

Consumo de antimicrobianos y el impacto en la resistencia bacteriana en un hospital público del estado de Pará, Brasil, de 2012 a 2016

Antimicrobial consumption and its impact on bacterial resistance in a public hospital in Pará State, Brazil, from 2012 to 2016

Diego Moreno Fernandes Furtado¹ , Vinicius Sousa da Silveira¹ , Irna Carla do Rosário Souza Carneiro² , Danielle Moreno Fernandes Furtado¹ , Monica Pereira Kilishek³ 

¹ Universidade do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil

² Universidade Federal do Pará, Faculdade de Medicina, Instituto de Ciências da Saúde, Belém, Pará, Brasil

³ Centro Universitário do Estado do Pará, Belém, Pará, Brasil

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar el perfil de consumo de antimicrobianos y su impacto en la resistencia bacteriana en un hospital universitario del estado de Pará, Región Norte de Brasil, entre 2012 y 2016. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Fueron seleccionados 279 hemocultivos de pacientes adultos, de ambos sexos, internados en enfermerías y en el Centro de Terapia Intensiva (CTI), para posterior análisis de los resultados de cultivos de especímenes clínicos. **RESULTADOS:** Las infecciones primarias de corriente sanguínea representaron el 60,2% del total. Los bacilos Gram negativos (BGN) fueron los microorganismos más frecuentes (51,3%), de los cuales los fermentadores se mostraron resistentes a la ceftazidima (83,0%) y a la cefepima (76,1%). La resistencia del *Staphylococcus aureus* a la clindamicina y a la oxacilina alcanzó 57,4% y 48,9%, respectivamente. Hubo reducción, estadísticamente significativa, del consumo global de piperacilina + tazobactam y de vancomicina. En el CTI, se observó la reducción del consumo de ceftriaxona, oxacilina, piperacilina + tazobactam y vancomicina y el aumento del consumo de amikacina y meropenem (todos estadísticamente significativos). Los BGN fermentadores y el *S. aureus* presentaron correlación positiva y no lineal entre el aumento del porcentaje de resistencia y el consumo de cefepima y oxacilina, respectivamente. **CONCLUSIÓN:** El consumo de antimicrobianos y el impacto en la resistencia bacteriana variaron durante el período analizado, destacándose la correlación positiva y no lineal entre el aumento del consumo de cefepima y oxacilina y el recrudescimiento de las cepas de BGN fermentadores y *S. aureus* resistentes, respectivamente.

Palabras clave: Utilización de Medicamentos; Farmacorresistencia Bacteriana Múltiple; Antiinfecciosos.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the profile of antibiotic consumption and its impact on bacterial resistance in a university hospital in Pará State, Northern Brazil, from 2012 to 2016. **MATERIALS AND METHODS:** A total of 279 blood cultures from adult patients, both sexes, admitted to wards and Intensive Care Unit (ICU), were selected for further analysis of clinical specimen culture results. **RESULTS:** Primary bloodstream infections accounted for 60.2% of the total. Gram-negative bacilli (GNB) were the most frequent microorganisms (51.3%), of which the fermenters were resistant to ceftazidime (83.0%) and cefepime (76.1%). *Staphylococcus aureus* resistance to clindamycin and oxacillin reached 57.4% and 48.9%, respectively. There was a statistically significant reduction in overall consumption of piperacillin + tazobactam and vancomycin. In ICU, there was reduction in ceftriaxone, oxacillin, piperacillin + tazobactam and vancomycin consumption and increase in amikacin and meropenem consumption (all statistically significant). Fermentative GNB and *S. aureus* showed a positive and nonlinear correlation between the increase of resistance rates and cefepime and oxacillin consumption, respectively. **CONCLUSION:** Antimicrobial consumption and its impact on bacterial resistance varied over the study period, highlighting the positive and nonlinear correlation between increased cefepime and oxacillin consumption and the recrudescence of fermenting GNB strains and resistant *S. aureus* strains, respectively.

Keywords: Drug Utilization; Multiple Antibacterial Drug Resistance; Anti-Infective Agents.

Correspondencia / Correspondence:

Diego Moreno Fernandes Furtado
Universidade do Estado do Pará, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, campus II
Trav. Perebebuí, 2623. Bairro: Marco. CEP: 66080-008 – Belém, Pará, Brasil
E-mail: diegofurtado1992@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los antimicrobianos son sustancias de origen natural o sintético que actúan sobre los microorganismos al inhibir su crecimiento o causar su destrucción, y se usan de manera profiláctica y/o terapéutica, lo que constituye un avance farmacológico de suma importancia y amplio uso¹.

El consumo de antimicrobianos se puede evaluar por varios métodos. La Organización Mundial de la Salud recomienda la clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC), que junto con la Dosis Diaria Definida (DDD), forman el sistema ATC/DDD, una medida internacional cuyo objetivo es determinar el consumo real en el ambiente hospitalario, además de establecer un perfil para el uso de fármacos y permitir comparaciones entre diferentes instituciones. La DDD es la dosis promedio demantenimientodiaria de un medicamento en su indicación principal, en pacientes adultos, con 70 Kg., por vía de administración, expresada en cantidad de ingrediente activo^{2,3}.

El uso indiscriminado de antimicrobianos contribuye al desarrollo de la resistencia bacteriana. Además, el abuso de estas drogas puede originar bacterias resistentes a múltiples fármacos, definidas como aquellas que no son susceptibles, como mínimo, a un agente en tres o más categorías de antimicrobianos^{4,5}.

La búsqueda de mejores resultados, para tratar de controlar el consumo de estos medicamentos, se realiza a través de programas para racionalizar el uso de antimicrobianos, como Antimicrobial Stewardship, definido por las sociedades estadounidenses Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America y Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas como intervenciones coordinadas destinadas a mejorar y cuantificar el uso apropiado de antimicrobianos mediante la elección del mejor régimen antibiótico. Entre los beneficios, destacamos la mejor evolución del paciente, la reducción de eventos adversos, la mejora de las tasas de susceptibilidad a los antimicrobianos elegidos y la optimización del uso de los recursos⁶.

Por lo tanto, para optimizar el control de las infecciones relacionadas a la asistencia a la salud (IRAS), el objetivo fue determinar el perfil de consumo de antimicrobianos y su impacto en la resistencia bacteriana en el Hospital Universitario João de Barros Barreto (HUJBB), en Belém, estado de Pará, Brasil, de 2012 a 2016.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se respetaron los preceptos de la Declaración de Helsinki y el Código de Nuremberg, así como las normas de investigación involucrando a seres humanos previstas en la Resolución n° 466/12 del Consejo Nacional de Salud, después de la aprobación del proyecto por el Comité de Ética de Investigación del HUJBB, vía Plataforma Brasil, mediante el informe n° 1.852.513, de 6 de diciembre de 2016.

Se realizó un estudio de observación y transversal de enero a abril de 2017. Las informaciones pertinentes (género y rango de edad de los pacientes y topografía de la infección) se compilaron de las fichas que se refieren a las IRAs bacterianas, en un protocolo propio. Para realizar el análisis estadístico de naturaleza analítica, los datos encontrados se sometieron a las pruebas de Chi cuadrado de adherencia, independencia y partición y ANOVA, utilizando el software BioEstat® v5.3, adoptando un nivel de significancia de $\alpha = 0.05$ o 5% para la toma de decisiones.

Se incluyó un total de 279 hemocultivos positivos que se refieren a las IRAs bacterianas (en total) en pacientes adultos en enfermerías (Medicina interna, Clínica quirúrgica, Neumología y Enfermedades Infecciosas y Parasitarias) y en el Centro de Terapia Intensiva (UTI) del local del estudio entre 2012 y 2016. Se excluyeron los registros de pacientes pediátricos, ya que la definición de DDD no se aplica a ellos, de pacientes con infecciones comunitarias y/o no bacterianas y cuyos datos eran incompletos y/o no comprensibles. Se incluyeron cocos Gram positivos y bacilos Gram negativos (BGN) fermentadores y no fermentadores.

Las bacterias se clasificaron según el perfil de sensibilidad a los antimicrobianos, en "sensibles" y "resistentes", por métodos de difusión en disco y gradiente de difusión y automatizados (Vitek®). Con respecto a la topografía de la infección, se consideraron los siguientes: infección primaria de la corriente sanguínea (IPCS), infección secundaria de la corriente sanguínea (ISCS), infección del tracto respiratorio (ITR), infección de piel y partes blandas (IPPM), infección abdominal (IABD) y endocarditis: los tres últimos se incluyeron en la variable "Otros", debido a su baja prevalencia.

Se eligieron los 20 antimicrobianos más utilizados para el tratamiento de infecciones causadas por los patógenos seleccionados, considerando solo sus presentaciones parenterales: amikacina, ampicilina, ampicilina + sulbactam, cefepima, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, ertapenem, imipenem, linezolid, meropenem, oxacilina, piperacilina + tazobactam, polimixina B, sulfametoxazol + trimetoprima, tigeciclina, vancomicina. Para medir el perfil de consumo, se calculó el DDD/100 camas/año utilizando la fórmula proporcionada por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA): $DDD/100 \text{ camas/año} = A \times 100 / B \times P$, donde: A = cantidad total de medicamento consumido en el período de tiempo considerado (en UI o g); B = DDD establecido para el medicamento; y P = número de días-paciente en el mismo período considerado. En los cálculos, los valores DDD establecidos para cada medicamento se usaron de acuerdo con el Índice ATC/DDD 2017⁷.

Los valores que se refieren a la cantidad total de medicamentos consumidos se obtuvieron a través de los informes anuales de dispensación de medicamentos,

producidos por la Farmacia del HUIBB. Para la comparación entre el consumo de antimicrobianos y su impacto en la resistencia bacteriana, los datos obtenidos se muestran en gráficos y la información se analiza para verificar si estas variables experimentaron cambios similares.

La División de Archivo Médico y Estadística proporcionó el número de pacientes/día en las salas. En relación con la CTI, las cifras de 2012 y 2013 fueron proporcionadas por el propio sector; en los años siguientes, por la Comisión de Control de Infección Hospitalaria. El número de pacientes/día se calcula utilizando la fórmula: N° paciente/día = $O \times N \times T$, donde O = índice de ocupación de cama (número de camas ocupadas/número total de camas), N = número de camas disponibles y T = período (en días).

RESULTADOS

En el período del estudio, se realizaron 505 hemocultivos en el HUIBB. Después de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se evaluaron los datos de 279 hemocultivos.

Al analizar la topografía de las infecciones (Tabla 1), las IPCS fueron las más prevalentes ($p < 0,0001$), respondiendo por 168 casos (60,2%), seguidas por ISCS e ITR, con 17,2% cada.

Tabla 1 – Distribución de los aislados de hemocultivos realizados en el HUIBB, en el período de 2012 a 2016, según el género y el grupo de edad del paciente y la topografía de la infección

Variables	Distribución de frecuencia	
	N	%
Género*		
Femenino	145	52,0
Masculino	134	48,0
Grupo edad (años)†		
< 40	75	26,9
40 a 59	81	29,0
60 a 79	87 [§]	31,2
≥ 80	36	12,9
Topografía‡		
Infección primaria de corriente sanguínea	168 [§]	60,2
Infección secundaria de corriente sanguínea	48	17,2
Infección del tracto respiratorio	48	17,2
Otras	15	5,4
Total	279	100,0

* $p > 0,05$ ($p = 0,5522$, prueba Chi cuadrado de adherencia); † $p \leq 0,05$ ($p < 0,001$, prueba Chi cuadrado de adherencia); ‡ $p \leq 0,05$ ($p < 0,0001$, prueba Chi cuadrado de partición); § Estadísticamente significativo.

Los BGN fueron los más prevalentes (143; 51,3%) ($p = 0,7149$), con predominio de cepas fermentadoras (88; 31,6%), las más frecuentes *Klebsiella* spp. (18,3%) (*Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*) y *Escherichia coli* (6,8%). Con relación a los no fermentadores (55; 19,7%), los más frecuentes fueron *Pseudomonas aeruginosa* (6,8%) y *Acinetobacter* spp. (6,5%) (Tabla 2).

Tabla 2 – Distribución de los aislados de hemocultivos realizados en el HUIBB, en el período de 2012 a 2016, según la especie aislada

Especies	Frecuencia	
	N	%
Cocos Gram positivos		
<i>Staphylococcus aureus</i>	47	16,8
<i>Staphylococcus</i> spp. coagulase-negativa	56*	20,1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23	8,2
<i>Enterococcus</i> spp.	10	3,6
Bacilos Gram negativos		
<i>Enterobacter</i> spp.†	10	3,6
<i>Escherichia coli</i> †	19	6,8
<i>Klebsiella</i> spp.†	51	18,3
<i>Proteus mirabilis</i> †	2	0,7
<i>Serratia marcescens</i> †	6	2,1
<i>Acinetobacter</i> spp.‡	18	6,5
Complejo <i>Burkholderia cepacia</i> †	10	3,6
<i>Elizabethkingia meningoseptica</i> †	1	0,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> †	19	6,8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> †	6	2,1
<i>Sphingomonas paucimobilis</i> †	1	0,4
Total	279	100,0

$p \leq 0,05$ ($p < 0,0001$, prueba Chi cuadrado de partición); * Estadísticamente significativa; † Fermentadores; ‡ No fermentadores.

Entre los cocos Gram positivos (136; 48,7%) (Tabla 2), predominaron los *Staphylococcus* spp. coagulasa-negativa (20,1%), siendo *Staphylococcus hominis* y *Staphylococcus haemolyticus* los más frecuentes.

En el análisis del consumo global del HUIBB en DDD/100 camas/año (Tabla 3), se notó una disminución del uso de los betalactámicos entre 2012 y 2016, fue estadísticamente significativa la reducción del consumo de piperacilina + tazobactam ($p = 0,0492$). También fue estadísticamente significativa la disminución del consumo del glicopéptido vancomicina ($p = 0,0398$).

En lo que dice al consumo en la UTI del HUIBB, en DDD/100 camas/año (Tabla 4), también hubo reducción estadísticamente significativa del consumo de piperacilina + tazobactam ($p = 0,0185$) y de vancomicina ($p = 0,0395$), bien como de ceftriaxona ($p = 0,0324$) y de oxacilina ($p = 0,0063$). Además, en la UTI, hubo un aumento de los consumos de amikacina ($p = 0,0221$) y meropenem ($p = 0,0348$).

Las cepas de *Staphylococcus aureus* encontradas presentaron elevados índices de resistencia a la clindamicina (57,4%) y niveles decrecientes de resistencia a la oxacilina a lo largo del tiempo (Tabla 5). Al correlacionar el consumo de oxacilina al perfil de resistencia de esos microorganismos, se notó, entre 2012 y 2015, un estándar positivo y no linear (las alteraciones en el consumo conduciendo a alteraciones semejantes en el perfil de resistencia) (Figura 1).

Los BGN fermentadores encontrados en el presente estudio presentaron elevados índices de resistencia a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación

(83,0% para ceftazidima y 76,1% para cefepima) (Tabla 6), habiendo predominado el perfil fenotípico de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (*extended-spectrum beta-lactamases* – ESBL). Al correlacionar el consumo de cefepima

y el perfil de resistencia (Figura 2), también fue posible observar un estándar positivo y no lineal entre 2012 y 2013 y entre 2014 y 2016. En el período del estudio, no hubo aislados con resistencia a los carbapenémicos.

Tabla 3 – DDD/100 camas/año global de los antimicrobianos pesquisados en el HUIBB de 2012 a 2016

Medicamento	DDD/100 pacientes/año					p-valor
	2012	2013	2014	2015	2016	
Amicacina	1,07	1,76	1,63	0,64	1,83	0,3977
Ampicilina	0,16	0,13	0,06	0,05	0,01	0,7749
Ampicilina + sulbactam	0,14	0,04	–	–	0,13	0,6344
Cefepima	15,29	5,32	3,11	15,30	19,02	0,3977
Ceftazidima	2,78	3,68	2,51	2,52	2,05	0,7802
Ceftriaxona	12,78	10,71	13,14	12,88	13,29	0,8922
Ciprofloxacino	3,82	3,33	3,04	3,98	3,96	0,6979
Clindamicina	4,91	3,54	3,15	3,88	5,43	0,4459
Colistina	0,01	–	–	–	0,46	0,9838
Ertapeném	0,39	0,62	1,00	0,35	0,34	0,5677
Gentamicina	0,27	0,12	0,14	0,18	0,24	0,7828
Imipeném	4,14	5,14	6,22	4,99	3,79	0,4998
Linezolid	0,12	0,09	0,21	0,08	0,06	0,5678
Meropeném	0,50	1,02	0,78	0,68	0,54	0,8188
Oxacilina	20,68	13,87	18,40	15,66	13,83	0,6689
Piperacilina + tazobactam	7,03	5,99	3,96	3,48	3,31	0,0492*
Polimixina B	0,28	0,19	0,40	0,45	0,35	0,8566
Sulfametoxazol + trimetoprim	3,03	4,32	3,98	4,72	4,31	0,7623
Tigeciclina	0,02	–	0,05	0,11	0,06	0,8988
Vancomicina	4,47	3,38	3,30	3,41	2,50	0,0398*

* Estadísticamente significativo: $p \leq 0,05$ (ANOVA – una elección). Señal convencional utilizada: – Dato numérico igual a cero, no resultante de redondeo.

Tabla 4 – DDD/100 camas/año de los antimicrobianos investigados en la UTI del HUIBB de 2012 a 2016

Medicamento	DDD/100 pacientes/año					p-valor
	2012	2013	2014	2015	2016	
Amicacina	1,64	5,30	5,42	3,86	5,44	0,0221*
Ampicilina	1,29	–	–	–	–	0,9987
Ampicilina + sulbactam	–	0,89	–	–	0,22	0,8997
Cefepima	35,52	9,19	5,92	18,72	28,37	0,4329
Ceftazidima	2,35	1,46	2,55	2,55	1,14	0,7876
Ceftriaxona	22,31	11,74	13,48	10,25	11,28	0,0324*
Ciprofloxacino	13,52	12,23	7,67	13,52	8,82	0,5466
Clindamicina	6,42	2,99	4,13	1,89	6,49	0,9234
Colistina	0,16	–	–	–	8,82	0,0123*
Ertapeném	2,37	1,14	1,91	1,73	0,37	0,3566
Gentamicina	1,74	1,35	0,43	2,49	2,76	0,7867
Imipeném	24,63	27,67	31,99	35,48	24,50	0,8897
Linezolid	1,04	0,84	2,49	0,09	0,28	0,8873
Meropeném	3,52	6,32	7,45	4,38	8,15	0,0348*
Oxacilina	26,54	5,92	26,82	5,40	12,27	0,0063*
Piperacilina + tazobactam	27,55	18,69	16,80	11,71	12,26	0,0185*
Polimixina B	1,26	1,91	6,37	7,01	3,46	0,6578
Sulfametoxazol + trimetoprim	19,91	15,32	15,52	25,52	23,12	0,0784
Tigeciclina	0,40	–	0,72	1,51	0,41	0,8874
Vancomicina	32,90	24,44	27,02	28,05	22,51	0,0395*

* Estadísticamente significativo: $p \leq 0,05$ (ANOVA – una elección). Señal convencional utilizada: – Dato numérico igual a cero, no resultante de redondeo.

Tabla 5 – Perfil de resistencia de los aislados de hemocultivos realizados en el HUIBB, de 2012 a 2016, positivos para *S. aureus*, conforme el año

Medicamento	Staphylococcus aureus (N=47)										Total	
	2012 (N=5)		2013 (N=7)		2014 (N=19)		2015 (N=4)		2016 (N=12)		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Oxacilina	3	60,0	3	42,9	12	63,2	1	25,0	4	33,3	23	48,9
Clindamicina	4	80,0	4	57,1	13	68,4	3	75,0	3	25,0	27	57,4
Sulfametoxazol + trimetoprima	1	20,0	4	57,1	3	15,8	1	25,0	5	41,7	14	29,8
Vancomicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Linezolid	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Señal convencional utilizada: - Dato numérico igual a cero, no resultante de redondeo.

Tabla 6 – Perfil de resistencia de los aislados de hemocultivos realizados en el HUIBB, de 2012 a 2016, positivos para bacilos Gram negativos fermentadores, conforme el año

Medicamento	Bacilos Gram negativos fermentadores (N=88)										Total	
	2012 (N=8)		2013 (N=11)		2014 (N=27)		2015 (N=20)		2016 (N=22)		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Ciprofloxacino	4	66,7*	6	54,5	8	33,3*	9	45,0	14	63,6	41	46,6
Ceftazidima	6	85,7*	7	63,6	22	81,5	18	90,0	20	95,2*	73	83,0
Cefepima	5	71,4*	6	66,7*	18	78,3	18	90,0	20	95,2*	67	76,1
Meropeném	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Imipeném	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ertapeném	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacilina + tazobactam	-	-	4	40,0*	3	15,0*	5	25,0	5	23,8*	17	19,3
Amicacina	2	28,4*	1	9,1	3	11,1	1	5,0	-	-	7	8,0
Gentamicina	2	50,0*	5	45,5	14	51,9	13	65,0	9	47,4*	43	48,9
Sulfametoxazol + trimetoprima	6	75,0	5	50,0*	13	72,2*	NT	NT	3	100,0*	27	30,7
Tigeciclina	-	-	-	-	-	-	1	5,0	2	14,3*	3	3,4
Colistina	NT	NT	-	-	4	22,2	3	15,0	-	-	7	8,0

* En los casos señalados, no todas las cepas fueron testadas para el antimicrobiano en tema. De esa forma, el porcentaje se calculó sobre el número de pruebas de sensibilidad realizados. NT: No testado. Señal convencional utilizada: - Dato numérico igual a cero, no resultante de redondeo.

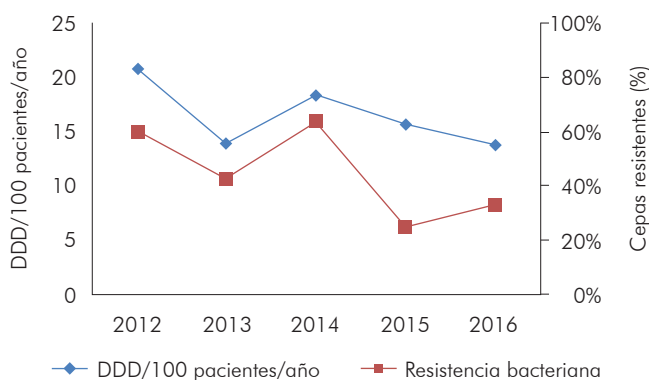


Figura 1 – Relación entre el consumo y la tasa de resistencia a la oxacilina en cepas de *S. aureus* aisladas en hemocultivos en el HUIBB, de 2012 a 2016

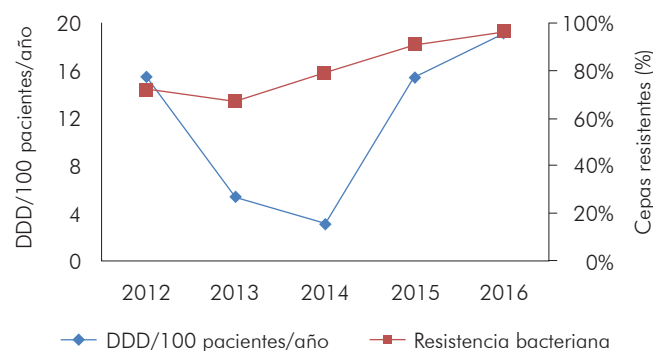


Figura 2 – Relación entre el consumo de cefepima y la tasa de resistencia a la cefepima en cepas de bacilos Gram negativos fermentadores aislados en hemocultivos en el HUIBB, de 2012 a 2016

DISCUSIÓN

Una de las principales preocupaciones mundiales con respecto al uso racional de medicamentos está relacionada con los antimicrobianos. El aumento de la resistencia bacteriana a diversos agentes conduce a una mayor atención en el tratamiento de infecciones y contribuye al aumento de los costos del sistema de salud. El monitoreo del consumo de antimicrobianos puede ayudar a las evaluaciones en varios niveles, como los hábitos de prescripción, la introducción de nuevos medicamentos y la variación en la flora bacteriana local⁸.

El uso de antimicrobianos varía considerablemente de un hospital a otro, en las diferentes salas, especialidades, etc. Por lo tanto, las características de consumo de un órgano deben estudiarse de manera amplia, con el objetivo de establecer las prioridades para la acción.

En este estudio, se analizaron las variaciones de consumo de 20 antimicrobianos utilizados en las salas y en la UTI de un hospital universitario en la Región Norte de Brasil durante cinco años.

La mayor prevalencia de IPCS no está de acuerdo con los resultados encontrados en un hospital de referencia en el norte del estado de Minas Gerais, en el que había una mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario⁹. Las IPCI se definen como infecciones con graves consecuencias sistémicas, bacteriemia o sepsis, sin foco primario identificable. El mayor número de IPCS puede estar relacionado con el uso de dispositivos intravasculares (catéteres venosos centrales y periféricos), que son muy comunes en pacientes que permanecen en el hospital durante mucho tiempo y son más susceptibles a las infecciones¹⁰.

Las IPCS representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad hospitalaria, y su gravedad es aún mayor en la UTI. Según datos de 2016 publicados por ANVISA, de las 16.949 notificaciones con la identificación de microorganismos que causan IPCS en UTI de adultos, en 2016, las más frecuentes fueron *Staphylococcus* spp. coagulasa negativa (18.9%), *K. pneumoniae* (18.2%) y *S. aureus* (14.1%)¹¹. Aunque el pequeño número de IPCS en la UTI del HUIBB, en ese mismo año, fue causado por varias bacterias, al analizar el hospital en su conjunto, entre 2012 y 2016, los agentes más frecuentes fueron los mismos encontrados por el estudio publicado por la ANVISA.

El consumo de vancomicina disminuyó en aproximadamente un 44%, lo que también ocurrió en la UTI, en menor medida (31,5%). La vancomicina es uno de los principales recursos utilizados en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* resistentes a meticilina/oxacilina (MRSA/ORSA); por lo tanto, la resistencia a estos medicamentos genera una enorme preocupación. A pesar de la ausencia de cepas estafilocócicas resistentes a la vancomicina, el consumo de este medicamento ha disminuido. Esto puede explicarse por la acción del programa de racionalización antimicrobiana, que ejerce un mayor control sobre el uso de este medicamento, además del uso de medicamentos

menos complejos y efectivos contra estas cepas, como sulfametoxazol + trimetoprima. La disminución en el consumo de vancomicina también puede explicarse por la reducción del 26,7% en la frecuencia de los aislados de MRSA en el período analizado.

La elevada resistencia de *S. aureus* a la clindamicina también se observó en un estudio realizado en un hospital terciario, entre 2012 y 2014, que encontró altos niveles de resistencia (46,7%)¹².

Con relación a *S. aureus* y oxacilina, el presente estudio difiere de la literatura. La resistencia a la oxacilina no presentó un patrón fijo, en desacuerdo con la revisión de la literatura que verificó un crecimiento continuo en las instituciones hospitalarias de todo el mundo a lo largo del tiempo¹³. Además, los niveles de resistencia encontrados fueron más altos que los verificados por otros estudios, alrededor del 35%^{12,14}.

Al correlacionar el consumo de oxacilina y la resistencia presentada por *S. aureus*, el patrón positivo y no lineal observado fue discordante en relación con un estudio realizado en un hospital de São Paulo, cuyos resultados no mostraron una correlación estadísticamente significativa entre estas dos variables. ($p = 0,15$)¹⁵. Como alternativa para el tratamiento de cepas estafilocócicas resistentes a la oxacilina, se pueden utilizar vancomicina y linezolid, ya que no se han encontrado cepas resistentes a estos antimicrobianos.

La reducción de aproximadamente 53% en el consumo de piperacilina + tazobactam difiere de un estudio realizado en un hospital de São Paulo, entre 1995 y 2006, que encontró un aumento estadísticamente significativo en el consumo de penicilina de amplio espectro en el grupo de ureidopenicilinas en cuestión¹⁵. Esto puede explicarse principalmente por la mayor susceptibilidad de las cepas de *P. aeruginosa* a la amikacina, con un nivel de resistencia general del 22,2% entre 2012 y 2016. El consumo de amikacina aumentó en aproximadamente un 71% en el período analizado. Este patrón también se observó en la UTI, con una reducción de aproximadamente 55,5% en el uso de piperacilina + tazobactam, asociado con los altos niveles de resistencia encontrados.

En la UTI, el consumo de ceftriaxona y oxacilina disminuyó en aproximadamente 49,5% y 53,8%, respectivamente. Esto se debe a la gran cantidad de *Klebsiella* spp. y cepas de estafilococos resistentes, en ese orden.

Aún en relación con la UTI, el uso de amikacina y meropenem aumentó en aproximadamente 231,7% y 131,5%, respectivamente. El mayor consumo de amikacina puede explicarse por la gran susceptibilidad de las cepas encontradas en la UTI, en las que prácticamente todos los fermentadores BGN y *P. aeruginosa* (además del 40% de los especímenes de *Acinetobacter* spp.) eran sensibles. Con respecto al meropenem, el aumento en el consumo puede explicarse por la gran susceptibilidad de los BGN fermentadores encontrados; otro hecho que puede

explicar este aumento es la presencia de muchos especímenes Gram negativos fermentadores ESBL positivos, lo que haría inviable el uso de penicilinas y cefalosporinas, ya que la mayoría, con pocas excepciones para la cefepima, son ineficaces frente a los gérmenes ESBL positivos, tornando los carbapenémicos una de las principales estrategias de tratamiento.

En relación a los BGN fermentadores, los elevados índices de resistencia a las cefalosporinas encontrados no están de acuerdo a lo observado en otro hospital terciario, de 2012 a 2014¹², los que fueron inferiores cuando comparados con el presente estudio. La elevada utilización de cefepima, a partir de 2014, puede haber contribuido para los altos índices de resistencia entre 2014 y 2016, ya que hubo un aumento de más de 500% en el consumo de esa droga. Además, las bajas tasas de susceptibilidad pueden ser explicadas por la gran cantidad de cepas ESBL positivas. En ese sentido, la terapia empírica, en la sospecha de infecciones por BGN fermentadores, debe ser basada en el uso de carbapenémicos, ya que fueron identificados gérmenes resistentes a esa clase de antimicrobianos.

CONCLUSIÓN

Las IPCS fueron causadas, en su mayoría, por BGN, con destaque para los fermentadores, con patrón fenotípico de producción de ESBL. Los *S. aureus* fueron resistentes a la oxacilina en casi mitad de los aislados. Hubo una reducción significativa del consumo (global y en el CTI) de piperacilina + tazobactam y de vancomicina, bien como menor consumo de ceftriaxona

y oxacilina, paralelo a las elevaciones del consumo de amikacina y meropenem. Al relacionar el consumo y el perfil de resistencia bacteriana, hubo correlación positiva y no lineal entre el consumo de cefalosporinas de cuarta generación y el recrudescimiento de cepas de BGN fermentadores multirresistentes y entre oxacilina y *S. aureus* resistentes. Frente a lo expuesto, se observa que el uso racional de antimicrobianos en el ambiente hospitalario y el monitoreo de la dinámica de resistencia bacteriana son fundamentales para reducir la emergencia de microorganismos resistentes causadores de IRAS a los pacientes.

APOYO FINANCIERO

Los autores no recibieron apoyo financiero, los costos necesarios para la realización de la investigación fueron provistos por financiación propia.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no hay ningún tipo de conflicto de interés, sea de naturaleza personal, comercial, política, académica o financiera, capaz de influir en el proceso de elaboración o evaluación de los manuscritos.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores contribuyeron a la ideación del estudio, el análisis y la interpretación de los datos y con la redacción del manuscrito, aprobando la versión final publicada. Se declaran responsables por el contenido integral del artículo, garantizando su precisión e integridad.



REFERENCIAS

- 1 Mota LM, Vilar FC, Dias LBA, Nunes TF, Moriguti JC. Uso racional de antimicrobianos. Medicina (Ribeirão Preto). 2010;43(2):164-72.
- 2 Onzi PS, Hoffman SP, Camargo AL. Avaliação do consumo de antimicrobianos injetáveis de um hospital privado no ano de 2009. R Bras Farm Hosp Serv Saude. 2011 mai/ago;2(2):20-5.
- 3 World Health Organization. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 16th ed. Oslo: WHO; 2013.
- 4 Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 dic;33(10):692-9.
- 5 Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012 Mar;18(3):268-81.
- 6 Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, Macdougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016 May;62(10):e51-77.
- 7 World Health Organization. ATC/DDD index [Internet]. Oslo: WHO; 2017 [cited 2017 Sep 22]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
- 8 Tavares NUL, Bertoldi AD, Muccillo-Baisch AL. Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil. Cad Saude Publica. 2008 ago;24(8):1791-800.
- 9 Costa FM, Soares AP, Batista LB, Carneiro JA, Santos JAD. Infecção hospitalar: distribuição topográfica e microbiológica em um hospital público de ensino. J Health Sci Inst. 2014;32(3):265-70.
- 10 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Critérios diagnósticos de infecções relacionadas à assistência à saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2013. (Série segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde; v. 2).

- 11 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). Boletim segurança do paciente e qualidade em serviços de saúde nº 16: avaliação dos indicadores nacionais das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) e resistência microbiana do ano de 2016. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2017.
- 12 Santana TR, Lima Jr AA, Lobo IMF, Araújo JG. Infecção de corrente sanguínea em um hospital terciário. Rev Soc Bras Clin Med. 2016 jan-mar;14(1):22-6.
- 13 Lima MFP, Borges MA, Parente RS, Victória Jr RC, Oliveira ME. *Staphylococcus aureus* e as infecções hospitalares – revisão de literatura. Rev Uninga Rev. 2015 jan-mar;21(1):32-9.
- 14 Dallacorte TS, Indras DM, Teixeira JJV, Peder LD, Silva CM. Prevalência e perfil de sensibilidade antimicrobiana de bactérias isoladas de hemoculturas realizadas em hospitais particulares. Rev Inst Adolfo Lutz. 2016;75:1702.
- 15 Hidalgo SR. Análise do perfil de consumo de antimicrobianos e correlação com resistência bacteriana de alguns agentes isolados em hemoculturas de um hospital de ensino de São Paulo [tese]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 2008. 103 p.

Recibido en / Received: 6/5/2018
Aceptado en / Accepted: 19/9/2018

Se refiere al doi: 10.5123/S2176-6223201900041, publicado originalmente en portugués.

Traducido por: Lota Moncada

Cómo citar este artículo / How to cite this article:

Furtado DMF, Silveira VS, Carneiro ICRS, Furtado DMF, Kilishek MP. Consumo de antimicrobianos y el impacto en la resistencia bacteriana en un hospital público del estado de Pará, Brasil, de 2012 a 2016. Rev Pan Amaz Saude. 2019;10:e201900041. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-6223201900041>