

Original

Influencia de la protocolización consensuada en el consumo de antibióticos y resistencias bacterianas en un hospital general. Estudio prospectivo 1995-2000

J. Gómez¹, J.L. Hernández Cardona², E. Simarro², J. Ruiz Gómez², J. Gómez Vargas¹, M.T. San Miguel³, M. Valdés⁴ y M. Canteras⁵

Servicios de ¹Medicina Interna-Infeciosas, ²Microbiología y ³Farmacia, Hospital Universitario Virgen Arrixaca, Departamentos de ⁴Medicina Interna y ⁵Bioestadística, Facultad de Medicina, Universidad de Murcia

RESUMEN

La protocolización razonada y consensuada, mediante la diversificación del consumo de antibióticos, influye significativamente en su consumo, deteniendo y disminuyendo el desarrollo de resistencias bacterianas en los microorganismos gramnegativos aislados con más frecuencia en un hospital general. El aumento del consumo de piperacilina-tazobactam lo hemos encontrado asociado significativamente con un incremento de la resistencia en *E. cloacae*, siendo menor esta tendencia en *K. pneumoniae* y *E. coli*. Su actividad frente a *P. aeruginosa* no se ve afectada durante todo el estudio, manteniendo una alta sensibilidad al final, de forma semejante frente a *P. mirabilis* y con recuperación parcial de su actividad frente a *A. baumannii*. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el consumo estable de cefotaxima, ciprofloxacino, ceftazidima e imipenem y las resistencias bacterianas en *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *A. baumannii*. Imipenem presenta mayor actividad frente a *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *A. baumannii*. Piperacilina-tazobactam es más activo frente a *P. aeruginosa*. Ciprofloxacino muestra la menor actividad frente a *E. coli* y *P. mirabilis*. Cefotaxima presenta la menor actividad frente a *E. cloacae*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Ceftazidima tiene una actividad estable y semejante a la de piperacilina-tazobactam frente a *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *A. baumannii*.

Palabras clave: Protocolización - Consumo antibióticos - Resistencia bacteriana

Influence of consensual protocols on the use of antibiotics and bacterial resistance in a general hospital. A prospective study 1995-2000

SUMMARY

Reasoned and consensual protocols, by means of diversification of the use of antibiotics, significantly influence their consumption, preventing and reducing the development of bacterial resistance against the Gram-negative microorganisms most frequently isolated in general hospitals. The increase in the consumption of piperacillin-tazobactam was found to be significantly associated with an increased resistance of *E. cloacae*, but less so in *K. pneumoniae* and *E. coli*. Its activity against *P. aeruginosa* and against *P. mirabilis* was not affected throughout the study and it maintained a high sensitivity to the end against *P. aeruginosa* and against *P. mirabilis* and partial recovery of activity against *A. baumannii*. No statistically significant differences were found between the stable consumption of cefotaxime, ciprofloxacin, ceftazidime and imipenem and bacterial resistance against *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *A. baumannii*. Imipenem presented greater activity against *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *A. baumannii*. Piperacillin-tazobactam showed greater activity against *P. aeruginosa*, while ciprofloxacin showed the least activity against *E. coli* and *P. mirabilis*. Cefotaxime had the least activity against *E. cloacae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. Ceftazidime showed stable activity and was similar to piperacillin-tazobactam against *E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* and *A. baumannii*.

Key words: Protocols - Use of antibiotics - Bacterial resistance

INTRODUCCIÓN

Las resistencias bacterianas constituyen el problema de mayor impacto de la salud pública en la actualidad, siendo un fenómeno de estudio prioritario para diversas organizaciones mundiales (WHO, CDC), dado que las infecciones causadas por estos microorganismos resistentes se asocian a una mayor mortalidad, estancias hospitalarias largas y elevación de los costes sanitarios (1-5).

De todos los factores que influyen en su producción, el consumo global de antibióticos es el de mayor significación, ya que guarda relación directa con el grado de resistencia (6, 7). Así, en nuestro hospital, entre 1990 y 1994 se produjo un aumento de las resistencias de los microorganismos gramnegativos, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*, asociada a un incremento del consumo de los antibióticos de amplio espectro de mayor uso: ciprofloxacino, ceftazidima e imipenem (8).

De igual forma, en los últimos años cuatro estudios hacen referencia a este aspecto, constatándose un incremento de las resistencias bacterianas, pero sin indicar qué posibles métodos podrían utilizarse para optimizar el uso de los antibióticos (3). Ante esta situación compleja y difícil se han estructurado métodos de restricción y de rotación del consumo de diversos antibióticos con el objetivo de disminuir la resistencia bacteriana, pero no influyen en mejorar su uso inadecuado, no intervienen en la presión selectiva de determinados antibióticos y la población bacteriana y, además, representan un elemento de presión negativa sobre los médicos (9-11). Por todo ello, hemos estudiado la influencia que la protocolización razonada y consensuada del tratamiento antibiótico en un hospital general puede tener en el desarrollo de resistencias bacterianas y su correlación con el consumo de antibióticos en el hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudiamos de forma prospectiva, entre enero de 1995 y diciembre de 2000, la influencia que la protocolización consensuada del tratamiento antibiótico en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca tiene sobre las resistencias en los microorganismos gramnegativos aislados con más frecuencia, así como su correlación con el consumo de antibióticos de amplio espectro (piperacilina-tazobactam, imipenem, ceftazidima, ciprofloxacino y cefotaxima).

Definiciones y criterios

Se entiende como protocolización razonada y consensuada del tratamiento antibiótico la obtenida mediante reuniones periódicas entre los miembros de la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos, en colaboración con

los clínicos interesados de los diversos servicios hospitalarios. Se valoraba la epidemiología de las infecciones en nuestra área, de acuerdo con los resultados de los estudios microbiológicos realizados por el Servicio de Microbiología y los patrones de sensibilidad a los diversos agentes antimicrobianos. Asimismo, se seguían las directrices generales de las diversas guías nacionales e internacionales del uso de antibióticos, así como que éstas cumplieran con los principios del uso racional de los antibióticos, "sentido común", que establece en cada protocolo una serie de escalones terapéuticos. Estas consideraciones se realizaban de acuerdo con las características del paciente, la gravedad de su enfermedad de base, el tipo de infección y la situación de gravedad clínica inicial, antecedentes de infecciones previas y sobre todo de uso previo de antibióticos, tipo y duración, en las seis semanas anteriores.

De acuerdo con nuestro mapa microbiológico de resistencias en 1994, se decidió modificar el uso de los antibióticos de amplio espectro que mostraban aumento de resistencia entre los bacilos gramnegativos, fundamentalmente *E. coli*, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. Así, la cefotaxima fue sustituida por amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de las neumonías comunitarias; ciprofloxacino por cefuroxima o amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de pielonefritis de la comunidad; piperacilina-tazobactam se introdujo para sustituir a ceftazidima, ciprofloxacino e imipenem en las infecciones nosocomiales graves, en los pacientes inmunodeprimidos graves y en los pacientes críticos, pudiendo utilizarse en régimen de monoterapia o en combinación según las áreas y sus patrones de resistencia. El programa se inició en 1995, actualizándose en 1997 y en 2000.

ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Se estudiaron los microorganismos gramnegativos aislados con más frecuencia entre 1995 y 2000, siguiendo las normas estándar del Servicio de Microbiología para este tipo de estudios, ajustando los puntos de corte a los criterios del NCCLS. En este sentido se evaluaron de acuerdo con su frecuencia y año.

Para el estudio de sensibilidad se utilizó un sistema de lectura automatizada tipo PASCO (Michigan).

CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS

El consumo de antibióticos fue facilitado por el Servicio de Farmacia en forma de kilogramos de antibiótico consumidos por año. Se evaluaron los antibióticos de amplio espectro más utilizados (piperacilina-tazobactam, cefotaxima, ceftazidima, ciprofloxacino e imipenem).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio comparativo del consumo de antibióticos se efectuó analizando la varianza con la corrección de Bonferroni. Se realizaron estudios de correlación lineal entre el consumo de antibióticos y las sensibilidades de los microorganismos gramnegativos frente a dichos agentes, considerando significación estadística $p < 0.05$.

El estudio comparativo entre sensibilidades de antibióticos según tipo de microorganismo gramnegativo aislado se realizó mediante análisis de la varianza comparando entre pares de medias con la *t* de student y la corrección de Bonferroni. Para el análisis de sensibilidad los datos se transformaron según función Logit.

RESULTADOS

Respecto al consumo de antibióticos, tras la instauración de la protocolización consensuada hemos encontrado que el de mayor consumo ha sido piperacilina-tazobactam, con diferencia estadísticamente significativa respecto a cefotaxima, ciprofloxacino, ceftazidima e imipenem, en escala decreciente.

En cuanto a la correlación entre el consumo de antibióticos y las sensibilidades de los microorganismos aislados con mayor frecuencia (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *A. baumannii*), podemos señalar que el mayor consumo de piperacilina-tazobactam lo encontramos asociado significativamente con un incremento de las resistencias fundamentalmente en *E. cloacae*, mientras que frente a *P. aeruginosa* su actividad se ha mantenido estable, con tendencia a una mayor sensibilidad, cercana al 100%. Frente a *A. baumannii* ha recuperado parcialmente su actividad, si bien en porcentajes que no superan el 50%. Finalmente, en relación a *E. coli* y *K. pneumoniae*, aunque tras el aumento de su consumo existe una tendencia a una mayor tasa de resistencias, podemos observar que su sensibilidad al final de estudio se mantiene cercana a lo encontrado en el inicio, cuando su consumo era menor.

El consumo estable, con pequeñas diferencias, de cefotaxima, ciprofloxacino, ceftazidima e imipenem, no se encuentra asociado a un mayor porcentaje de resistencias en los microorganismos gramnegativos estudiados (Tablas 1 a 5).

Tabla 1. Correlación entre el consumo de piperacilina-tazobactam y la evolución de la sensibilidad de los bacilos gramnegativos frente a dicho agente en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, de Murcia (1995-2000).

Microorganismo (nº cepas estudiadas/año)	Sensibilidad			S.E.
	Año 1995	Año 1997	Año 2000	
<i>E. coli</i> (2991, 2920, 3374)	100%	98%	97%	p < 0.01
<i>P. aeruginosa</i> (874, 845, 872)	91%	93%	96%	NS
<i>P. mirabilis</i> (416, 394, 378)	100%	100%	100%	NS
<i>K. pneumoniae</i> (322, 169, 245)	100%	90%	93%	p < 0.01
<i>E. cloacae</i> (225, 113, 250)	95%	80%	66%	p < 0.01
<i>A. baumannii</i> (89, 88, 32)	22%	23%	45%	NS
Consumo por año de piperacilina-tazobactam	31,1 kg	58,6 kg	81,2 kg	

Tabla 2. Correlación entre el consumo de cefotaxima y la evolución de la sensibilidad de los bacilos gramnegativos frente a dicho agente en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, de Murcia (1995-2000).

Microorganismo (nº cepas estudiadas/año)	Sensibilidad			S.E.
	Año 1995	Año 1997	Año 2000	
<i>E. coli</i> (2991, 2920, 3374)	100%	98%	98%	NS
<i>P. aeruginosa</i> (874, 845, 872)	28%	19%	18%	NS
<i>P. mirabilis</i> (416, 394, 378)	98%	100%	100%	NS
<i>K. pneumoniae</i> (322, 169, 245)	97%	93%	91%	NS
<i>E. cloacae</i> (225, 113, 250)	69%	63%	64%	NS
<i>A. baumannii</i> (89, 88, 32)	3%	2%	15%	NS
Consumo por año de cefotaxima	76,5 kg	73,7 kg	64,9 kg	

Tabla 3. Correlación entre el consumo de ceftazidima y la evolución de la sensibilidad de los bacilos gramnegativos frente a dicho agente en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, de Murcia (1995-2000).

Microorganismo (nº cepas estudiadas/año)	Sensibilidad			S.E.
	Año 1995	Año 1997	Año 2000	
<i>E. coli</i> (2991, 2920, 3374)	100%	99%	97%	NS
<i>P. aeruginosa</i> (874, 845, 872)	84%	86%	88%	NS
<i>P. mirabilis</i> (416, 394, 378)	98%	100%	100%	NS
<i>K. pneumoniae</i> (322, 169, 245)	97%	94%	90%	NS
<i>E. cloacae</i> (225, 113, 250)	70%	69%	59%	NS
<i>A. baumannii</i> (89, 88, 32)	12%	11%	19%	NS
Consumo por año de ceftazidima	18,5 kg	17,2 kg	16,8 kg	

Tabla 4. Correlación entre el consumo de ciprofloxacino y la evolución de la sensibilidad de los bacilos gramnegativos frente a dicho agente en el Hospital Virgen de la Arrixaca, de Murcia (1995-2000).

Microorganismo (nº cepas estudiadas/año)	Sensibilidad			S.E.
	Año 1995	Año 1997	Año 2000	
<i>E. coli</i> (2991, 2920, 3374)	78%	74%	77%	NS
<i>P. aeruginosa</i> (874, 845, 872)	81%	77%	84%	NS
<i>P. mirabilis</i> (416, 394, 378)	95%	92%	88%	NS
<i>K. pneumoniae</i> (322, 169, 245)	97%	95%	96%	NS
<i>E. cloacae</i> (225, 113, 250)	98%	97%	97%	NS
<i>A. baumannii</i> (89, 88, 32)	9%	8%	25%	NS
Consumo por año de ciprofloxacino	13,3 kg	10,4 kg	13,8 kg	

Tabla 5. Correlación entre el consumo de imipenem y la evolución de la sensibilidad de los bacilos gramnegativos frente a dicho agente en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, de Murcia (1995-2000).

Microorganismo (nº cepas estudiadas/año)	Sensibilidad			S.E.
	Año 1995	Año 1997	Año 2000	
<i>E. coli</i> (2991, 2920, 3374)	100%	100%	100%	NS
<i>P. aeruginosa</i> (874, 845, 872)	88%	89%	88%	NS
<i>P. mirabilis</i> (416, 394, 378)	100%	100%	100%	NS
<i>K. pneumoniae</i> (322, 169, 245)	100%	100%	100%	NS
<i>E. cloacae</i> (225, 113, 250)	100%	100%	89%	NS
<i>A. baumannii</i> (89, 88, 32)	37%	25%	78%	NS
Consumo por año de imipenem	9,2 kg	5,1 kg	9,2 kg	

Respecto a las diferencias de sensibilidad a los diferentes antibióticos en los microorganismos estudiados, hemos encontrado que varía de menor a mayor de forma estadísticamente significativa, siguiendo el siguiente esquema:

- *E. coli*: ciprofloxacino < piperacilina-tazobactam = ceftazidima = cefotaxima < imipenem.
- *P. aeruginosa*: cefotaxima < ciprofloxacino = ceftazidima = imipenem < piperacilina-tazobactam.
- *P. mirabilis*: ciprofloxacino < resto de antibióticos.
- *K. pneumoniae*: cefotaxima = ceftazidima = piperacilina-tazobactam = ciprofloxacino < imipenem.
- *E. cloacae*: cefotaxima = ceftazidima < piperacilina-tazobactam < ciprofloxacino < imipenem.
- *A. baumannii*: cefotaxima < ciprofloxacino = ceftazidima = piperacilina-tazobactam < imipenem.

DISCUSIÓN

La protocolización consensuada influye significativamente en el consumo de los antibióticos de amplio espectro y frena el desarrollo de resistencias en los microorganismos gramnegativos aislados con más frecuencia en los hospitales generales. Tras su introducción en nuestro hospital, la tasa de resistencias de *E. coli* a ciprofloxacino, *P. aeruginosa* a ciprofloxacino y ceftazidima, y *A. baumannii* a imipenem, que se había incrementado anteriormente asociada a un aumento del consumo de estos agentes, se ha logrado detener y disminuir mediante la contención y disminución del consumo de ciprofloxacino, ceftazidima e imipenem, de forma natural y sin presiones negativas sobre los facultativos; es decir, se obtienen idénticos resultados que los conseguidos con métodos restrictivos del uso de antibióticos (12-16).

Los cambios en las prescripciones han consistido en la sustitución de estos agentes, en su uso empírico inicial para el tratamiento de las infecciones graves, por piperacilina-tazobactam, que presentaba una buena actividad frente a gramnegativos y era estable a los grupos más frecuentes de betalactamasas (17). En este sentido, su consumo, que se ha visto aumentado de forma significativa a lo largo de todo el estudio, se asociaba con un incremento de las resistencias fundamentalmente en *K. pneumoniae* y *E. cloacae*, en probable relación con la producción de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA) por estos microorganismos (18). Sin embargo, frente a *E. coli* su tendencia a incrementar las resistencias lentamente es mínima de forma global y puede estar en relación con su mayor estabilidad frente a las betalactamasas producidas por dicho microorganismo (19). Por otra parte, llama la atención que a pesar de su mayor consumo la sensibilidad de *P. aeruginosa* no se ha visto afectada; de hecho, su actividad al final del estudio es del 96% frente al 91% del inicio, pudiendo deberse a la existencia de otros mecanismos de resistencia no producidos por betalactamasas (20), así como por la eliminación de los transposones de *Bacteroides fragilis*, que impiden la transferencia de resistencias de los bacilos aerobios gramnegativos (20).

Por todo lo expuesto, podemos decir que la protocolización consensuada, merced a la diversificación, desarrolla una influencia positiva en la disminución del consumo de antibióticos de amplio espectro. Por tanto, aunque no sea la principal medida para mejorar el uso y la eficacia de los antibióticos (21), podemos señalar que un mejor cumplimiento de la protocolización se traduciría en un mayor equilibrio en el consumo de antibióticos y, por ende, en una disminu-

ción o detención del desarrollo de resistencias bacterianas frente a los antibióticos de amplio espectro, logrando un aumento de la eficacia, acortamiento de las estancias, disminución de los costes sanitarios y mejora del rendimiento en el tratamiento de las infecciones graves por gramnegativos. Las medidas para mejorar el uso de antibióticos y mantener la actividad de las "drogas milagrosas" en el siglo XXI tienen que ser de tipo multivectorial, consensuadas entre microbiólogos, clínicos, farmacólogos y farmacéuticos, que posibiliten mediante programas educacionales y reuniones periódicas la elaboración de protocolos consensuados para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones graves (22, 23).

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal del Servicio de Microbiología por su inestimable colaboración y ayuda a lo largo del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Harrison, J.W., Svec, T.A. *The beginning of the end of the antibiotic era? Part-I. The problem: Abuse of the "miracle drugs"*. Quintessence Int 1998; 29: 151-162.
- Hart, C.A. *Antibiotic resistance: And increasing problem?* BMJ 1998; 316: 1255-1256.
- Richet, H.M. *Better antimicrobial resistance surveillance efforts are needed*. ASM News 2001; 67: 304-309.
- Alós, J.A., Carnicero, M. *Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: "Algo que te concierne"*. Med Clin (Barc.) 1997; 109: 264-270.
- Acar, J.F. *Consequences of bacterial resistance to antibiotics in medical practice*. Clin Infect Dis 1997; 24 (Suppl. 1): S17-S18.
- Gaynes, R. *The impact of antimicrobial use on the emergence of antimicrobial-resistant bacteria in hospitals*. Inf Dis Clin North Am 1997; 11: 757-765.
- López Lozano, J.M., Monnet, D.L., Yagüe, A. y cols. *Modelling and forecasting antimicrobial resistance and its dynamic relationship to antimicrobial use: A time series analysis*. Int J Antimicrob Ag 2000; 14: 21-31.
- Gómez, J. *Valor de la racionalización en el uso clínico de antibióticos*. An Med Intern (Madrid) 1998; 15: 334-337.
- Drlica, K. *A strategy for fighting antibiotic resistance*. ASM News 2001; 67: 27-33.
- Burke, J.P., Pstonik, S.L. *Antibiotic resistance-systems thinking, chaos and complexity theory*. Curr Opin Infect Dis 1999; 12: 317-319.
- Goldman, D.A., Weinstein, R.A., Wenzel, R.P. y cols. *Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals*. JAMA 1996; 275: 234-240.
- Naber, K.G. *Antibiotic resistance: Risk and strategies*. Antibiotics Chemother 2000; 4: 1-3.
- Harrison, J.W., Svec, T.A. *The beginning of the end of the antibiotic era? Part-II. Proposed solution to antibiotic abuse*. Quintessence Int 1998; 29: 223-229.

14. Thuong, M., Shortgen, F., Zazempa, V., Girou, E., Soussy, C.J., Brunbuisson, Ch. *Appropriate use restricted antimicrobial agents in hospitals: The importance of empirical therapy and assisted re-evaluation.* J Antimicrob Chemother 2000; 46: 501-508.
15. Weinstein, R.A. *Controlling antimicrobial resistance in hospitals: Infection control and use of antibiotics.* Emerg Infect Dis 2001; 7: 188-192.
16. Yates, R.R. *New intervention strategies for reducing antibiotic resistance.* Chest 1999; 115: 24S-27S
17. Patterson, J.E. *Antibiotic utilization: Is there an effect on antimicrobial resistance?* Chest 2001; 119: 426S-430S.
18. Schmitz, F.J., Fluid, A.C. *Mechanisms of resistance.* En: Armstrong, D., Cohen, J. (Eds.). *Infectious Diseases.* Mosby, Harcourt Publishers, London 1999; 7: 2.1-2.14.
19. McKinnon, P.S., Freeman, C., Sougakoff, W. *β -lactam and β -lactamase inhibitor combinations.* En: Yu, V.L., Merigan, T.C. Jr., Barriere, S.L. (Eds.). *Antimicrobial therapy and vaccines.* Williams and Wilkins, Baltimore 1999; 676-690.
20. Yu, V.L., Patterson, D.L. *Pseudomonas aeruginosa.* En: Yu, V.L., Merigan, T.C. Jr., Barriere, S.L. (Eds.). *Antimicrobial therapy and vaccines.* Williams and Wilkins, Baltimore 1999; 348-358.
21. Monroe, S., Polk, R. *Antimicrobial use and bacterial resistance.* Curr Opin Microbiol 2000; 3: 496-501.
22. Bonhoeffer, S., Lipsitch, M., Levin, B. *Evaluation treatment protocols to prevent antibiotic resistance.* Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94: 12106-12111.
23. Gómez, J. *La antibioticoterapia del tercer milenio. Nuevos horizontes: ¿Mito o realidad?* Rev Esp Quimioterap 2001; 14: 198-202.