

Validación de protocolo dinámico para el uso adecuado de antimicrobianos

Validation of dynamic protocol for the proper use of antimicrobials

Dr. José Luis García Sánchez^I; Lic. Eloy Ortiz Hernández;^{II} Dr.C. Roberto Vázquez^{III}

I Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.

II Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

III Universidad de Camagüey. Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Fundamento: con el uso indiscriminado de los antimicrobianos se incrementa la resistencia. La velocidad de adaptación de los microorganismos es mayor que la de obtención de nuevos antimicrobianos.

Objetivo: aplicar y validar estrategias, políticas y protocolos dinámicos, que permitan un uso racional y adecuado de los antimicrobianos.

Método: se elaboró un protocolo dinámico para el uso adecuado de antimicrobianos, estableciéndose rotaciones a partir del comportamiento de la resistencia de los microorganismos y los mapas microbiológicos trimestrales. Con datos recopilados, se evalúa el comportamiento de la resistencia y el consumo de antimicrobianos desde el 2007 al 2009 para validar el protocolo establecido.

Resultados: el estudio no paramétrico no aporta resultados concluyentes respecto a los cambios que se buscan. Los clúster revelan tres patrones para los antimicrobianos estudiados. La penicilina y el ceftriaxona son los de mayor consumo y alcanzan en el 2009 el 100 % de resistencia. El análisis gráfico muestra que decrece el consumo al incrementarse la resistencia.

Conclusiones: Con estos resultados se demuestra que ha sido efectiva la aplicación del protocolo dinámico durante el período de estudio en la sala de infecciones respiratorias y es recomendable su generalización centros asistenciales que puedan controlar las variables que aquí se estudian.

DeCS: INFECCIONES DEL SISTEMA RESPIRATORIO; PROTOCOLOS; ANTIINFECCIOSOS;
ESTUDIOS DE VALIDACIÓN

ABSTRACT

Background: resistance increases with the indiscriminate use of antimicrobials. The speed of microorganisms' adaption is greater than new antimicrobials obtaining.

Objective: to implement and to validate strategies, policies and dynamic protocols, allowing a rational and appropriate use of antimicrobials.

Method: a dynamic protocol for the proper use of antimicrobials was developed establishing rotations from the behavior of antimicrobial resistance and microbial quarterly maps. With data collected, the behavior of resistance and consumption of antimicrobials from 2007 to 2009 was evaluated to give effect to the established protocol.

Results: nonparametric study did not provide conclusive results on the changes are seeking. Penicillin and ceftriaxone are of higher consumption and reached in 2009, the 100 % of resistance. Graphic analysis showed that consumption decreased to increase resistance.

Conclusions: the use of dynamic protocol was effective during the study in the respiratory infections ward; the spread of dynamic protocol in care centers is recommended in order to control the variables of study.

DeSC: RESPIRATORY TRACT INFECTIONS; PROTOCOLS; ANTI-INFECTIVE AGENTS;
VALIDATION STUDIES

INTRODUCCIÓN

Aunque la ciencia ha desarrollado drogas capaces de destruir poblaciones patógenas celulares, o reducirlas hasta un tamaño que se puedan controlar por los mecanismos inmunitarios del hospedero, en la actualidad existe gran cantidad de microorganismos.¹

El descubrimiento, desarrollo y aplicación clínica de los antimicrobianos se considera como uno de los mayores avances en el campo de la terapéutica ya que permitió un cambio radical en la morbimortalidad de las enfermedades infecciosas.²

Sin embargo, el uso inadecuado de los antimicrobianos, sobre todo en las últimas décadas, ha introducido un nuevo problema: el significativo incremento de la resistencia antimicrobiana, que lo convierte hoy en la epidemia silente del siglo XXI, que hasta ahora, no ha podido ser detenida.³⁻⁵

A nivel mundial se ha multiplicado el uso de guías y protocolos de trabajo para el uso de estas drogas, que intentan disminuir la dificultad de elegir el antimicrobiano adecuado entre el gran número de ellos existentes.⁶⁻⁸

En el Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña se utilizan antimicrobianos hasta en un 50 % de los pacientes atendidos ambulatoriamente y en un 45 % de los enfermos que requieren ingresos hospitalarios. La mayoría de los que se prescriben, no son necesarios o se administraron en dosis inapropiadas, con demasiada frecuencia se han indicado antimicrobianos para el tratamiento de infecciones menores o producidas por virus como el resfrío común, a pesar de la existencia de guías y políticas para su uso.⁶

La tarea más difícil para implantar una política de antimicrobianos es sensibilizar al personal médico de su necesidad. La prescripción de antimicrobianos que realizan los facultativos es el resultado de una serie de consideraciones y decisiones relacionadas con la evolución de una enfermedad y con el papel que la droga desempeña en su tratamiento. Cada prescripción debe reflejar: los medicamentos disponibles, la información que ha sido difundida acerca de ellos (qué ha llegado al médico y lo que él ha interpretado) y las condiciones en que se lleva a cabo la atención médica,⁷ sin embargo, no siempre se logra, y en Cuba se aplican protocolos estáticos que no contemplan el establecimiento de rotaciones adecuadas para el uso adecuado de los antimicrobianos.

Con el presente trabajo se pretende validar el protocolo dinámico aplicado en el Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña de Camagüey, a partir de la evaluación del consumo mensual de antimicrobianos en la sala y de la resistencia informada, a través de los mapas microbiológicos trimestrales.

MÉTODOS

Esta investigación se inició en el 2006, se hizo una revisión de la literatura sobre el tema de los antimicrobianos y su uso racional, así como la utilización de diversas estrategias, protocolos y políticas, en función de disminuir la creciente tendencia mundial al incremento de la resistencia antimicrobiana, especialmente en pacientes pediátricos.⁹

Simultáneamente se hace una revisión de los mapas microbiológicos en todos los servicios del centro y de la resistencia de los gérmenes aislados en el medio ambiente, con particular interés en el servicio de enfermedades respiratorias.

Posteriormente se trabajó en la reorganización del Comité Fármaco-terapéutico y se creó el sub-comité de antimicrobianos. A través de la consulta a expertos, se elaboró un protocolo dinámico que establece rotaciones adecuadas para el uso de los antimicrobianos en todos los servicios del hospital, a partir del comportamiento de las determinaciones de la resistencia de estos frente a los gérmenes patógenos más frecuentes que circulan en hospital y que son reportadas trimestralmente, así como el comportamiento de la sensibilidad in vitro e in vivo de dichos gérmenes. También se elaboró el manual de buenas prácticas para el uso de los antimicrobianos en el hospital, lo que culminó con la publicación del libro: antimicrobianos: consideraciones para su uso en pediatría,¹ en el que se resume la fundamentación teórica y actualizada del uso adecuado de los antimicrobianos y se exponen los diferentes protocolos

dinámicos y consensuados por un equipo de trabajo que se utilizó como material de consulta y capacitación a diversos profesionales en la provincia de Camagüey en los últimos años.

A partir del año 2007 se comenzó la implementación de dichos protocolos en el hospital y ya en el 2010 se procedió a validar los resultados de su aplicación. Al tener en cuenta que la mayor incidencia de pacientes atendidos en el hospital corresponde al servicio de enfermedades respiratorias, se procedió a realizar dicha validación con los datos aportados por este servicio correspondiente al consumo de antimicrobianos de la totalidad de pacientes en sala.

Los valores de la sensibilidad y la resistencia se obtuvieron por el personal del departamento de microbiología, a partir de las muestras de sangre de los pacientes ingresados que se les indicó antibiograma, ya que es la única vía para la identificación de microorganismos utilizada en este servicio.

La determinación de la resistencia antimicrobiana se realizó por el método de Bauer – Kirby, en un equipo automatizado marca Diramic, de la firma NEURONIC, SA. Los mapas microbiológicos se obtuvieron a partir de las muestras tomadas, se utilizó el método de la siembra en placa, con medios de cultivo agar-sangre y agar-chocolate.^{2, 10} Los datos de consumo de antimicrobianos fueron recopilados de los registros oficiales del departamento de farmacia.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS-V15.0. Primero se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si los datos se distribuyen normalmente, se verificó que tanto los datos de la resistencia como el consumo trimestral en el período 2007-2009 no se distribuían normalmente, de manera que para probar si hay cambios significativos en el comportamiento dinámico de la resistencia y el consumo acorde con lo establecido en el protocolo, se hace necesario aplicar métodos no paramétricos, en este caso, se aplican las pruebas de Kruskal-Wallis.¹¹

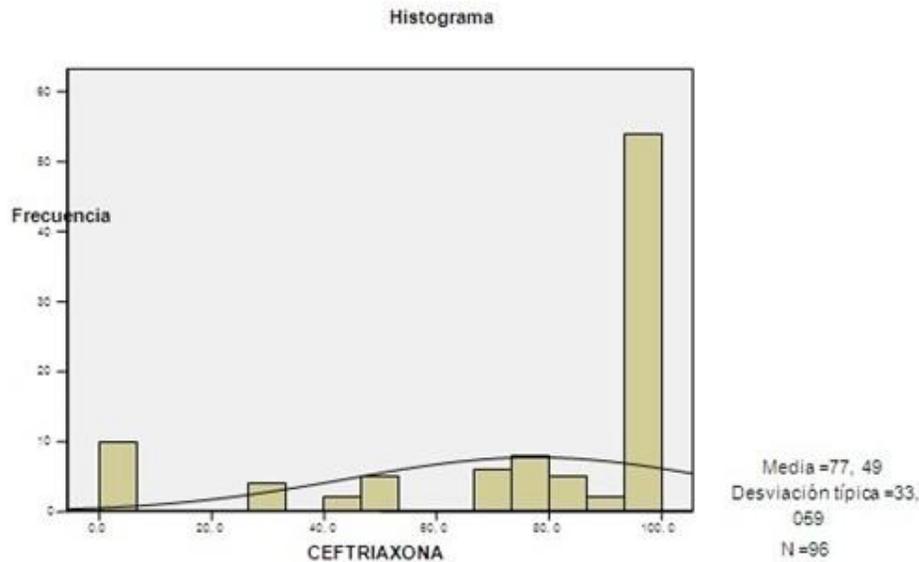
Posteriormente se hizo un análisis descriptivo a través de los gráficos de consumo y los valores de la resistencia de los antimicrobianos promediada entre las diferentes cepas, lo que permite mostrar los cambios en el comportamiento de estas variables, que no fueron detectados en las pruebas no paramétricas realizadas. Finalmente se realizó un análisis e identificación de clúster o agrupamiento por la acción de antimicrobianos ante la resistencia a las diferentes cepas aisladas.

RESULTADOS

Al utilizar la prueba de Shapiro – Wilk a las distribuciones de frecuencias de la resistencia antimicrobiana, se observó que en ningún caso se cumplían las condiciones de normalidad.¹¹

(Gráfico 1)

Gráfico 1. Histograma de la resistencia al ceftriaxona años 2007-2009



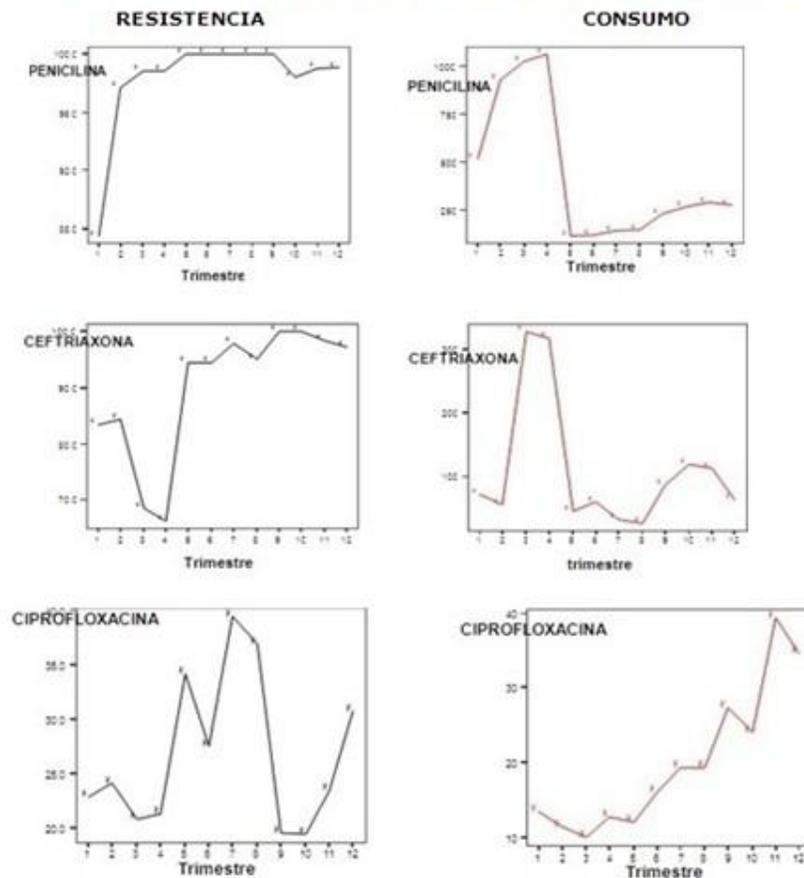
Se realizó entonces el análisis de las k muestras independientes mediante la prueba de Kruskal-Wallis a los resultados de las medias anuales de la resistencia antimicrobiana de cada una de las seis drogas utilizadas frente a las ocho cepas de las bacterias aisladas en el laboratorio de microbiología durante los tres años del estudio. ¹¹ (Tabla 1)

Tabla 1. Resultados de la prueba de Kruskal-Wallis

	CIPRO	PENICIL	CEFTRIAXONA	AMIK	EITROM	GENTAMIC
Chi-cuadrado	2.232	5.311	27.706	5.689	3.985	.759
gl	2	2	2	2	2	2
Sig. asintót.	.328	.070	.000	.058	.136	.684

Se mostró un ejemplo del comportamiento de la resistencia trimestral durante los tres años frente a tres de los seis antimicrobianos analizados, conjuntamente con el comportamiento del consumo de los mismos en igual período sobre los datos recopilados del servicio de enfermedades respiratorias. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Comportamiento de la resistencia antimicrobiana trimestral durante 2007-2009 para la penicilina, la ceftriaxona y la ciprofloxacina



Se presentaron los resultados del análisis descriptivo para el consumo de antimicrobianos, expresados en unidades (bulbos y/o tabletas) y ordenados en forma descendente durante los 36 meses correspondientes 2007-2009. (Tabla 2)

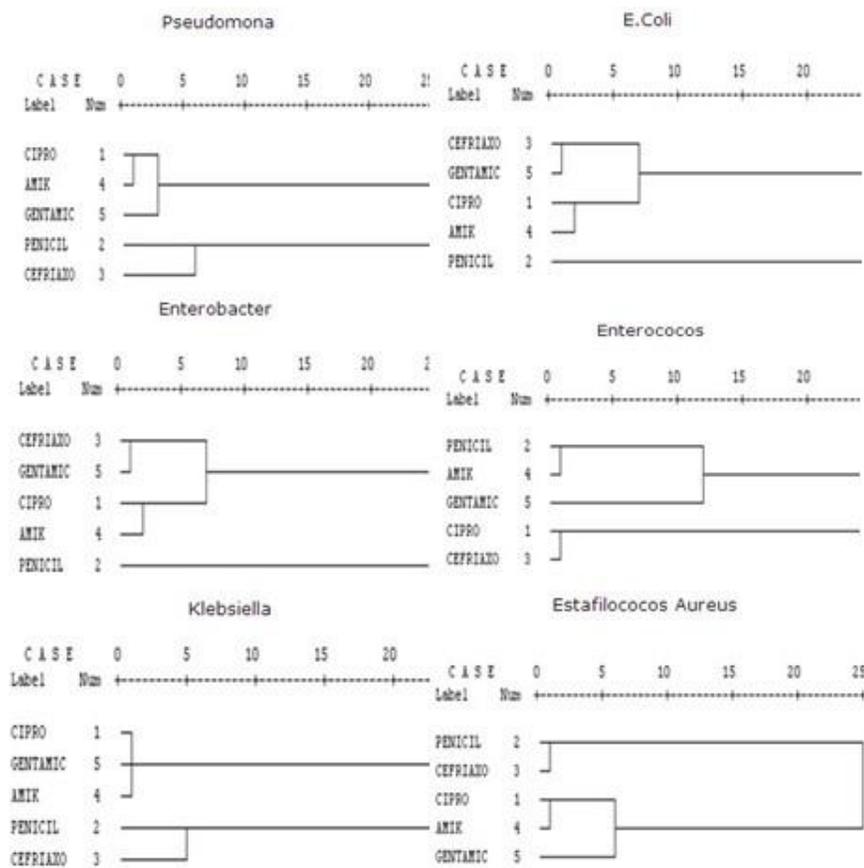
Tabla 2. Estadísticos descriptivos del consumo de antimicrobianos

	N	Mínimo	Máximo	Desv. Típica.
Ciprofloxacina	36	8	58	10.5
Penicilina	36	80	1691	398.3
Ceftriaxona	36	16	498	113.6
Amikacina	36	0	81	19.2
Eritromicina	36	12	72	16.2
Gentamicina	36	14	82	20.2

Finalmente se realizó un agrupamiento por el método de clúster jerárquico al utilizar la distancia euclidiana al cuadrado y el método de conglomeración ínter-grupos,¹⁷ se agruparon

los diferentes antimicrobianos respecto a la resistencia que presentan en relación a su enfrentamiento a las 8 cepas en estudio durante los 12 trimestres. (Gráfico 3)

Gráfico 3. Análisis de clúster por cepas



DISCUSIÓN

Luego de probar que los datos no se distribuyen normal, lo que indica que deben utilizarse métodos no paramétricos, es que se aplica el test de Kruskal-Wallis, el cual no nos permite probar que como consecuencia de la aplicación del protocolo, hay cambios dinámicos en el comportamiento de la resistencia y el consumo, pues se realiza una ponderación entre pocos datos, debido a los costos elevados de los antibiogramas.

Sin embargo, del análisis gráfico sí es posible demostrar que al sobrepasar los límites establecidos de resistencia disminuye el consumo, por lo que existe una plena correspondencia entre el incremento de la resistencia por encima de los niveles establecidos como de elección y el decrecimiento del consumo del medicamento.

Se observó que solo hay diferencias significativas para el ceftriaxona $p < 0.05$, pues por su frecuente uso es uno de los que muestra cambios más bruscos en ese tiempo. Entonces esta prueba no resultó útil y no tendría sentido la aplicación del test de Kruskal-Wallis para dos muestras independientes. Este resultado obedece al limitado número de muestras, ya que no es posible realizar antibiogramas a todos los pacientes o a la cantidad recomendada debido a los altos costos de estos, de aquí que como alternativa viable se utilice entonces el análisis descriptivo.

En cada gráfico, hay una correspondencia entre las zonas de incremento de la resistencia antimicrobiana por encima de los valores recomendados en el protocolo en correspondencia con los estándares internacionales.^{5, 12- 14}

En el caso particular de la penicilina, es el único antimicrobiano que durante los cuatro primeros trimestres, que corresponden con el año 2007, a pesar de que se incrementa la resistencia, también se incrementa su consumo. Esto se debe a que existe una gran disyuntiva, sobre todo en los niños menores de un año portadores de Infección Respiratoria Aguda (IRA), para el diagnóstico de la neumonía, por lo que, ante la duda, existe la tendencia a cubrir con antimicrobianos.^{5, 15}

Ello conlleva a que la mayoría de los pacientes llegan al hospital y ya se han tratado con algún antimicrobiano de forma ambulatoria y se continúa el tratamiento o se indica en el cuerpo de guardia ya que ésta es la de elección para los gérmenes gram positivos comunitarios que son los más comunes en las enfermedades respiratorias.¹⁵

Debe tenerse en consideración que en el 2007 no se alcanzó la preparación adecuada por los profesionales en el uso del protocolo por lo que continuaron indicaciones de penicilina en casos virales, en ocasiones por la presión social a que están sometidos los facultativos, así como la falsa sensación de seguridad que experimenta la familia cuando se prescribe un antimicrobiano, sin embargo, ya a partir del 2008 se observó una plena correspondencia con los cambios necesarios en el uso adecuado de los antimicrobianos de elección a partir de los resultados trimestrales de la resistencia y el consumo.

Los mayores índices de consumo corresponden a la penicilina y el ceftriaxona, de manera que al combinar estos resultados con los mostrados en la Figura 2 para estas dos drogas referente a la resistencia, pues son los que en el 2009, terminaron con 100 % de resistencia a casi todas las bacterias aisladas en este estudio. Esto indica que se hace necesario extremar las medidas en función de reducir el consumo de ambas, fundamentalmente en el servicio de urgencia que es donde más prescripciones se realizan en el momento de determinar el tratamiento a indicar al paciente y en segundo lugar en la sala.

En el caso de la ciprofloxacina se observó que habían variaciones en la resistencia, sin embargo, la clara tendencia del consumo es creciente de manera continua. Esto se debe a que a pesar de los cambios en la resistencia, ésta se mantiene relativamente baja, por lo que

resulta elegible para su uso según el protocolo, lo que justifica el incremento de su consumo.

16

A partir de los resultados anteriores se puede plantear que con la introducción de protocolos dinámicos en el servicio de enfermedades respiratorias del hospital pediátrico, han permitido establecer rotaciones adecuadas para el uso racional de antimicrobianos y que ha contribuido a disminuir la resistencia de éstos en el medio hospitalario. A partir de la información que se entrega trimestralmente a cada servicio, con los valores de la resistencia y los mapas microbiológicos, es posible hacer la prescripción de estas drogas, así se evita el consumo de aquellos cuyo valor de resistencia sobrepasa los límites establecidos por el protocolo que va desde un 35 % hasta el 50 % cuando no hay otra elección más favorable. Paralelamente a estos resultados se observaron indirectamente mejoras en indicadores de movimiento hospitalario que no son objeto de análisis en este trabajo. Estos resultados hacen recomendable la generalización de la aplicación de protocolos dinámicos para el manejo de antimicrobianos en todos los centros asistenciales que puedan controlar las variables que aquí se estudian y atendiendo a las particularidades de dicho centro.

Aquí se observan tres patrones de agrupamiento: un patrón similar para cinco cepas: *Pseudomona*, *Acinetobacter*, *Klepsiella*, *Estafilococo aureus* y *Estafilococo cuagulasa* negativo, encontrándose la formación de dos clúster: uno correspondientes a la amikacina, gentamicina y ciprofloxacina y otro a la penicilina y el ceftriaxona. El primero corresponde al grupo que menor resistencia presentan durante el estudio y el segundo a los de mayor. El segundo patrón agrupa a las cepas de *E. Coli* y *enterobacter*, donde se observa que la *penicilina* no se agrupa como los demás lo cual está dado porque este antimicrobiano no es específico para estas bacterias, ¹⁴ sin embargo, se incluye en el estudio, pues está establecido su empleo en el protocolo de trabajo por indicación de la dirección nacional de microbiología.

El *enterococo* tiene un comportamiento completamente diferente porque esta bacteria es altamente resistente a casi todos los antimicrobianos utilizados en Cuba, excepto a la vancomicina que no está contemplada en este estudio.

Por otra parte el estudio de clúster permite encontrar cómo se agrupan respecto al consumo los diferentes antimicrobianos, se obtienen patrones que están en correspondencia con un uso adecuado de estos de acuerdo a los gérmenes que se combaten y además indica cuál de los antimicrobianos se utiliza excesivamente, como es el caso de la penicilina y el ceftriaxona.

CONCLUSIONES

Con estos resultados se demuestra que ha sido efectiva la aplicación del protocolo dinámico durante el período de estudio en la sala de infecciones respiratorias y es recomendable su generalización centros asistenciales que puedan controlar las variables que aquí se estudian

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Sánchez JL, Varona Rodríguez F. Antimicrobianos: consideraciones para su uso en pediatría. La Habana: ECIMED; 2009.
2. Llops Hernández A, Váldez-Dapena VMM, Zuazo Silva JL. Microbiología y parasitología médica. La Habana: ECIMED; 2001.
3. French GL. Clinical impact and relevance of antibiotic resistance. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006; 57:1514-27.
4. Iruka NO, Ramanan L, Zulqar AB, Adriano GD, Philip J, Thomas FO. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. *Lancet.* 2007; 5:481-93.
5. Cobos García JF. Guidelines for the Prevention of Antimicrobial Resistance in Hospital. *Clin Infect Dis.* 2007; 25:584-99.
6. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 18(4):638-56.
7. Torroba L, Rivero M, Gil IOA, Iruin A, Maraví-Poma E, Irure JG. Resistencia antimicrobiana y política de antimicrobianos: MRSA, GISA y VRE. *Rev Med Universidad Navarra.* 2008; 1(9):34-45.
8. McCaig LF, Besser RE, Hughes JM. Trends in antimicrobial prescribing rates for children and adolescents. *JAMA.* 2007; 287:3096-3102.
9. Elmer KW. Diagnóstico microbiológico. México: Editorial Médica Panamericana. S.A; 1989.
10. Hair JF, Anderson RE, Tatham RL, Black WC. Análisis Multivariante. Madrid: Prentice Hall; 1999.
11. Cordiés Jackson L, Machado Reyes LA, ML HC. Principios generales de la terapéutica antimicrobiana. *Acta Med.* 2008; 8(1):13-27.
12. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Schwartz B. Principles of Judicious Use of Antimicrobial Agents for Pediatric Upper Respiratory Tract Infections. *Pediatrics.* 2008; 101:163-5.
13. Hessen MT, Kaye D. Principles of use of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 18:435-50.
14. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis.* 2006; 2:90-5.
15. Camacho Assef VJ. Los antimicrobianos en la práctica médica. La Habana: ECIMED; 2005.
16. Silva Aycaguer L C. Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Madrid: Dias de Santos; 1995.

Recibido: 5 de octubre de 2010

Aprobado: 12 de octubre de 2011

Dr. José Luis García Sánchez. Especialista de II Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Camagüey, Cuba.