

EVOLUCION DEL CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS (ATB) Y SU RELACION CON LA EMERGENCIA DE MICROORGANISMOS RESISTENTES.

Autores: Juan Carlos Chuluyan, Graciela S. Guaragna, Graciela Guzman, Arnaldo D. Casiró.
Grupo de Trabajo de Infectología. Hospital General de Agudos "Dr. T. Alvarez"

Introducción

El conocimiento de la utilización de los antibióticos (ATB) constituye un instrumento útil en el diseño de estrategias dirigidas a su control y uso más racional en las instituciones de salud. La utilización indiscriminada de antimicrobianos trae como consecuencia la selección de microorganismos resistentes.

Muchos trabajos han demostrado la relación entre un mayor consumo de ATB de amplio espectro y el aumento de la resistencia bacteriana. Nuestro hospital no es ajeno a ello, y en un trabajo presentado en las XLII Jornadas Científicas del Hospital Alvarez, notificamos sobre el aumento en el aislamiento de microorganismos resistentes desde el año 2003 al 2007.

El conocimiento del perfil de resistencia es una de las herramientas utilizadas a la hora de elegir esquemas terapéuticos para un uso prudente de los ATB. El objetivo del presente trabajo es comparar el consumo de ATB en el Hospital Alvarez, en períodos similares y relacionarlos con la emergencia de microorganismos multiresistentes.

Objetivos

- Comparar el consumo de ATB en el Hospital Alvarez, analizando períodos similares (primer semestre de 2004, 2007, 2008 y 2009)
- Relacionar el consumo de atb con los aislamientos de microorganismos en el primer semestre de 2004 con el primer semestre de 2008

Materiales y métodos

Se buscaron los datos de:

- a) Pacientes/días del 1° semestre 2004, 2007, 2008 y 2009. Para el cálculo no se tuvieron en cuenta los pacientes/días de los servicios de psiquiatría dado que los pacientes que requieren ATB endovenosos de amplio espectro generalmente son trasladados al Servicio de Clínica Médica; ni los de pediatría por no tener claramente definidas las dosis diarias definidas (DDD) de los ATB.
- b) Microorganismos aislados en el 1° semestre de

2004 y 2008 con porcentajes de resistencias

c) El consumo de ATB en gramos de ese período.

Se analizó el consumo de ATB en base a las dosis diarias definidas (DDD) /1000 pacientes/día

Las DDD de los atb considerados fueron: Ampicilina-sulbactam (AMS) 6 gr, Amikacina (AMK) 1,5 gr, Ceftriaxona (CRO) 2gr, Ceftazidima (CAZ) 4gr, Cefepime (FEP) 4gr, Piperacilina/Tazobactam (PZT) 13.5 gr, Clindamicina ev (CLI) 1,8 gr, Ciprofloxacina ev (CIP) 0,8gr, Imipenem (IMP) 2gr, Meropenem (MER) 3 gr, Ertapenem (ETP) 1 gr, Vancomicina (VAN) 2gr, Teicoplanina (TEC) 0,4 gr, Colistin (COL) 0,3 gr., Linezolid (LNZ) 1,2 gr.

El cálculo de Dosis Diarias Definidas (DDD) /1000 pacientes /día se obtuvo mediante la fórmula. DDD consumidas del ATB/ N° de pacientes día x 1000.

Para el análisis de consumos se agrupó a algunos antibióticos (cefalosporinas (CRO, CAZ, FEP), Carbapenem (IMP, MER, ETP) y Glucopéptidos (VAN. TEC).

Se utilizó una base de datos realizada en Microsoft Excel y para el análisis estadístico se utilizó la prueba de X², y diferencia de proporciones.

Resultados

Los consumos de antibióticos de uso restringido (CRO-CAZ-FEP-IMP-MER-ETP-PZT-VAN-TEC-COL), durante los primeros semestres de 2004, 2007, 2008 y 2009, son los que se observan en la tabla 1. El primer semestre de 2007, fue el de menor consumo global de antibióticos de uso restringido, en comparación a los otros períodos analizados.

La comparación por ATB y grupos de ATB muestra un descenso significativo ($p < 0,05$) en el consumo de CRO entre el 2004 y años subsiguientes, un aumento significativo ($p < 0,05$) en el de PZT a partir del primer semestre del 2008 que se mantuvo durante 2009, y la necesidad de introducción del COL a partir del 2007 y LNZ en 2009. El consumo de glucopéptidos (VAN-TEC) se mantuvo sin variaciones significativas oscilando en valores de 23,9 a un

Tabla 1: Comparación del consumo de ATB de uso restringido, expresado en DDD/1000 pacientes/día, entre el primer semestre de 2004, 2007, 2008 y 2009.

ATB	Enero-Junio 2004	Enero-Junio 2007	Enero-Junio 2008	Enero-Junio 2009
CFP	4,0	8,7	14,4	8,7
CAZ	15,3	14,5	12,5	15,8
CRO	56,0	20,2	29,2	26,1
ETP	0	1,3	0,9	1,8
IMP	25,4	13,2	20,1	20,7
MER	0	0,4	1,8	2,4
VAN	26,6	22,2	28,5	24,2
TEC	0	1,7	3,9	1,3
PZT	14,3	22,9	67,3	61,5
COL	0	1,2	2,9	3,3
LNZ	0	0	0	2,1
Totales	141,7	106,5	181,5	165,8

máximo de 32,4 DDD/1000 pacientes/día en el primer semestre de 2008.

La tabla 2 muestra la comparación del consumo por grupos de ATB y servicios. La unidad de cuidados intensivos (UCI) es el servicio con mayor consumo de ATB en todos los grupos analizados. Si bien es posible observar una disminución en el consumo de cefalosporinas de uso restringido (CAZ-CRO-FEP), de 355 a 199,7 DDD/1000 pacientes/día desde el primer semestre de 2004 al 2009, simultáneamente existe aumento en el consumo de carbapenem (IMP-MER-ETP) de 83 a 178,7 DDD/1000 pacientes/día en el mismo período y de glucopéptidos (VAN-TEC) de 51,3 a 113,2 DDD/1000 pacientes/día.

A diferencia de lo que sucede en la UCI, el servicio de clínica médica, presenta también un descenso en el consumo de cefalosporinas (103,5 a 75,5 DDD/1000pacientes/días), pero sin aumento significativo en el consumo de carbapenem (28,3 a 31,4

DDD/1000 pacientes/día) ni glucopéptidos (22 a 29,5 DDD/1000 pacientes/día)

Los antibióticos de mayor consumo en el servicio de ortopedia y traumatología (OyT) son los glucopéptidos, mientras que cirugía presentó descenso en el consumo de los mismos.

Del estudio de sensibilidad y resistencia de los microorganismos aislados en el hospital en los períodos analizados (1° semestre 2004 vs 1° semestre 2008), surgen los siguientes datos. En relación a las Enterobacterias, en el gráfico 1 se puede observar el aumento significativo en la resistencia a la ciprofloxacina (29,4% vs 29,4%, $p < 0,05$), manteniendo la sensibilidad a cefalosporinas y mejorándola en forma significativa frente a PZT (43,6% vs 28,7% $p < 0,05$).

Tabla 2: Comparación del consumo de ATB, según grupo, año y servicio, expresado en DDD/1000 pacientes/día

Servicio	1° semestre 2004			1° semestre 2008			1° semestre 2009		
	Cefal	Carbap	Glucop	Cefal	Carbap	Glucop	Cefal	Carbap	Glucop
Clínica	103,5	28,3	22	67,1	36,8	32,5	75,5	31,4	29,5
Cirugía	31	13,6	14,25	27,7	7,4	11,5	35,6	8,4	2,4
OyT	11	20,6	55,3	76,7	12,5	78,1	20,7	22,2	54,1

Gráfico 1 : Comparación de los porcentajes de resistencia a los antibióticos, de los aislamientos de Enterobacterias entre los primeros semestre de 2004 y 2008

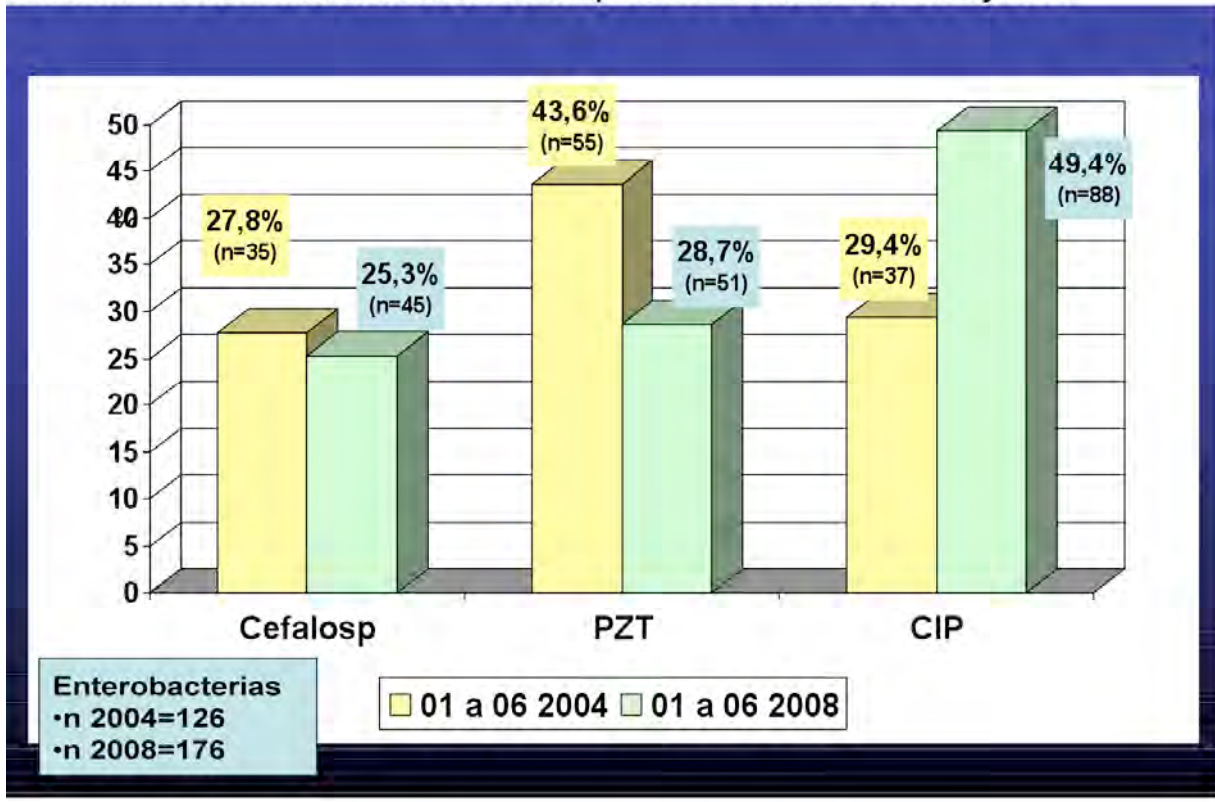


Gráfico 1 : Comparación de los porcentajes de resistencia a los antibióticos, de los aislamientos de Enterobacterias entre los primeros semestre de 2004 y 2008

Si relacionamos el consumo de ATB junto a los aislamientos microbiológicos, vemos que podría existir una relación entre el aumento en el consumo de PTZ y incremento de enterobacterias sensibles a PTZ y resistentes a CIP.

Gráfico 2 : Comparación entre Consumo de ATB y Resistencia a Enterobacterias entre los primeros semestre de 2004 y 2008

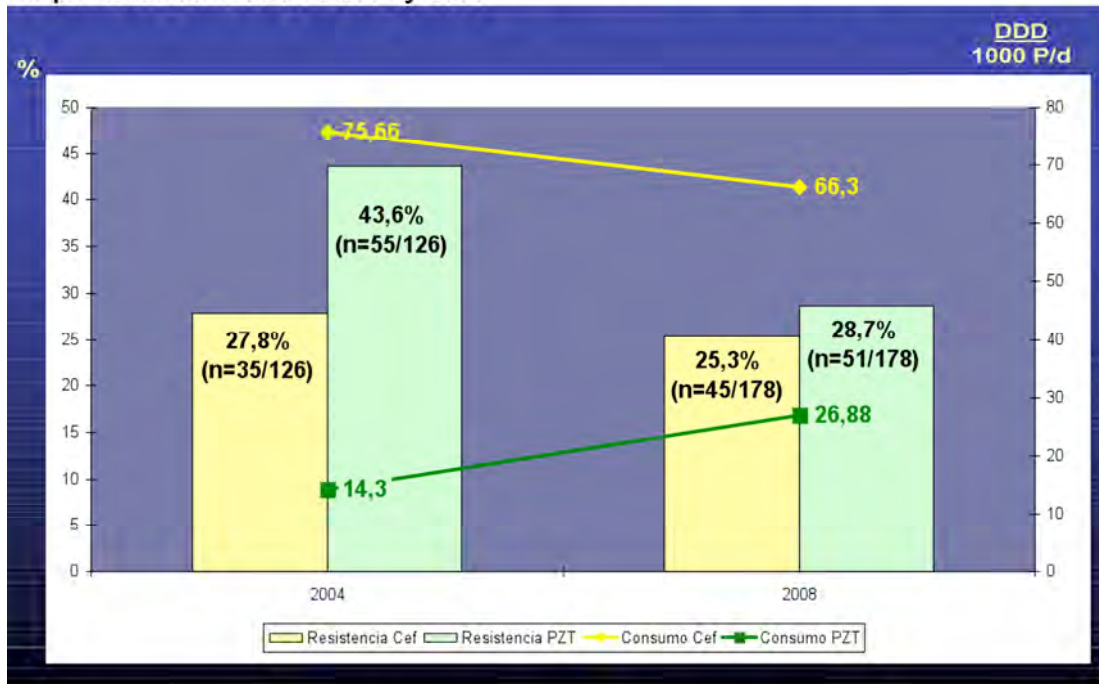
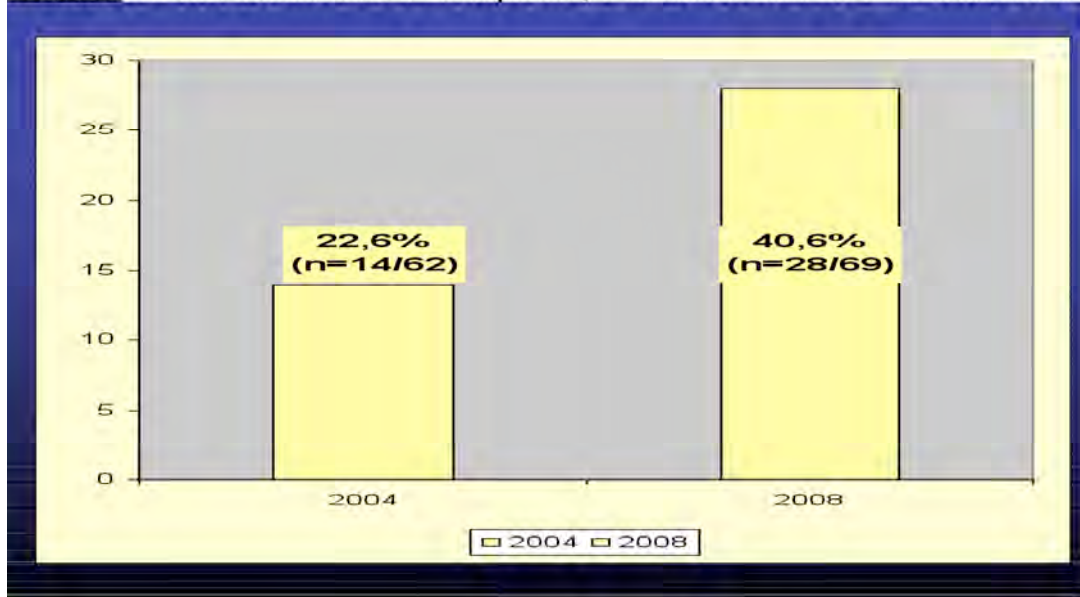


Gráfico 3: BGNNF Resistentes a Carbapenem, 1º semestre 2004 vs 1º semestre 2008



Los Bacilos Gram Negativos no fermentadores (BGNNF), son responsables de infecciones asociadas al cuidado de la salud.

Comparado con igual período de 2004, hubo un aumento significativo en los aislamientos de BGNNF (14/48 vs 28/41 $p < 0.05$).

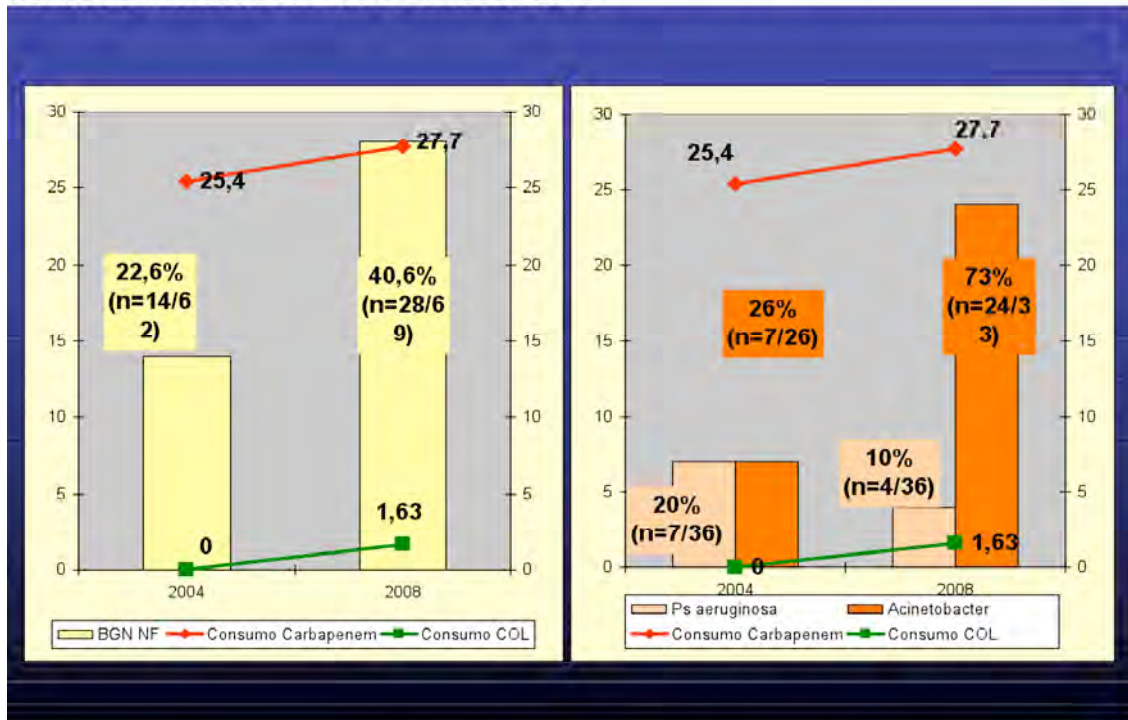
Estos datos coinciden con la introducción del COL para el tratamiento de BGNNF y el aumento significativo ($p < 0.05$) en la utilización de PTZ.

Comparado con igual período de 2004, en el 2008,

hubo un aumento significativo en los aislamientos de bacilos gram negativos no fermentadores resistentes a carbapenem ($p < 0.05$) Gráfico 3.

Este incremento significativo en la resistencia a carbapenem ($p < 0.05$), se originó a expensas de un mayor aislamiento de Acinetobacter spp multirresistente, obligando a la introducción de “nuevos-viejos” antibióticos (COL) Gráfico 4.

Gráfico 4: Comparación entre el consumo de carbapenem y colistin y resistencia a BGNNF. 1º semestre 2004 vs 1º semestre 2008



Discusión

Las estrategias a desarrollar para un uso racional de antibióticos, son múltiples y de resultados variables. Los estudios que miden solamente el consumo de ATB expresados en DDD/1000 pacientes día son útiles para comparar consumos entre centros y servicios de un hospital, pero no suelen explicarnos el por qué de las diferencias en los consumos.

No existen dudas en que el trabajo conjunto con el servicio de bacteriología es uno de los pilares fundamentales, a la hora de adoptar políticas de tratamiento empírico o dirigido.

Nuestro hospital cuenta con un sistema en control de antibióticos, destinado a realizar un uso más racional de los mismos y disminuir el riesgo de la emergencia de microorganismos multirresistentes; y un servicio de bacteriología que utiliza el método automatizado VITEK para la identificación de las cepas aisladas y su correspondiente antibiograma. El cruce de datos entre el consumo de ATB y microorganismos aislados nos permite seguir la evolución de la resistencia de los mismos para definir conductas empíricas con menos riesgo de error al iniciar un tratamiento en pacientes con sospecha de infección y establecer políticas de utilización individualizadas por servicio.

Es bien documentado que el uso indiscriminado de cefalosporinas conlleva el riesgo de inducir el desarrollo de betalactamasas de espectro extendido.

La UCI es el servicio con mayor consumo global de antibióticos en relación a DDD/1000 pacientes/día.

Si bien muchas veces la condición clínica de paciente obliga a la utilización empírica de los ATB, es necesario establecer una política de control más estricto para evitar el uso indiscriminado y su mantenimiento a pesar de no contar con claras evidencias de infección.

Del análisis realizado en éste trabajo surge que a pesar de la reducción en el consumo de cefalosporinas de tercera y cuarta generación (CRO-CAZ-FEP) hubo necesidad de un mayor consumo de carbapenem y de introducción del COL, evidenciando la aparición y diseminación de bacilos gram negativos multirresistentes productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y bacilos gram negativos no fermentadores (*Ps aeruginosa* y *Acinetobacter*) especialmente en la UCI.

La diferencia de consumos entre los servicios de cirugía y OyT, especialmente con los glucopéptidos se podría explicar por el hecho de que las infecciones en OyT son originadas predominante-

mente por cocos gram positivos resistentes (*Staph. aureus* y *epidermidis* meticilino resistente) con la colocación de material de osteosíntesis o artroplastia debiendo ser tratadas durante períodos más prolongados.

Clínica médica, no parece ser un servicio con mayores problemas en el consumo de ATB y resistencia a los microorganismos. Se observó un descenso en el consumo de cefalosporinas con mantenimiento en la utilización de carbapenem y glucopéptidos.

Finalmente, la introducción del LNZ, habla de la necesidad de tratamiento de infecciones por *Enterococo vancomicino* resistente.

Conclusiones

El consumo de los ATB parecería correlacionarse con las modificaciones en los patrones de resistencia de los aislamientos microbiológicos. Conocer estos datos nos permitirá adecuar el vademécum hospitalario a las necesidades de los pacientes con infecciones severas.

Es necesario establecer políticas más estrictas en la UCI, para disminuir el riesgo de la emergencia de microorganismos resistentes y su diseminación a otros servicios del hospital.

Bibliografía

- Levy Hara G, Vasen W, Pryluka D, Carranza C y col. Consumo de antibióticos en unidades de internación quirúrgica de hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. V Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología, resumen 42. Mar del Plata, 2005.
- Levy Hara G, Vasen W, Pryluka D, Carranza C y col. Consumo de antibióticos en unidades de Terapia Intensiva de hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. V Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología, resumen 43. Mar del Plata, 2005.
- Levy Hara G, Vasen W, Pryluka D, Carranza C y col. Consumo de antibióticos en unidades de Internación Clínica de hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. V Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología, resumen 41. Mar del Plata, 2005.
- Miranda, María Consuelo, Perez, Federico, Zuluaga, Tania et al. Antimicrobial resistance in Gram negative bacteria isolated from intensive care units of Colombian hospitals, WHONET 2003, 2004 and 2005. *Biomédica*. [online]. set. 2006, vol.26, no.3 [citado 27 Outubro 2007], p.424-433. Disponible na World Wide Web: <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572006000300012&lng=pt&nrm=iso>. ISSN 0120-4157.
- Red para la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET-Argentina 2005
- NNIS Report. *AJIC* 2004; vol 32 N° 8:470-485.
- Rodriguez C H, Juarez Josefina, De Mier C, Pugliese L, Blanco G, Vay C, Famiglietti A. "Resistencia a antibióticos de Bacilos Gram Negativos Aislados en UCI (Análisis comparativos de dos períodos 1998-2001)". *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 21-27.
- Sistema Informático de Resistencia (SIR). "Análisis de los dos cortes de Prevalencia de los años 2002 y 2003". *AAM* / Dic 2004-Feb 2005
- Antimicrobial resistance. WHO-Fact sheet N°194.Revised January 2002
- Marin H. Kollef, MD. "The Role of Antibiotics in the Management of Serious Hospital-Acquired Infections" CME/CE. Medscape.
- Li J, Nation RL, Owen RJ, Wong S, Spelman D, Franklin C. "Antibiograms of multidrug-resistant clinical *Acinetobacter baumannii*: promising therapeutic options for treatment of infection with colistin-resistant strains". *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 1;45(5):594-8. Epub 2007 Jul 17.
- Gabriel Levy Hara, Walter Vasen, Daniel Pryluka, Juan Carlos Chuluyan, María José López Furst, Gabriela Vidal, Ana María Molina, Rubén Agugliaro,

Javier Herrera y Grupo de Investigadores de la Red de Infectología GCABA. "Estudio de prescripción-indicación de antibióticos de mayor espectro en las Unidades de Terapia Intensiva de los hospitales de la Ciudad de Buenos Aires. Análisis de los patrones de utilización". *Rev. Panam Infectol* 2006;8(2):17-24.

• Gross R, Morgan AS, Kinky DE, Weiner M, Gibson GA, Fishman NO. Impact of a hospital-based antimicrobial management program on clinical and economic outcomes. *Clin Infect Dis* 2001;33:289-95.