacilina – tazobactam, Ceftriaxona / Ticarcilina o Ácido Clavulánico, Cefepima / Ceftacídima	2856: 1004 previo a la rotación, 1029 en los primeros años de rotación, 823 durante la rotación en rutina
Merz y cols. [29]	2006	02/2000 – 06/2002 USA	Prospectivo antes – después	Pacientes ingresados en UCI médica durante ≥ 48 horas	4-5 meses de tratamiento convencional y 2 años de rotación	Ciclos de 3 – 4 meses de: Cefalosporinas, Fluoroquinolonas, Carbapenems, Penicilinas de espectro extendido	139: 34 previo a la rotación, 105 durante la rotación
Hedrick y cols. [30]	2008	12/2000 – 09/2002 USA	Prospectivo de cohortes	Pacientes ingresados en UCI médica durante ≥ 48 horas con cultivos de vigilancia positivos	4 meses de tratamiento convencional y 18 meses de rotación	Ciclos de 3 meses de: Cefepima, Ciprofloxacino (eliminado tras el primer ciclo), Piperacilina – Tazobactam y Carbapenems	301: 59 previo a la rotación y 242 durante la rotación

4.3 RESISTENCIAS A ANTIBIÓTICOS

Los resultados obtenidos de los 10 estudios analizados son dispares entre sí.

En primer lugar, los resultados publicados por Raymond y cols. [27] mostraron una disminución significativa del porcentaje de infecciones causadas por bacilos Gram negativos resistentes durante la estrategia de rotación de antibióticos (13.4% durante tratamiento convencional vs. 5.8% durante la rotación; $p=0.0006$), así como una disminución de las tasas de infección por estos microorganismos (7.7 infecciones/100 admisiones durante la terapia convencional vs. 2.5 durante la rotación; $p= 0.0001$).

En el estudio de Hedrick y cols. [30], solo se aisló *P. aeruginosa* con la frecuencia suficiente para extraer conclusiones. Durante el periodo de rotación, se dio un brote de *P. aeruginosa* resistente a ciprofloxacino, cefepima e imipenem-cilastina, que obligó a cambiar los antibióticos incluidos en la rotación, regresando, hacia el final del estudio, a las tasas iniciales.

Los resultados publicados por Bennett y cols. [24] y Sarraf-Yazdi y cols. [18], mostraron un aumento de la sensibilidad de *P. aeruginosa* a Ceftacídima (66.4% antes de la rotación vs. 81.0% durante la rotación; $p= 0.003$) y Piperacilina/Tazobactam (75.0% vs. 85.4%; $p= 0.02$), aunque una disminución no significativa de la sensibilidad a Ciprofloxacino (66.5% vs. 54.6%; $p= 0.06$). Para *E. coli*, describieron un aumento de la sensibilidad a Piperacilina/Tazobactam (46.0% vs. 83.1%; $p<0.0005$) y una disminución a Ciprofloxacino (94.6% vs. 71.8%; $p= 0.004$). Y no mostraron diferencias significativas para *E. cloacae* ni *K. pneumoniae*.

Dos de los estudios, publicados por Raineri y cols. [25] y Gruson D. y cols. [28], se centraron únicamente en los casos de neumonías asociadas a VM. Raineri y cols. [25], describieron una disminución no significativa de los casos provocados por bacterias Gram negativas resistentes (45.2% previo a la rotación vs. 34% durante la rotación; $p= 0.21$).

En cambio, aunque Gruson y cols. [28] no identificaron este efecto, describieron un aumento de la incidencia de bacilos Gram negativos potencialmente resistentes que, en la práctica, se acompañó, curiosamente, de una mejoría de la susceptibilidad de estos patógenos a los antimicrobianos. Además, observaron una disminución global de la incidencia de Neumonías asociadas a VM que se mantuvo a largo plazo (23% antes de la rotación, 15.7% al inicio de la rotación, 16.3% durante la rotación en rutina; $p= 0.002$).

Y, finalmente, los dos estudios que compararon la estrategia de rotación frente a la de mezcla de antibióticos [19,23], mostraron una prevalencia similar de bacterias Gram negativas resistentes (23% durante la rotación vs. 22% durante la mezcla; $p= 0.64$) y un

riesgo similar de adquirir infecciones multirresistentes durante el ingreso en UCI (7.3% durante la rotación vs. 5.1% durante la mezcla; $p= 0.13$).

4.4 MORTALIDAD

El estudio publicado por Raymond y cols. [27], tuvo como objetivo primario comparar la mortalidad antes del alta al utilizar una estrategia de rotación de antibióticos frente a la terapia convencional. Los resultados obtenidos mostraron una disminución significativa de la mortalidad total, en UCI y durante el tratamiento antibiótico al aplicar la rotación (38.1% durante la terapia convencional vs. 15.5% durante la rotación, $p < 0.0001$).

De igual manera, Hedrick y cols. [30], mostraron un descenso de la mortalidad al utilizar la rotación, aunque sin alcanzar significación estadística (41% durante la terapia convencional vs. 30% durante la rotación; $p = 0.161$). Así como una disminución de la mortalidad intrahospitalaria tras un diagnóstico de infección adquirida en UCI (53.% durante el tratamiento convencional, 38.4% durante la rotación, $p= 0.049$).

En cambio, en un estudio realizado por Van Duijn y cols. [19], no se evidenciaron cambios significativos de la mortalidad en ninguno de los tres periodos del estudio (11% durante periodo base, 11% durante rotación de antibióticos y 12% durante mezcla de antibióticos, $p = 0.38$). De igual manera que en el estudio realizado por Gruson D y cols. [28], donde tampoco se evidenciaron cambios en la mortalidad entre los tres periodos del estudio (40.6% durante tratamiento convencional, 37.2% durante rotación de antibióticos y 36.6% durante uso de rotación en rutina. p -valor no significativa).

El estudio de Merz y cols. [29] fue el único de los 10 estudios incluidos en esta revisión que mostró un aumento de la mortalidad al incorporar la estrategia de rotación de antibióticos (21% durante tratamiento convencional, 41% durante la rotación, $p= 0.03$).

4.5 CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

Al incorporar la estrategia de rotación de antibióticos, en varios de los estudios se evidenció un cambio significativo en la prescripción y el uso de antimicrobianos. Por ejemplo, cabe reseñar que en el estudio llevado a cabo por Raymond y cols. [27], disminuyó la utilización de aminoglucósidos ($p= 0.0001$), vancomicina ($p= 0.009$), trovafloxacino ($p= 0.003$) y antifúngicos ($p= 0.02$) y aumentó el uso global de clindamicina ($p= 0.01$).

Van Loon y cols. [26], encontraron que a lo largo de los ciclos de rotación, el uso global de antibióticos aumento un 24% durante los 16 meses de estudio (de 816 a 1099 Dosis

/día/1000 pacientes). En comparación con el primer periodo del estudio, el uso de los antibióticos protocolizados en la rotación aumentó un 74% (carbapenems: 159.5% durante el 3º ciclo, aminoglucósidos 110% en el 4º ciclo), aunque hay que tener en cuenta que en este estudio solo se rotaron dos familias de antibióticos.

4.6 DURACIÓN DEL INGRESO EN UCI Y DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Ni el estudio de Van Duijn y cols. [19] ni el de Raymond y cols. [27], evidenciaron cambios significativos en la duración la estancia en UCI al utilizar la estrategia de rotación de antibióticos (Van Duijn y cols. [19]: 6,9 días durante tratamiento convencional, 6,9 días durante ciclaje y 7,1 días durante mezcla. Raymond y cols. [27]: 4.3 días durante el tratamiento convencional, 3.8 días durante la rotación; $p= 0.22$).

En cambio, en el estudio realizado por Hedrick y cols. [30], se demostró una disminución significativa de la estancia media hospitalaria al utilizar la rotación de antibióticos (39.6 días durante el tratamiento convencional vs. 29.8 días durante la rotación; $p 0.030$).

4.7 RIESGO DE RECIBIR UN TRATAMIENTO EMPÍRICO INADECUADO

Los resultados publicados por Merz y cols. [29], demostraron que el 89% de los pacientes recibieron un tratamiento empírico adecuado durante la rotación, sin una disminución significativa respecto al tratamiento convencional, por lo que no tuvo un impacto negativo.

4.8 INCIDENCIA DE OTRAS INFECCIONES

El estudio realizado por Gruson D y cols. [28], mostró un aumento de la incidencia de infecciones por Gram positivos durante los primeros años tras instaurar la rotación de antibióticos. Sin embargo, en el tercer periodo de su estudio, cuando la rotación se utilizaba como protocolo de rutina, esa incidencia disminuyó hasta alcanzar los mismos niveles que tenían previamente a la introducción de esta estrategia (Tratamiento convencional: 25.6%, Rotación: 32.3%, Rotación en rutina: 26.7%).

Raymond y cols. [27], encontraron una disminución significativa de las infecciones por cocos Gram positivos (25.4% durante tratamiento convencional, 17.9% durante la rotación; $p= 0.015$), específicamente, por *S. aureus* y *S. epidermidis* resistentes a oxacilina (*S. aureus*: 3.4% vs 1.6%; $p= 0.02$. *S. epidermidis*: 7.0% vs. 4.6%, $p= 0.05$), y *Enterococcus spp.* resistente a gentamicina (2.4% vs. 0.8%; $p= 0.01$), *Pseudomonas spp.* (2.9% vs, 1.1%; $p= 0.01$) y *Acinetobacter spp* (3.0% vs. 0.5%; $p= 0.0003$). Así como

una disminución no significativa de las tasas de infección por *Enterococcus spp* resistente a vancomicina ($p= 0.17$), *S. maltophilia* ($p= 0.86$), *B. cepacia* ($p= 0.07$) y *E. coli* ($p= 0.14$).

5. DISCUSIÓN

La rotación de antibióticos se postula como una nueva estrategia para combatir las altas tasas de resistencia a antibióticos en las UCI. Sin embargo, son escasos los estudios disponibles que midan su eficacia en la práctica clínica. En esta revisión sistemática, analizamos los resultados obtenidos en 10 estudios diferentes, encontrando que en muchos de ellos no se llegaba a alcanzar significación estadística para las variables a estudio.

En cuanto al efecto de esta estrategia sobre las resistencias antibióticas, varios de los estudios describen mejoría parcial en los perfiles de sensibilidad de algunos patógenos [18,24,27] y, en dos de ellos, una posible disminución de la mortalidad en UCI [27,30]. Especialmente, cabe resaltar los resultados favorables que se evidenciaron en los dos estudios que aplicaron esta terapia específicamente sobre las neumonías asociadas a ventilación mecánica [18,24].

En los dos estudios en que se comparó rotación con mezcla de antibióticos [19,23], los resultados de ambas estrategias fueron similares. Al igual que ocurrió en un metaanálisis realizado por Li y cols. [17], en que se postuló que, tanto la estrategia de rotación como la de mezcla tenían resultados mejores que los de la terapia convencional pero, entre ambas, los resultados eran similares.

Otro punto para tener en cuenta son los posibles efectos adversos de esta estrategia, tanto a nivel económico como en el afloramiento de otros patógenos y el riesgo de prescribir empíricamente un antibiótico que no cubra al microorganismo específico a tratar.

A este respecto, puesto que la mayoría de estos estudios están enfocados únicamente en el tratamiento de las infecciones bacterianas por Gram negativos, también es relevante el impacto que pueda tener sobre el resto de patógenos habituales en UCI, tanto bacterias Gram positivas como otros gérmenes multirresistentes. Raymond y cols. [27], detectaron significativas variaciones en la incidencia de algunos patógenos que, en su mayoría, se vieron favorecidos por esta estrategia, incluidas las bacterias Gram positivas. Sin embargo, Gruson D y cols. [28], describieron un aumento transitorio de su incidencia al iniciar este protocolo, que luego volvió a los niveles basales con el paso de los ciclos.

Una de las principales bacterias en que se han descrito mayores incidencias como consecuencia del uso de las antibioterapias de amplio espectro es *Stenotrophomonas maltophilia* [31]. Dentro de los estudios incluidos en esta revisión, ninguno describió cambios significativos ni en su incidencia, ni en su tasa de resistencias [25,27,29,30]. A este respecto, el estudio específico publicado por Pakyz y Farr y cols. [31], encontró, durante un protocolo de rotación de antibióticos, un aumento de las tasas de colonización por este microorganismo que no se acompañó de un aumento en el número de infecciones.

En cuanto al coste y la utilización de antibióticos, la implementación de una estrategia de rotación varía significativamente la prescripción de algunas familias de antibióticos en función del protocolo que se establezca [32]. Raymond y cols. [27], fueron los únicos que evaluaron el coste de implementar esta estrategia, no encontrando variaciones significativas.

Por otra parte, cuando se utiliza un antimicrobiano de manera empírica, existe el riesgo de que no cubra adecuadamente al patógeno que se está intentando erradicar. Esto tiene una relación directa con la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria [29]. Siendo el objetivo principal del estudio realizado por Merz y cols. [29], en el que demostraron que el 89% de los pacientes recibían una terapia apropiada, sin cambios significativos respecto a la terapia convencional.

Por último, hay que tener en cuenta el efecto que implementar esta medida en la UCI pueda tener para todo el ecosistema hospitalario. El estudio publicado por Hughes y cols. [33], realizado simultáneamente a la implementación de un protocolo de rotación en UCI, evaluó el impacto de esta medida sobre otras áreas del mismo hospital, mostrando una disminución de la morbilidad asociada a las infecciones.

Por tanto, la estrategia de rotación de antibióticos en UCI podría ser una importante medida a implementar en la lucha contra las resistencias antibióticas. Pese a que no disponemos actualmente de la suficiente evidencia científica para recomendar la expansión de esta medida, los resultados recogidos en esta revisión muestran que podría tener un impacto positivo en cuanto a la disminución de las resistencias antibióticas y la mortalidad en UCI, sin conllevar, a priori, importantes efectos adversos en cuanto a la aparición de nuevas resistencias, el riesgo de recibir un tratamiento empírico inadecuado ni el coste asociado.

No obstante, son necesarios más estudios que diluciden, no solo cuan eficaz podría ser esta medida, sino también la mejor manera de aplicarla para optimizar sus resultados (duración de los ciclos, variedad de antibióticos o familias a incluir, etc.). Estos estudios,

idealmente, deberían ser aleatorizados, multicéntricos (por conglomerados), que evalúen las tasas de colonización preferiblemente sobre las tasas de infección, que tengan en cuenta las rutas de adquisición (transmisión cruzada, selección endógena, desarrollo de nuevas resistencias) y que tenga en cuenta otros factores de confusión, como las características de los pacientes, otras medidas para el control de las infecciones, así como el uso y coste de los antibióticos [34].

Este estudio tiene varias limitaciones. Cabe reseñar la gran heterogeneidad, tanto en el modo de aplicar la rotación de antibióticos (familias incluidas, duración de los ciclos, etc.), como la población a estudio (pacientes infectados frente a colonizados, aplicando a todos los pacientes de UCI, solo neumonías asociadas a ventilación, solo pacientes con peritonitis, neumonía o sepsis, etc.) y la duración del estudio. Además, suponiendo que la rotación de antibióticos tendría un beneficio acumulativo, solo dos de los estudios se realizaron a largo plazo [18,28]. Y, por supuesto, no hemos de olvidar las diferencias epidemiológicas y metodológicas de cada país y cada centro.

6. CONCLUSIONES

Las resistencias antibióticas son una amenaza para la salud mundial, por lo que buscar estrategias para combatirlas es esencial.

La rotación de antibióticos se postula como una estrategia eficaz para aplicar en UCI.

En esta revisión sistemática que incluye 10 estudios, los resultados obtenidos son dispares y no aportan un nivel de evidencia suficiente para poder recomendar la aplicación de esta estrategia. No obstante, los resultados muestran un posible beneficio en cuanto a disminución de las resistencias y de la mortalidad en UCI, con resultados positivos respecto al riesgo bajo de prescribir un tratamiento empírico inadecuado o de provocar un aumento de la incidencia de otros patógenos.

Por ello, es esencial la realización de más estudios para poder dilucidar su efectividad en la práctica clínica.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Antibiotic resistance threats in the United States, 2019 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); 2019 [citado 2024 abr 28]. Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82532>
2. Collier P, O'Neill LJ. Two years on: an update on achievement towards the recommendations of the antimicrobial resistance report. *J. Appl. Microbiol.* 2018;125:308-12.

3. Llor C, Hoyos Mallecot Y, Moragas A, Troncoso-Mariño A, Bjerrum L, Villmones HC. New paradigms on antibiotic recommendations for community-acquired infections in Spain. *Aten. Primaria* 2023;55:102648.
4. Serna MC, Ribes E, Real J, Galván L, Gascó E, Godoy P. [High exposure to antibiotics in the population and differences by sex and age]. *Aten. Primaria* 2011;43:236-44.
5. Lushniak BD. Antibiotic resistance: a public health crisis. *Public Health Rep. Wash. DC* 1974 2014;129:314-6.
6. Fukushima R. [Therapeutic antibiotics for postoperative infection: antibiotic heterogeneity]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2006;107:219-23.
7. Diaz E, Rello J. Top ten list in antibiotic policy in the ICU. *CHEST* 2002;122:712-4.
8. bacterias.pdf [Internet]. [citado 2024 abr 28];Available from: <https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/bacterias.pdf>
9. 9786077743484.pdf [Internet]. [citado 2024 abr 28];Available from: <https://www.berri.es/pdf/FARMACOLOGIA%20Y%20TERAPEUTICA%20EN%20ODONTOLOGIA%E2%80%9A%20FUNDAMENTOS%20Y%20GU%C3%8DA%20PR%C3%81CTICA/9786077743484>
10. Serna C, Gonzalez-Zorn B. Antimicrobial resistance and One Health. *Rev. Espanola Quimioter. Publicacion Of. Soc. Espanola Quimioter.* 2022;35 Suppl 3:37-40.
11. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit. Care Med.* 2001;29:N135-142.
12. Lázaro E, Oteo J. Evolución del consumo y de la resistencia a antibióticos en España.
13. Pujol M, Gudiol F. Evidence for antibiotic cycling in control of resistance. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2001;14:711-5.
14. Raymond DP, Pelletier SJ, Sawyer RG. Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2002;23:497-501.
15. Plantinga NL, Wittekamp BHJ, van Duijn PJ, Bonten MJM. Fighting antibiotic resistance in the intensive care unit using antibiotics. *Future Microbiol.* 2015;10:391-406.
16. Carlet J, Ben Ali A, Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2004;17:309-16.
17. Li XJ, Liu Y, Du L, Kang Y. The Effect of Antibiotic-Cycling Strategy on Antibiotic-Resistant Bacterial Infections or Colonization in Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews Evid. Based Nurs.* 2020;17:319-28.
18. Sarraf-Yazdi S, Sharpe M, Bennett KM, Dotson TL, Anderson DJ, Vaslef SN. A 9-Year retrospective review of antibiotic cycling in a surgical intensive care unit. *J. Surg. Res.* 2012;176:e73-78.
19. van Duijn PJ, Verbrugghe W, Jorens PG, Spöhr F, Schedler D, Deja M, et al. The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect. Dis.* 2018;18:401-9.
20. van Duijn PJ, Bonten MJ, Bonten MJM. Antibiotic rotation strategies to reduce antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria in European intensive care units: study protocol for a cluster-randomized crossover controlled trial. *Trials* 2014;15:277-277.

21. PRISMA statement [Internet]. PRISMA Statement [citado 2024 may 1]; Available from: <https://www.prisma-statement.org>
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
23. van Duijn PJ, Verbrugghe W, Jorens PG, Spöhr F, Schedler D, Deja M, et al. The effects of antibiotic cycling and mixing on acquisition of antibiotic resistant bacteria in the ICU: A post-hoc individual patient analysis of a prospective cluster-randomized crossover study. *PloS One* 2022;17:e0265720.
24. Bennett KM, Scarborough JE, Sharpe M, Dodds-Ashley E, Kaye KS, Hayward TZ, et al. Implementation of antibiotic rotation protocol improves antibiotic susceptibility profile in a surgical intensive care unit. *J. Trauma* 2007;63:307-11.
25. Raineri E, Crema L, Dal Zoppo S, Acquarolo A, Pan A, Carnevale G, et al. Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit: impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* 2010;29:1015-24.
26. van Loon HJ, Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, van der Werken C, Verhoef J, et al. Antibiotic rotation and development of gram-negative antibiotic resistance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;171:480-7.
27. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit. Care Med.* 2001;29:1101-8.
28. Gruson D, Hilbert G, Vargas F, Valentino R, Bui N, Pereyre S, 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;31:1908-14.
29. Merz LR, Warren DK, Kollef MH, Fridkin SK, Fraser VJ. The impact of an antibiotic cycling program on empirical therapy for gram-negative infections. *Chest* 2006;130:1672-8.
30. Hedrick TL, Schulman AS, McElearney ST, Smith RL, Swenson BR, Evans HL, et al. Outbreak of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections during a quarterly cycling antibiotic regimen. *Surg. Infect.* 2008;9:139-52.
31. Pakyz AL, Farr BM. Rates of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization and infection in relation to antibiotic cycling protocols. *Epidemiol. Infect.* 2009;137:1679-83.
32. Merz LR, Warren DK, Kollef MH, Fraser VJ. Effects of an antibiotic cycling program on antibiotic prescribing practices in an intensive care unit. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48:2861-5.
33. Hughes MG, Evans HL, Chong TW, Smith RL, Raymond DP, Pelletier SJ, et al. Effect of an intensive care unit rotating empiric antibiotic schedule on the development of hospital-acquired infections on the non-intensive care unit ward. *Crit. Care Med.* 2004;32:53-60.
34. Nijssen S, Bootsma M, Bonten M. Potential confounding in evaluating infection-control interventions in hospital settings: changing antibiotic prescription. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2006;43:616-23.

8. ANEXOS

8.1 ANEXO 1: ABREVIATURAS

- CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- VM: Ventilación Mecánica.

8.2 ANEXO 2: RECOMENDACIONES DE LA DECLARACIÓN PRISMA 2020



PRISMA 2020 Checklist

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported (page)
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	0
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	3-7
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	9
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	8
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	7
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	7
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	8
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	9
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	9
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	No applicable
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	No applicable
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	8
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	No applicable
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	No applicable
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	10
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	No applicable
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	No applicable
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	No applicable
Certainty	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	No applicable

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported (page)
RESULTS			
assessment			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	9-10
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	9
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	9-12
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	No applicable
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	13-16
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	13-16
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	No applicable
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	No applicable
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	No applicable
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	No applicable
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	No applicable
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	16-18
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	16-18
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	No applicable
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	16-18
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	No applicable
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	No applicable
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	No applicable
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	No applicable
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	No applicable
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	No applicable

9. PÓSTER

EFFECTO DE LA ESTRATEGIA DE ROTACIÓN ANTIBIÓTICA EN INFECCIÓN BACTERIANA RESISTENTE EN UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Autora: Lucía Matesanz Fernández - Arias
Tutores: Rocío López Herrero, Miguel Bardají Carrillo

Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid



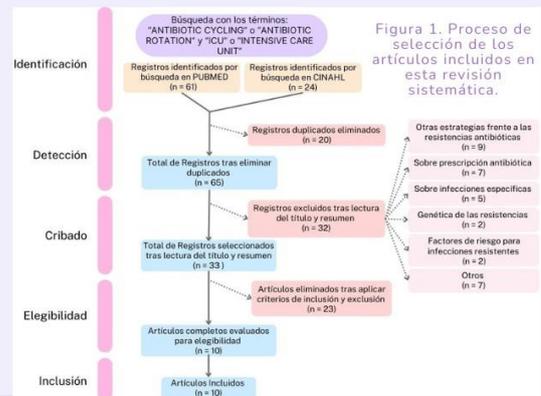
INTRODUCCIÓN

Las resistencias antibióticas son una grave amenaza a la salud mundial. Tienen relación con varios factores: el incumplimiento terapéutico, la prescripción inadecuada, la desinformación, etc. Su impacto es especialmente importante en las UCI. Por ello, se buscan nuevas estrategias, como la rotación de antibióticos, que trata de disminuir las resistencias creando mayor homogeneidad en la prescripción empírica de antibióticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática utilizando las bases de datos de Pubmed y CINAHL en busca de estudios que evaluaran la eficacia y seguridad de la estrategia de rotación de antibióticos en UCI y, en especial, sus efectos en la prevención del desarrollo de resistencias antibióticas.

RESULTADOS



	Año	Periodo a estudio y país/paises	Tipo de estudio	Pacientes incluidos	Estrategias a comparar	Antibióticos en la rotación	Número de pacientes incluidos
Van Duijn y cols. [1]	2018	05/2011 – 02/2014 Bélgica, Francia, Alemania, Portugal, Eslovenia	Aleatorizado, cruzado de cohortes	Pacientes ingresados en UCI con cultivos de cribado positivos	4 meses de tratamiento convencional, 9 meses de estrategia de rotación y 9 meses de estrategia de mezcla	Ciclos de 6 semanas de: Cefalosporinas de 3ª o 4ª generación, Piperacilina – Tazobactam y Carbapenems	1598: 745 en ciclo y 853 en mezcla
Van Duijn y cols. [2]	2022	05/2011 – 02/2014 Bélgica, Francia, Alemania, Portugal, Eslovenia	Aleatorizado, de cohortes anidado post-hoc	Pacientes ingresados en UCI diagnosticados de infección nosocomial	4 meses de tratamiento convencional, 9 meses de estrategia de rotación y 9 meses de estrategia de mezcla	Ciclos de 6 semanas de: Cefalosporinas de 3ª o 4ª generación, Piperacilina – Tazobactam y Carbapenems	1613: 855 en ciclo y 758 en mezcla
Bennett y cols. [3]	2007	2002 – 2004 USA	Observacional retrospectivo	Pacientes en UCI quirúrgica con diagnóstico de neumonía o sepsis abdominal	1 año de tratamiento convencional, 1 año de rotación antibiótica. Comparación con UCI médica del mismo centro (tratamiento convencional)	Ciclos de 1 mes de: Piperacilina – Tazobactam, Imipenem – Clasiplina y Ciprofloxacino (durante 5 meses)	340: 103 previo a la rotación y 90 después en UCI quirúrgica y 147 en UCI médica
Sarraf-Yazdi y cols. [4]	2012	2000 – 2009 USA	Observacional retrospectivo	Pacientes en UCI quirúrgica con diagnóstico de infección por P. aeruginosa, E. coli o K. pneumoniae	2 años de tratamiento convencional y 7 años de rotación antibiótica - Comparación con UCI médica del mismo centro (tratamiento convencional)	Ciclos de 1 mes de: Piperacilina – Tazobactam, Imipenem – Clasiplina y Ciprofloxacino (durante 5 meses)	1156: 185 previo a la rotación y 459 después en UCI quirúrgica y 512 en UCI médica
Raineri y cols. [5]	2010	01/2006 – 12/2006 Italia	Observacional retrospectivo	Pacientes en UCI con neumonía nosocomial asociada a VM con ≥ 48h de ingreso en UCI	1 año de tratamiento convencional y 1 año de rotación antibiótica	Ciclos de 3 meses de: Piperacilina – Tazobactam, Carbapenems y Cefalosporinas de 3ª o 4ª generación	1649: 827 previo a rotación y 822 durante la rotación
Van Loon y cols. [6]	2005	01/2001 – 06/2002 Países Bajos	Observacional retrospectivo	Pacientes ingresados en UCI quirúrgica con cultivos de vigilancia positivos	16 meses (4 ciclos) de rotación de antibióticos	Ciclos de 4 meses de: Levofloxacino / Clindamicina, Casiprina / Flucloracina o clindamicina, Levofloxacino / clindamicina, Piperacilina – Tazobactam / Flucloracina o clindamicina	341
Raymond y cols. [7]	2001	11/1997 – 10/1999 USA	Experimental prospectivo de cohortes	Pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de neumonía, peritonitis o sepsis de origen incierto	1 año de tratamiento convencional y 1 año de rotación	Ciclos de 3 meses de: Ciprofloxacino + clindamicina / Carbapenems, Piperacilina – Tazobactam / Cefepima + Metronidazol, Carbapenems / Ciprofloxacino + clindamicina, Cefepima + clindamicina / Piperacilina – Tazobactam	317: 175 previo a rotación y 142 durante la rotación
Grunson D. y cols. [8]	2003	1995 – 2001 Francia	Observacional prospectivo	Pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de neumonía asociada a VM, distinguiendo casos precoces y tardíos (< o ≥ 7 días de ventilación mecánica)	2 años de tratamiento convencional, 2 años de rotación y 3 años de uso de la rotación en rutina	Ciclos de 1 mes de: Amoxicilina + Ácido Clavulánico / cefepima, Cefotaxima / piperacilina – tazobactam, Ceftriaxona / Ticarcilina o Ácido Clavulánico, Cefepima / Ceftazidima	2856: 1004 previo a la rotación, 1029 en los primeros años de rotación, 823 durante la rotación en rutina
Merz y cols. [9]	2006	02/2000 – 08/2002 USA	Prospectivo antes – después	Pacientes ingresados en UCI médica durante ≥ 48 horas	4,5 meses de tratamiento convencional y 2 años de rotación	Ciclos de 3 – 4 meses de: Cefalosporinas, Fluoroquinolonas, Carbapenems, Penicilinas de espectro extendido	139: 34 previo a la rotación, 105 durante la rotación
Hedrick y cols. [10]	2008	12/2000 – 09/2002 USA	Prospectivo de cohortes	Pacientes ingresados en UCI médica durante ≥ 48 horas con cultivos de vigilancia positivos	4 meses de tratamiento convencional y 16 meses de rotación	Ciclos de 3 meses de: Cefepima, Ciprofloxacino (eliminado tras el primer ciclo), Piperacilina – Tazobactam y Carbapenems	301: 59 previo a la rotación y 242 durante la rotación

Tabla 1. Resumen de las características principales de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.

BIBLIOGRAFÍA

- van Duijn PJ, Verbrugge W, Jorens PG, Spöhr F, Schedler D, Deja M, et al. The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18:401-9.
- van Duijn PJ, Verbrugge W, Jorens PG, Spöhr F, Schedler D, Deja M, et al. The effects of antibiotic cycling and mixing on acquisition of antibiotic resistant bacteria in the ICU: A post-hoc individual patient analysis of a prospective cluster-randomised crossover study. *PLoS One* 2022;17:e0265720.
- Bennett KM, Scarborough JE, Sharpe M, Dodds-Ashley E, Kaye KS, Hayward TZ, et al. Implementation of antibiotic rotation protocol improves antibiotic susceptibility profile in a surgical intensive care unit. *J Trauma* 2007;63:307-11.
- Sarraf-Yazdi S, Sharpe M, Bennett KM, Dotson TL, Anderson DJ, Vaslef SN. A 9-year retrospective review of antibiotic cycling in a surgical intensive care unit. *J Surg Res* 2012;176:e73-78.
- Raimeri E, Crema L, Dal Zoppo S, Acquarolo A, Pan A, Carnevale G, et al. Rotation of antimicrobial therapy in the intensive care unit: impact on incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019;38:1015-24.
- van Loon HJ, Vriens MR, Fluit AC, Troelstra A, van der Werken C, Verhoef J, et al. Antibiotic rotation and development of gram-negative antibiotic resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:480-7.
- Raymond DP, Peltier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Hamm LL, Pruett TL, et al. Impact of a rotating empiric antibiotic schedule on infectious mortality in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29:1101-8.
- Grunson D, Hibert G, Vargas F, Valente R, Bai N, Perere S, 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;31:1908-14.
- Merz LR, Warren DK, Kollif MH, Fridkin SK, Fraser VJ. The impact of an antibiotic cycling program on empirical therapy for gram-negative infections. *Chest* 2006;130:1672-8.
- Hedrick TL, Sahalman AS, McElsaney ST, Smith RL, Swenson BR, Evans HL, et al. Outbreak of resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections during a quarterly cycling antibiotic regimen. *Surg Infect (Larchmt)* 2008;9:139-52.

Finalmente, fueron 10 los estudios analizados en esta revisión sistemática.

Se encontró una gran heterogeneidad en cuanto a metodología y resultados, mostrando algunos de ellos cierto beneficio relativo en cuanto a disminución de las resistencias antibióticas y la mortalidad en UCI. Analizando los principales efectos adversos, no se encontró un aumento del riesgo de recibir un tratamiento empírico inadecuado ni un aumento de la incidencia de otras infecciones.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Existe gran variabilidad entre los estudios existentes, tanto en la metodología como en el protocolo de rotación aplicado. La rotación de antibióticos podría ser una medida eficaz para combatir la alta prevalencia de bacterias resistentes en las UCI, aunque hay que tener en cuenta posibles efectos adversos, como el riesgo de recibir un tratamiento antibiótico empírico inadecuado, el aumento de incidencia de otros microorganismos o un aumento de la utilización de antimicrobianos. Por todo ello, son esenciales más estudios que permitan evaluar la eficacia de este protocolo y sus efectos adversos para poder obtener un nivel de evidencia suficiente para universalizar una recomendación sobre su aplicación.