



Evolución del consumo de antimicrobianos de uso restringido y tendencia de la susceptibilidad *in vitro* en el Hospital Regional de Concepción, Chile

Felipe E. Morales, Lorenzo A. Villa, Pola B. Fernández, Mariela A. López, Sergio Mella y Maritza Muñoz

Universidad de Concepción,
Concepción, Chile.

Departamento de Farmacia
Farmacia Clínica (FEM, PBF, MAL,
MM).

HOPE Center, College of
Pharmacy, University of Arizona,
E.U.A. (LAV).

Hospital Clínico Regional de
Concepción Dr. Guillermo Grant
Benavente, Concepción, Chile.
Unidad de Infectología (SM),
Unidad de Farmacia (MM).

Establecimiento donde se realizó
el estudio:
Hospital Clínico Regional de
Concepción Dr. Guillermo Grant
Benavente.

Declaración de conflictos de
intereses: Sergio Mella Montecinos
declara recibir el pago de
honorarios por conferencias de
Merck Sharp & Dohme (MSD) y el
apoyo para viajes por parte de Astra
Zeneca y MSD.

El resto de los autores declara no
presentar conflictos de intereses.
Financiamiento: Dirección de
Investigación, Universidad de
Concepción. Proyecto DIUC N°
2009.074.042-1.0

Recibido: 21 de septiembre de
2011

Aceptado: 18 de julio de 2012

Correspondencia a:

Felipe Eduardo Morales León
felimora@udec.cl

Evolution of use of antibiotics of restricted prescription and trend of bacterial susceptibility in Concepcion Regional Hospital, Chile

The aim of this study was analyze the use of restricted antibiotics by patients hospitalized between 2004 and 2008 in Guillermo Grant Benavente Hospital in Concepcion. Also we attempted to identify possible correlations between antibiotic consumption and patterns of bacterial susceptibility. We performed a retrospective observational study that quantified the use of restricted antibiotics using DDD/100-bed-days, and cumulative susceptibility reports informed by the hospital's microbiology laboratory for bacterial susceptibility. The consumption of restricted antibiotics significantly increased between 2004 and 2008 (35%, $p = 0.005$). The groups with largest use were glycopeptides (37%) and carbapenems (30 %). These results can be explained by the emergence of endemic Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and of Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) Gram negative bacilli. Results showed a decrease in susceptibility of *P. aeruginosa* to imipenem ($p = 0.038$) and *K. pneumoniae* to ciprofloxacin ($p = 0.021$). The total consumption of restricted antibiotic has significantly increased, especially among complex medical services. A significant decrease in bacterial susceptibility has been observed mainly in gram-negative bacilli. The monitoring of antimicrobial prescribing practices and local susceptibility patterns are essential to promote the rational use of antibiotics.

Key words: Antibiotic, consumption, *Pseudomonas aeruginosa*, susceptibility, DDD, cost.

Palabras clave: Antimicrobianos, consumo, *Pseudomonas aeruginosa*, susceptibilidad *in vitro*, DDD, costo.

Introducción

Es un hecho que la utilización de antimicrobianos ha mejorado la calidad y expectativas de vidas de las personas alrededor del mundo, reduciendo la morbilidad y mortalidad causadas por diferentes enfermedades infecciosas¹. Los antimicrobianos son los fármacos más utilizados en el mundo, representando en los países desarrollados 35% del gasto sanitario total². No obstante, se estima que entre 10 y 50% de las prescripciones de estos fármacos son inadecuadas³. Esta situación trae consecuencias directas al paciente, a la sociedad y a los sistemas de salud resultando en la aparición de resistencia bacteriana, fallas en los tratamientos, desarrollo de efectos adversos e interacciones farmacológicas y aumentando los costos de la atención sanitaria³⁻⁵.

Aunque un elevado porcentaje del consumo de estos fármacos ocurre en la comunidad, es en los hospitales donde se genera la mayor selección y diseminación de bacterias resistentes y multi-resistentes, requiriéndose en estos casos el uso de tratamientos antimicrobianos complejos y de elevado costo^{4,6}.

El desarrollo de resistencia microbiana constituye un

fenómeno de carácter multifactorial. Entre las numerosas estrategias utilizadas para disminuir este fenómeno se encuentran el desarrollo de las nuevas políticas relacionadas con la restricción en el uso de los antimicrobianos y la reducción de su consumo innecesario, junto con la vigilancia epidemiológica de la resistencia bacteriana local⁴. En Chile, así como en otros países, existen escasos datos sobre el uso de estos fármacos. Por tanto, tener acceso a esta información constituye un punto necesario para desarrollar medidas regulatorias e implementar nuevos programas de intervención que permitan reducir en parte este problema.

A fines del año 2003 se desarrolló en el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción, un programa para regular la dispensación de antimicrobianos de última generación (carbapenémicos, inhibidores de β -lactamasas y glicopéptidos) como una medida para controlar la utilización y consumo de estos fármacos. Sin embargo, a la fecha no existe evaluación de la utilización de éstos, por lo que se realizó un estudio para cuantificar el consumo de estos medicamentos y su posible impacto sobre los patrones de susceptibilidad bacteriana local.



Métodos

Diseño de estudio

Se realizó un estudio observacional retrospectivo para cuantificar y determinar el consumo de antimicrobianos de uso restringidos y su impacto sobre la variación de la susceptibilidad bacteriana *in vitro* durante los años 2004 al 2008, en el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción, establecimiento asistencial de alta complejidad, para todas las edades, con una capacidad de atención de 909 camas.

De forma paralela, se estimó el costo total asociado al consumo de este tipo de antimicrobianos, con el fin de establecer desde otra perspectiva su real impacto.

Consumo de antimicrobianos

Desde la creación de la Unidad de Infecciones Intrahospitalarias en este establecimiento, se definió como prioridad la restricción y control del uso de antimicrobianos, especialmente aquellos considerados de última generación, reservados para el tratamiento de pacientes con patología infecciosa más compleja. Este programa fue implementado a partir del año 2004, donde la prescripción de cada uno de los fármacos sometido a control debe ser evaluada previamente por un médico infectólogo. Por otra parte, el farmacéutico se encarga de dispensar estos fármacos previo chequeo de los requisitos necesarios para esto, registrando la dispensación y consumo de estos fármacos.

Para la evaluación del consumo de antimicrobianos de uso restringido se utilizó el sistema de clasificación propuesta por *Collaborating Center for Drug Statistics Methodology* (ATC/DDD), el que fue desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para comparar el uso de fármacos entre diferentes regiones del mundo, así como también, entre distintos establecimientos asistenciales de diversa complejidad⁷.

La dosis diaria definida por cada 100 días cama (DDD/100 días-cama) es el indicador de consumo de antimicrobianos más empleado en los hospitales⁷⁻⁹. Este parámetro permite cuantificar el consumo de estos fármacos en una población hospitalaria haciendo posible, entre otras cosas, estimar la presión ecológica ejercida por los antimicrobianos sobre la aparición y posterior propagación de bacterias resistentes, como un factor que contribuye de manera significativa sobre este fenómeno.

Los datos de consumo y el índice ocupacional, expresado como 100 días-cama, fueron obtenidos desde los registros de la Unidad de Farmacia y de Estadística del hospital.

Por otro lado, para evaluar la evolución de la susceptibilidad microbiana *in vitro*, se seleccionaron aquellas bacterias que resultan de interés clínico, debido a la frecuencia con que son aisladas desde pacientes hospitalizados, a su relación con infecciones intrahospitalarias

y a las recomendaciones establecidas por el laboratorio biomédico del Instituto de Salud Pública del país¹⁰.

Los estudios de susceptibilidad *in vitro* fueron efectuados mediante la técnica de difusión en disco y microdilución en caldo (Vitek, BioMérieux o Phoenix, Becton-Dickinson). Todos los puntos de cortes utilizados durante los cuatro años de estudios fueron interpretados según lo establecido por el *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)¹¹. El informe semestral sobre susceptibilidad microbiana fue realizado por el laboratorio de microbiología del hospital.

De acuerdo con estos criterios mencionados, los microorganismos y antimicrobianos evaluados fueron: *Staphylococcus aureus* a cloxacilina, *Enterococcus* spp (*Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*), a ampicilina y vancomicina, *Enterobacteriaceae* (*Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*) y *Pseudomonas aeruginosa* a cefepima, ciprofloxacina e imipenem, *Acinetobacter baumannii* a ampicilina/sulbactam, cefoperazona/sulbactam, ciprofloxacina e imipenem.

Costo del consumo de antimicrobianos

El costo del consumo de cada antimicrobiano estudiado se determinó utilizando el valor neto de cada unidad considerando la conversión del costo por cada DDD. Éste fue expresado en términos de dólar americano utilizando para ello el valor establecido por el Banco Central de Chile disponible a diciembre de 2008 (1 peso = USD 0,00159 dólar).

Análisis estadístico

Se utilizó la *t* de student para determinar las diferencias existentes entre el consumo anual de cada antimicrobiano respecto a lo utilizado durante el año 2004, el cual fue empleado como año de referencia. Para analizar el impacto del consumo de antimicrobianos sobre la susceptibilidad *in vitro* se consideró el consumo de estos fármacos, expresados en términos de DDD/100 días-cama y la susceptibilidad expresada como el porcentaje de cepas sensibles. Se estableció, en una primera instancia, la existencia de una relación simple entre ambos parámetros. Posteriormente, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman, considerando sólo aquellas relaciones que presentarían un valor del coeficiente rho de Spearman igual o superior a 0,7. Se consideraron aquellos resultados estadísticamente significativos con un valor de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software STATA versión 11.0 (StataCorp LD USA).

Resultados

La evolución del consumo de antimicrobianos de uso restringido experimentó un incremento significativo du-



Tabla 1. Consumo y diferencia porcentual de los diferentes antimicrobianos de uso restringido durante el período 2004-2008

Antimicrobianos	Consumo DDD/100 días-cama					Variación 2004-2008	
	2004	2005	2006	2007	2008	%	p
Imipenem	165,9	258,2	154,6	266,5	212,5	+28	0,329
Meropenem	477,8	131,1	448,2	424,6	335	-30	0,170
Ertapenem	-	8,2	75,4	83,3	134,5	+1.540*	< 0,001
Cefoperazona/sulbactam	193	158,6	199,6	304,1	315,8	+64	0,089
Cefepima	77,9	218,6	126,1	103,4	97,3	+25	0,373
Ampicilina/sulbactam	36,8	85,8	89,2	168,7	63,5	+73	0,362
Piperacilina/tazobactam	10,5	17,3	26,2	54	68	+548	0,001
Ciprofloxacina	84,2	261,7	239,7	303,3	169,5	+101	0,023
Teicoplanina	-	1,3	2,4	7,6	4,5	+246*	0,204
Vancomicina	589,6	716,8	745,9	847,2	740,1	+26	0,118
Linezolid	-	10,76	0,63	28,96	18,88	+75*	0,319

*Consumo de antibacterianos sólo a partir del año 2005.

rante los años 2004-2008 (35%; $p = 0,005$). Los servicios en los que se observó el mayor consumo de antimicrobianos fueron la Unidad de Tratamiento Intermedio (UTI) alcanzando 53,1%, seguido de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con 32,4%. Por otro lado, los servicios de Cirugía y Medicina fueron los que presentaron el menor consumo de antimicrobianos del hospital con 8,8 y 5,7% respectivamente.

Por su parte, los antimicrobianos de uso restringido que más incrementaron su consumo durante los cinco

años, fueron los glicopéptidos con 37% del consumo total, seguidos por los carbapenémicos los cuales representaron 30,3%.

Tomando en cuenta los antimicrobianos estudiados, se observó un elevado consumo de cefalosporinas de tercera generación y penicilinas asociadas a inhibidores de β -lactamasas. Destacó además, el incremento en el uso de aquellos antimicrobianos considerados como de última generación o reservados para situaciones más complejas, siendo ertapenem, piperacilina/tazobactam y ciprofloxacina aquellos que experimentaron un aumento de consumo más significativo (Tabla 1).

Tabla 2. Costo anual del consumo de cada antimicrobiano calculado en términos de DDD/100 días-cama

Costo total anual del consumo de cada antimicrobiano (Dólar americano*)	Costo total anual del consumo de cada antimicrobiano (Dólar americano*)				
	2004	2005	2006	2007	2008
Imipenem	10.617,6	16.524,8	9.894,4	17.056,0	13.600,0
Meropenem	25.801,2	7.079,4	24.202,8	22.928,4	18.090,0
Ertapenem	-	549,4	5.051,8	5.581,1	9.011,5
Cefoperazona/sulbactam	7.527,0	6.185,4	7.784,4	11.859,9	12.316,2
Cefepima	2.492,8	6.995,2	4.035,2	3.308,8	3.113,6
Ampicilina/sulbactam	552,0	1.287,0	1.338,0	2530,5	952,5
Piperacilina/tazobactam	934,5	1.539,7	2.331,8	4806,0	6.052,0
Ciprofloxacina	252,6	785,1	719,1	909,9	508,2
Teicoplanina	-	39,0	72,0	228,0	-
Vancomicina	4.893,7	5.949,4	6.191,0	7.031,7	6.142,8
Linezolid	-	1.678,6	98,3	4.517,8	2.945,2
Total	53.073,4	48.613,0	61.718,8	80.758,1	72.867,0

*1 peso = USD 0,00159 dólar. Fuente Banco Central de Chile. Diciembre de 2008.

Gasto en antimicrobianos

Varió ampliamente a lo largo de los cinco años estudiados. Sin embargo, fue durante el año 2007 donde se generó el mayor gasto relacionado con la utilización de estos fármacos, destacando principalmente imipenem y linezolid (Tabla 2).

Variación de la susceptibilidad *in vitro*

No se observó una variación estadísticamente significativa de susceptibilidad en las cepas de microorganismos grampositivos estudiados. Sí se observó una baja susceptibilidad a cloxacilina en cepas de *Staphylococcus* spp, aun cuando, es importante señalar que en los reportes de susceptibilidad microbiana entregados por el laboratorio del hospital se incluyen muestras provenientes de pacientes hospitalizados, sin diferenciar si corresponden a muestras de infecciones intrahospitalarias o de origen comunitario. Respecto a la susceptibilidad *in vitro* observada para cepas de *Enterococcus* spp a ampicilina, se observó diferencia entre *E. faecalis* y *E. faecium*, ya que para la primera



especie hubo 92% de cepas susceptibles, mientras que para la segunda, todas las cepas fueron resistentes a este antimicrobiano. Por otro lado, frente a vancomicina se observó una disminución en la susceptibilidad de las cepas de *E. faecium* a lo largo de los años, alcanzando sólo 67% en el año 2008, a diferencia de las cepas de *E. faecalis* que mantuvieron una alta susceptibilidad observándose 98% en el mismo año (Tabla 3).

Respecto a la susceptibilidad *in vitro* de las *Enterobacteriaceae*, cepas de *Escherichia coli* aisladas de fluidos distintos a la orina mostraron una clara tendencia a la disminución de la susceptibilidad a ceftriaxona, desde 87% en 2004, a 40% en el 2008. Por su parte, en *E. coli* proveniente de muestras de orina, se observó una susceptibilidad sin variaciones estadísticamente significativas en el tiempo. En *Klebsiella pneumoniae* se observó una baja susceptibilidad *in vitro* a ceftriaxona, ampicilina/sulbactam y ciprofloxacina. Es importante tener en cuenta la baja susceptibilidad a cefepima observada durante el año 2008 en todas las bacterias gramnegativas, con excepción de *E. coli* aislada de muestras de orina (Tabla 4).

Respecto a los bacilos gramnegativos no fermentadores, se observaron variaciones importantes, especialmente para *Pseudomonas aeruginosa*, ya que durante el año 2008 se observó una baja susceptibilidad *in vitro* a cefepima e imipenem con 52 y 72% de cepas susceptibles, respectivamente. Se determinó además, un descenso significativo de la susceptibilidad de este microorganismo a imipenem, desde 91% durante el 2004 a 72% durante el año 2008 ($p = 0,038$). Respecto a la susceptibilidad *in vitro* de *Acinetobacter baumannii*, se observó una elevada susceptibilidad a las diferentes combinaciones de penicilinas y sulbactam, donde la combinación cefoperazona/sulbactam fue activa en 95% de las cepas, mientras que 88% de ellas fueron sensibles a ampicilina/sulbactam (Tabla 4).

Discusión

El presente estudio aporta nuevos datos locales relacionados con el aumento del consumo de antimicrobianos y la variación de la susceptibilidad bacteriana *in vitro*.

Se determinó que entre los años 2004 y 2008 existió un aumento considerable y sostenido del consumo de antimicrobianos clasificados como de uso restringido en este hospital. Entre las probables causas de este aumento se podría señalar el incremento en la tasa ocupacional observada durante el período de estudio, el aumento en la capacidad, entendido como el incremento en el número de camas de cuidados intensivos (12 nuevas camas en la Unidad Coronaria en el año 2005 y 10 en la UCI en el año 2008) y, probablemente, a la disminución en las horas de trabajo del especialista infectólogo, pudiendo esto llevar a una disminución en la capacidad de control del programa

de prescripción de estos antimicrobianos y por tanto, a un aumento significativo en su consumo.

Estos hallazgos son similares a los encontrados en estudios europeos, donde se observó un incremento en el consumo global de estos fármacos. Al respecto, en Italia, se estudió durante tres años el consumo de antimicrobianos en un hospital público, determinándose un aumento de 18% en el consumo de estos fármacos¹⁵. Por su parte,

Tabla 3. Susceptibilidad *in vitro* de bacterias grampositivas

Bacteria	Antimicrobiano	% susceptibilidad					Spearman	
		2004	2005	2006	2007	2008	r_s	p
<i>S. aureus</i>	Cloxacilina	39	34	37	43,5	48	0,552	0,123
SCN	Cloxacilina	42,5	51	67	59,5	59	0,583	0,099
<i>E. faecalis</i>	Ampicilina	88,5	78	87,5	95	92	0,400	0,286
	Vancomicina	93	97	95,5	95	98	0,237	0,539
<i>E. faecium</i>	Ampicilina [†]	-	-	13	5	0	-0,800	0,200
	Vancomicina [†]	-	-	87	84	67	-0,600	0,400

SCN: *Staphylococcus coagulasa* negativa; [†]los porcentajes de susceptibilidad para *E. faecium*, fueron informados a partir del segundo semestre del año 2006; r_s coeficiente rho Spearman; p: valor significativo del coeficiente a $p < 0,05$.

Tabla 4. Susceptibilidad *in vitro* de bacterias gramnegativas

Bacteria	Antimicrobiano	% susceptibilidad					Spearman	
		2004	2005	2006	2007	2008	r_s	p
<i>P. mirabilis</i>	Cefepima	80	89	91	73	53	-0,550	0,125
	Ampicilina/sulbactam	40	46	79	-	-	0,943	0,005
<i>K. pneumoniae</i>	Ceftriaxona	39	44	24	31	21	-0,778	0,014
	Cefepima	46	66	47	46	22	-0,770	0,015
	Cefoperazona/sulbactam	54	60	53	45	48	-0,633	0,067
	Ciprofloxacina	68	72	43	45	47	-0,745	0,021
<i>E. cloacae</i>	Cefoperazona/sulbactam	60	71	60	68	83	0,763	0,017
	Ciprofloxacina	61	61	62	74	71	0,826	0,006
	Imipenem	99	100	99	100	100	0,596	0,090
<i>E. coli</i> [†]	Ceftriaxona	87	82	81	54	40	-0,800	0,010
	Amikacina	88	94	97	95	76	0,109	0,781
	Cefepima	94	87	86	80	67	-0,783	0,013
	Ciprofloxacina	82	76	100	99	65	-0,549	0,126
	Imipenem	99	100	100	99	100	0,559	0,118
<i>E. coli</i> [‡]	Ceftriaxona	89	89	90	78	100	-0,167	0,668
	Amikacina	88	96	97	93	100	0,434	0,243
	Cefepima	89	89	97	-	84	0,09	0,848
	Ciprofloxacina	79	82	80	78	76	-0,150	0,700
	Imipenem	99	98	100	99	99	0,158	0,685
<i>P. aeruginosa</i>	Cefepima	88	76	87	72	52	-0,633	0,067
	Imipenem	91	93	87	76	72	-0,695	0,038
<i>A. baumannii</i>	Ampicilina/sulbactam	60	56	45	78	88	0,683	0,042
	Ciprofloxacina	40	39	35	19	15	-0,720	0,029
	Cefoperazona/sulbactam	73	73	80	82	95	0,717	0,030

r_s : Coeficiente de Spearman; [†]*E. coli* aislado de muestras diferentes a las muestras de orina; [‡]*E. coli* aislado de muestras de orina.



Müller-Pebody¹³ y Jensen³ establecieron un incremento en el consumo de antimicrobianos en distintos hospitales daneses, observando un aumento del consumo de 18% entre los años 1997-2001 y de 43% entre los años 2001-2007.

En nuestro hospital se encontró un aumento en el consumo en todas las áreas clínicas estudiadas, siendo éste mayor en la UTI y UCI. Al respecto, el elevado nivel del consumo de antimicrobianos en estos servicios clínicos, responde necesariamente al tipo de pacientes, ya que más de 70% de ellos presentan una o más infecciones que a menudo son causadas por microorganismos con grado variable de resistencia^{13,14}.

Los antimicrobianos más consumidos fueron los glicopéptidos y carbapenémicos.

El alto consumo observado para glicopéptidos se relaciona con un elevado número de prescripciones necesarias para el tratamiento de infecciones producidas por cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), en un hospital con una elevada endemia de este microorganismo. Algunos autores destacan que más de 50% de las prescripciones de vancomicina son utilizadas como tratamiento empírico o profiláctico, siendo esta indicación generalmente inapropiada^{12,15}. Por otro lado, la aparición de cepas de enterococos resistentes a glicopéptidos determinó el aumento en el consumo de linezolid a partir del año 2005.

Por su parte, el incremento en el consumo de carbapenémicos durante el período estudiado se debió a un aumento en las infecciones causadas por bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), donde imipenem, meropenem y más recientemente ertapenem, han demostrado tener una excelente actividad en el manejo de infecciones graves causadas por estas especies¹⁶. Se observó un bajo consumo de ertapenem durante el período de estudio, pese a ser éste el antimicrobiano que experimentara el mayor incremento del consumo en el mundo, debido a su favorable perfil farmacocinético y a la capacidad de ser empleado en terapias ambulatorias¹⁷.

Las quinolonas representan 11% del consumo total acumulado de los antimicrobianos de uso restringidos durante los cinco años estudiados. Al respecto, ciprofloxacina ha experimentado un aumento significativo de su consumo entre los años 2004 y 2008, debido al amplio espectro de acción y su excelente actividad bactericida, principalmente en el tratamiento de infecciones no bacteriémicas producidas por microorganismos productoras de BLEE¹⁶. Aunque algunos investigadores sostienen que un aumento en el consumo de ciprofloxacina tiene un impacto directo en el desarrollo de resistencia bacteriana, particularmente en el desarrollo de cepas de *E. coli* resistentes a quinolonas y cefalosporinas, en nuestro hospital no fue posible observar estas relaciones^{17,18}.

El consumo de penicilinas asociadas a un inhibidor

de β -lactamasas, tales como piperacilina/tazobactam y ampicilina/sulbactam (2004-2007) también experimentó un incremento en su consumo, debido probablemente a la actividad que presenta sulbactam sobre cepas de *A. baumannii*¹⁹.

Numerosos autores reconocen una asociación significativa entre el aumento del consumo de cefalosporinas de amplio espectro y una mayor incidencia de infecciones nosocomiales causadas por cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE²⁰. Es importante tener en cuenta este punto, debido a la disminución de la susceptibilidad a cefepima observada en el período de estudio, principalmente durante el año 2008, en cepas de *E. coli* (muestras diferentes a orina), *P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*. Según Hsueh²¹, desde la introducción de cefepima en un hospital universitario en Taiwan durante el año 1999, existió un aumento de la resistencia a este antimicrobiano en cepas de *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* y *A. baumannii*. Por su parte, Mella²², analizó durante el año 2001, numerosas cepas de *K. pneumoniae* y *E. coli* provenientes de muestras aisladas de hospitales chilenos, encontrando que sólo 2,6% de los aislados de *K. pneumoniae* y 26% de *E. coli* fueron resistentes a cefepima. En ese momento, los autores señalaron que cefepima constituía una excelente alternativa para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación. Más recientemente, se ha identificado una mayor tasa de resistencia en cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* a cefepima. Al respecto, la producción de β -lactamasas de amplio espectro confiere resistencia a la mayoría de las cefalosporinas, incluyendo aquellas de tercera y cuarta generación. La presencia de estas enzimas, podría explicar la baja susceptibilidad observada a cefepima, ceftriaxona y, en menor medida, a derivados de penicilina asociados a inhibidores de β -lactamasas y a fluoroquinolonas. Además, esto podría estar contribuyendo al aumento en el consumo de carbapenémicos ya que se considera a estos fármacos como la terapia de primera línea contra infecciones causadas por bacterias productoras de β -lactamasas de amplio espectro^{20,23}.

Por su parte, *P. aeruginosa* corresponde a un patógeno comúnmente aislado en infecciones nosocomiales, mostrando en este estudio una baja susceptibilidad a cefepima (52% de las cepas susceptibles durante el año 2008) e imipenem con una disminución significativa de la susceptibilidad desde 91% durante el año 2004 hasta 72% en el 2008 ($p = 0,038$). Estos antecedentes son consistentes con los hallazgos descritos por otros autores^{24,25}.

Las medidas tendientes a mitigar el impacto del uso de antimicrobianos deben incluir la implementación de programas de vigilancia asociados a métodos efectivos de medición de la susceptibilidad bacteriana, de manera que permitan conducir a terapias empíricas efectivas. Un concepto novedoso, que pudiera considerarse válido, es crear



un programa para la rotación cíclica de antimicrobianos, el que debe ser implementado como una estrategia adicional al cumplimiento estricto de las medidas de prevención y control de infecciones intrahospitalarias, mitigando en parte el rápido desarrollo de resistencia microbiana²⁶.

Limitaciones

La DDD es una unidad técnica de medida para comparar el consumo de fármacos en diferentes instituciones y en distintos períodos de tiempo, siendo su valor independiente de los cambios en el precio y de la forma farmacéutica. Corresponde a un indicador de los cambios en los hábitos terapéuticos, pero no es capaz de identificar las causas específicas de estos cambios. En el cálculo de DDD se utilizaron datos provenientes de la dispensación, por lo que refleja el consumo y el grado de prescripción de estos fármacos. Por tanto, la DDD puede ser modificada por variaciones en la frecuencia de las enfermedades y en los hábitos de prescripción por parte de los médicos.

En este estudio se muestra un aumento en el consumo de ciertos agentes antimicrobianos en relación con un cambio significativo en el patrón de susceptibilidad. Aunque existe una correlación entre estas dos variables, la relación no es necesariamente causal. No es posible predecir lo que sucederá con la susceptibilidad microbiana *in vitro* respecto a los cambios en el consumo de estos antimicrobianos ya que este no es el único factor involucrado.

Conclusiones

El aumento en el uso de antimicrobianos de uso restringidos podría estar influenciada por numerosos factores tales como el aumento de la capacidad de hospitalización, especialmente en las unidades que atienden a pacientes críticos, la falta de especialistas que permitan un mejor control en la utilización de estos medicamentos, un aumento de las enfermedades endémicas producidas por cepas de SARM y la fuerza representada por el uso de cefalosporinas de tercera generación para el tratamiento de diversas infecciones (neumonía, meningitis, peritonitis, e infecciones del tracto urinario), que ligado a una

elevada presión selectiva, contribuye a la aparición de bacilos gramnegativos multi-resistentes, principalmente productores de BLEE o de Amp-C.

El comportamiento de los microorganismos a diferentes antimicrobianos es complejo, por lo que es necesario mantener una vigilancia adecuada y un correcto registro de la información, que permita un adecuado análisis epidemiológico para promover, a través del diseño de una política local y quizás nacional, el uso racional de estos medicamentos.

Resumen

En Chile no existen estudios para cuantificar el consumo de antimicrobianos de uso restringido al interior de los hospitales. **Objetivo:** Analizar el consumo de antimicrobianos de uso restringido en pacientes hospitalizados durante los años 2004-2008 en el Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción. Además, se analizaron las correlaciones entre este consumo y el patrón de susceptibilidad *in vitro*. **Material y Método:** Se diseñó un estudio observacional retrospectivo empleando las DDD/100-días-cama para evaluar el consumo de antimicrobianos, y el informe acumulado de susceptibilidad *in vitro* entregado por el laboratorio local, para analizar la evolución de la susceptibilidad. **Resultados:** El consumo de antimicrobianos se incrementó en 35% ($p = 0,005$) durante los años 2004-2008, donde los más consumidos fueron glicopéptidos (37%) y carbapenémicos (30%). Estos resultados se pueden explicar por la aparición de cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y bacilos gramnegativos productores de β -lactamasas de espectro extendido. Además, se observó una disminución de la susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* a imipenem ($p = 0,038$) y de *Klebsiella pneumoniae* a ciprofloxacina ($p = 0,021$). **Conclusiones:** El consumo total de antimicrobianos de uso restringido se incrementó significativamente en los servicios clínicos más complejos, observándose una disminución de la susceptibilidad de algunos bacilos gramnegativos. El monitoreo de la prescripción de antimicrobianos así como de la susceptibilidad *in vitro* local constituyen medidas esenciales para promover el uso racional de antimicrobianos.

Referencias bibliográficas

- 1.- Livermore D M. Bacterial resistance: Origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003; 36: S11-S23.
- 2.- Valenzuela M T, Prat M S, Santolaya M E, Sakurada A, García P, González P, et al. Implementación de una red nacional para la vigilancia de resistencia de agentes patógenos a antimicrobianos según síndromes clínicos. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63 (4): 812-5.
- 3.- Jensen U S, Skjot-Rasmussen L, Olsen S S, Frimodt-Moller N, Hammerum A M, DANRES Study Group. Consequences of increased antibacterial consumption and change in pattern of antibacterial use in Danish hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63 (4): 812-5.
- 4.- Neu H C. The crisis of antibiotic resistance. *Science* 1992; 257 (5073): 1064-73.
- 5.- Mc Gowan J E. Economic impact of antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2001; 7 (2): 286-92.
- 6.- Tenover F C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med* 2006; 119 (6, Supplement 1): S3-S10.
- 7.- Kuster S, Ruef C, Laderberger B, Hintermann A, Deplazes C, Neuber L, et al.



- Quantitative antibiotic use in hospitals: Comparison of measurements. Literature review and recommendations for a standard of reporting. *Infection* 2008; 36: 549-59.
- 8.- WHO. WHO Collaborating center for drug statistic methodology ATC/DDD index. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [accedido 17 mayo de 2011].
 - 9.- Roger L W. Chapter 6: How do measurements of antibiotic consumption. Gould I, Meer Vd. *Antibiotic Policies. Theory and Practice*, 1 st ed. New York: Springer; 2005, p.75-100.
 - 10.- ISP. Prueba de Susceptibilidad Antimicrobiana por Difusión en Agar. Santiago de Chile: Instituto de Salud Pública ISP - Chile, 2004.
 - 11.- CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100-S15. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute 2005.
 - 12.- Vaccheri A, Silvani MC, Bersaglia L, Motola D, Strahinja P, Vargiu A, et al. A 3 year survey on the use of antibacterial agents in five Italian hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (4): 953-8.
 - 13.- Müller-Pebody B, Muscat M, Pelle B, Klein B M, Brandt C T, Monnet D L. Increase and change in pattern of hospital antimicrobial use, Denmark, 1997-2001. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54 (6): 1122-6.
 - 14.- Siddiqui S, Hussein K, Manasia R, Samad A, Salahuddin N, Zafar A, et al. Impact of antibiotic restriction on broad spectrum antibiotic usage in the ICU of a developing country. *J Pak Med Assoc* 2007; 57 (10): 484-7.
 - 15.- Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (6): 1223-30.
 - 16.- Tumbarello M, Sanguinetti M, Montuori E, Trecaichi EM, Posteraro B, Fiori B, et al. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: importance of inadequate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51 (6): 1987-94.
 - 17.- Zhanel G G, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban D J, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67 (7): 1027-52.
 - 18.- Bermejo J, Bencomo B, Armesi N, Lesnaberes P, Borda N, Notario R. Alta correlación entre el consumo de ciprofloxacina y la prevalencia de *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasas de espectro extendido. *Rev Chilena Infectol* 2006; 23: 316-20.
 - 19.- Diomedi A. Infecciones por *Acinetobacter baumannii* pan-resistente. Consideraciones epidemiológicas y de manejo antimicrobiano actualizado. *Rev Chilena Infectol* 2005; 22: 298-320.
 - 20.- Martínez J A, Aguilar J, Almela M, Marco F, Soriano A, López F, et al. Prior use of carbapenems may be a significant risk factor for extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* spp. in patients with bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58 (5): 1082-5.
 - 21.- Hsueh P, Chen W, Luh K. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26 (6): 463-72.
 - 22.- Mella S, Zemelman C, Bello H, Domínguez M, González G, Zemelman R. Propiedades microbiológicas, clasificación y relación estructura-actividad de cefalosporinas e importancia de las cefalosporinas de cuarta generación. *Rev Chilena Infectol* 2001; 18: 7-19.
 - 23.- Lai C, Wang Y, Chu C, Tan K, Lu L, Lee C, et al. Correlation between antibiotic consumption and resistance of Gram-negative bacteria causing healthcare-associated infections at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2009. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (6): 1374-82.
 - 24.- Van Eldere J. Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (2): 347-52.
 - 25.- Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz S. *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals in Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43 (4): 981-31.
 - 26.- Gyssens I C. Antibiotic policy. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38S: 11-20. Review.