



ARTÍCULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Impacto sobre la resistencia bacteriana de la revisión previa de la prescripción de antibióticos por el servicio farmacéutico en hospitales del Atlántico (Colombia)

Impact on the bacterial resistance of the previous revision of the prescription of antibiotics by the pharmaceutical service in hospitals of Atlántico (Colombia)

ORISON HERNÁNDEZ-GÁMEZ¹, OSCAR CAMACHO-ROMERO²,
HENRY J. GONZÁLEZ-TORRES³, SAMIR BOLÍVAR-GONZÁLEZ⁴,
MIRNA CAMPO-URBINA⁵, IVÁN ZULUAGA-DE LEÓN⁶

- ¹. Universidad del Atlántico, Facultad de Química y Farmacia, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0001-6965-4393>
- ². Perseus Allianz S.A.S., Gerencia de I+D+i, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-3760-9827>
- ³. Universidad Simón Bolívar, Facultad de Ciencias de la Salud, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0001-7434-4568>
- ⁴. Universidad del Atlántico, Facultad de Química y Farmacia, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-2419-7456>
- ⁵. Grupo de Investigación en Enfermedades de tipo Infeccioso y Resistencia Microbiana, Universidad Metropolitana. Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0003-4621-0428>
- ⁶. Sociedad de infectólogos del Caribe Colombiano -SICAC, Dirección Científica, Barranquilla (Colombia). <https://orcid.org/0000-0002-7730-5588>

Correspondencia: Orison Hernández-Gámez Universidad del Atlántico, Facultad de Química y Farmacia. Cra. 30 n° 8-49. Puerto Colombia (Atlántico). orisonhernandez@mail.uniatlantico.edu.co

■ RESUMEN

Objetivo: Determinar el impacto sobre la resistencia bacteriana de la revisión previa de la prescripción de antibióticos por parte del servicio farmacéutico en hospitales de mediana y alta complejidad del departamento del Atlántico (Colombia).

Metodología: Se analizaron los valores de resistencia de bacterias Gram positivas, Enterobacterias y Gram negativos no fermentadores reportados en cinco institutos prestadores de salud (IPS) del departamento del Atlántico, en dos periodos (preintervención e intervención), de 12 meses cada uno, entre junio de 2015 y mayo de 2017.

Resultados: Durante los dos periodos de estudio se identificaron 68 microorganismos en 8590 aislamientos microbiológicos provenientes de muestras de orina (40,3 %), sangre (21,7 %), tejidos (8,5 %) y otras (29,5 %). Los microorganismos aislados más frecuentemente fueron *Escherichia coli* (28,9 %), *Staphylococcus coagulasa negativo* (12,1%), *Klebsiella pneumoniae* (12,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (11,1 %) y *Staphylococcus aureus* (7,2 %). Durante los dos periodos la resistencia global osciló entre 27 y 40 %. Durante la *Preintervención* la resistencia osciló entre el 33 y el 39 %, mientras que durante la *Intervención* estuvo entre el 27 y 40 %. Al comparar los periodos de estudio solo hubo disminución significativa de la resistencia en los primeros nueve meses del periodo de intervención ($p < 0.05$).

Conclusiones: Los valores de resistencia bacteriana reportados en el periodo de intervención fueron menores que en el periodo de preintervención. Se evidenció que la revisión previa de la prescripción por parte del servicio farmacéutico en las instituciones participantes influye en una disminución significativa de la resistencia bacteriana, pero que esta debe ser tanto continua como incremental.

Palabras clave: resistencia a medicamentos antibacterianos, antibióticos, prescripciones, servicio farmacéutico.

■ ABSTRACT

Objective: To determine the impact on bacterial resistance of the previous review of the prescription of antibiotics by the pharmaceutical service in medium and high complexity hospitals of the Department of Atlántico (Colombia).

Methodology: Resistance values were analyzed for Gram-positive bacteria, Enterobacterial and non-fermenting Gram-negative bacteria reported in five health care institutions (IPS) of the Atlántico Department, in two periods (pre-intervention and intervention), of 12 months each between the months of June 2015 and May 2017.

Results: During the two study periods, 68 microorganisms were identified in 8,590 microbiological isolates from urine samples (40.3 %), blood samples (21.7 %), tissues (8.5%) and others (29.5 %). The most frequently isolated microorganisms were *Escherichia coli* (28.9 %), *Coagulase Negative Staphylococcus* (12.1 %), *Klebsiella pneumoniae* (12.0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (11.1 %) and *S. aureus* (7.2 %). During both periods the global resistance ranged between 27 and 40 %. During the Pre-intervention the resistance ranged between 33 and 39 %, while during the Intervention it was between 27 and 40 %. When comparing study periods, there was only significant decrease in resistance in the first nine months of the intervention period ($p < 0.05$).

Conclusions: the bacterial resistance values reported during the intervention period were lower than in the pre-intervention period. It was evidenced that the previous revision of the prescription by the pharmaceutical service in the participating institutions influences a significant decrease of the bacterial resistance; but that this must be both continuous and incremental.

Keywords: antibacterial drug resistance, antibiotics, prescriptions, pharmaceutical services.

INTRODUCCIÓN

La resistencia microbiana es un problema de salud pública y su disminución uno de los objetivos del milenio (1). La alta plasticidad bacteriana permite una respuesta adaptativa más fácil de los patógenos en el ambiente hospitalario frente a los agentes antimicrobianos, adquiriendo mecanismos de resistencia o persistencia en el ambiente (2), estrechando la gama de alternativas para el tratamiento de las infecciones (3,4). La resistencia a los antimicrobianos disminuye la efectividad de los tratamientos, prolongando el tiempo de estancia hospitalaria, aumentando las tasas de morbilidad y mortalidad, costos asociados y disminución en la calidad de vida del paciente (5–7). Aproximadamente el 40 % de los pacientes que ingresan a un hospital reciben por lo menos un antibiótico, por indicación terapéutica y/o profiláctica (8).

MATERIAL AND METHODS

La Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han enfocado sus esfuerzos hacia el fortalecimiento de estrategias y planes de acción para la prevención y el control

de las infecciones, la contención de la resistencia a los antimicrobianos y el uso racional de los antibióticos (9,10).

El objetivo de este estudio fue determinar el impacto sobre la resistencia bacteriana en términos del porcentaje fenotípico de resistencia, relacionados con la implementación de una estrategia de revisión previa de la prescripción de antibióticos por parte del servicio farmacéutico en hospitales de mediana y alta complejidad del departamento del Atlántico.

METODOLOGÍA

Estudio multicéntrico descriptivo-comparativo de corte longitudinal en cinco hospitales de mediana y alta complejidad del departamento del Atlántico, durante el periodo de junio de 2015 a mayo de 2017.

El estudio se realizó en dos periodos de 12 meses cada uno, el primero de pre-intervención (junio de 2015 a mayo de 2016) y el segundo de intervención (junio de 2016 a mayo de 2017), donde se evaluaron los porcentajes de resistencia fenotípica de bacterias Gram positivas, enterobacterias y bacterias Gram negativas no fermentadoras, aisladas de cualquier tipo de muestra obtenidas de pacientes hospitalizados en UCI y no UCI, con al menos un antibiótico prescrito durante su estancia, sin importar la edad y sexo.

En el periodo de intervención se implementó una estrategia de revisión de las prescripciones médicas de antibióticos antes de la dispensación por parte del Servicio Farmacéutico, basada en la metodología Dader de seguimiento farmacoterapéutico (11,12). En la revisión de la prescripción se verificó el cumplimiento de protocolos institucionales de utilización de antibióticos para evaluar la pertinencia de la indicación del antibiótico. Se comprobó la adecuación de la dosis, frecuencia, duración del tratamiento antibiótico, las contraindicaciones y/o precauciones relacionadas con las condiciones clínicas del paciente, tales como alergias, embarazo y lactancia, edades extremas (pacientes pediátricos y geriátricos), enfermedad renal o hepática, entre otras. Se evaluaron las interacciones farmacológicas a través de la base de datos Micromedex y se estandarizaron las condiciones de administración mediante la utilización de una guía que contenía la técnica de reconstitución y dilución, los tiempos de estabilidad de los antibióticos reconstituidos y diluidos, las temperaturas de conservación y velocidad de administración.

Los farmacéuticos participaron de la ronda médica para completar el seguimiento a los pacientes con tratamiento antibiótico incluidos en el estudio, y formularon las intervenciones derivadas de los hallazgos de la revisión de la prescripción médica; estas intervenciones fueron comunicadas a los médicos tratantes (generales, especialistas en medicina interna e infectología), quienes decidieron su implementación.

Las pruebas de identificación bioquímica y susceptibilidad a los antimicrobianos fueron realizadas en los laboratorios de microbiología de cada una de las instituciones participantes. La clasificación de resistente se realizó de acuerdo con los puntos de corte establecidos por el CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 25th y 26th eds. (13). Todos los laboratorios participantes realizaron controles de calidad microbiológicos internos y externos. Los datos fueron analizados de forma global, es decir, no se discriminó la información por instituciones de salud, para preservar la confidencialidad de los datos correspondientes a los pacientes incluidos en el estudio. Se trabajó con tablas de frecuencia y gráficos correspondientes; se realizó una prueba de diferencia de proporciones para grupos independientes para hacer la comparación entre los periodos de estudio; los datos fueron analizados con R-CRAN.

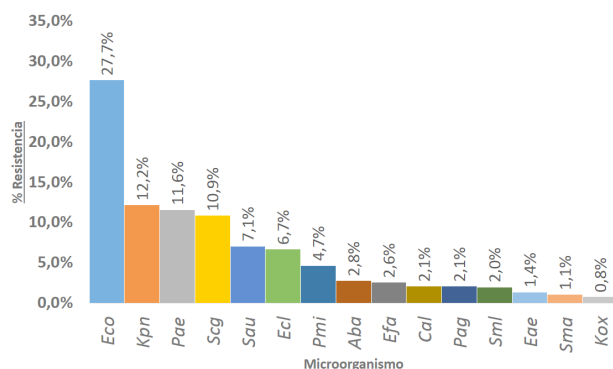
RESULTADOS

Durante el periodo de intervención se evaluaron 12465 prescripciones de antibióticos, considerándose adecuadas el 59,4 % por parte del equipo investigador. Los médicos tratantes aceptaron el 68,3 % de las intervenciones farmacéuticas sugeridas por los servicios farmacéuticos de las instituciones participantes, de las cuales el 96,3 % resolvieron los problemas relacionados con los medicamentos.

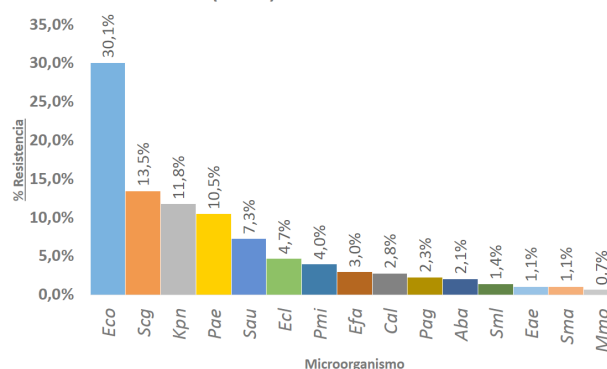
Caracterización microbiológica

Durante los dos periodos de estudio se identificaron 68 microorganismos en 8590 aislamientos microbiológicos provenientes de muestras de orina (40,3 %), sangre (21,7 %), tejidos (8,5 %) y otros (29,5 %). Los microorganismos más frecuentes en las instituciones participantes fueron *Escherichia coli* (28,9 %), *Staphylococcus coagulasa negativo* (12,1 %), *Klebsiella pneumoniae* (12,0 %), *Pseudomonas aeruginosa* (11,1 %) y *Staphylococcus aureus* (7,2 %). La figura 1 muestran los datos de frecuencia de los microorganismos aislados antes y durante la fase de intervención, las cuales reflejan que la distribución de los microorganismos aislados en los dos periodos de observación fue similar.

A. Pre-intervención (P01)



B. Intervención (P02)



Eco: *Escherichia coli*; Kpn: *Klebsiella pneumoniae*; Pae: *Pseudomonas aeruginosa*; Scg: *Staphylococcus coagulasa*; Sau: *Staphylococcus aureus*; Ecl: *Enterobacter cloacae*; pmi: *Proteus mirabilis*; Aba: *Acinetobacter baumannii*; Efa: *Enterococcus faecalis*; Cal: *Candida albicans*; Pag: *Pantoea agglomerans*; Sml: *Stenotrophomonas maltophilia*; Eae: *Enterobacter aerogenes*; Sma: *Serratia marcescens*; Kox: *Klebsiella oxytoca*; Mmo: *Morganella morganii*.

Fuente: elaboración propia. A. Preintervención (P01) del junio 2015 a mayo 2016 y B. Intervención (P02) de junio de 2016 a mayo de 2017.

Figura 1. Frecuencia de microorganismos reportados durante los dos periodos de estudio en hospitales de mediana y alta complejidad del departamento del Atlántico, 2015-2017.

La orina fue el tipo de muestra más frecuente, con 40,3 %, y el microorganismo aislado en este tipo de muestras fue *E. coli*, con 12,9 % (n: 1106), seguido de *Staphylococcus coagulasa* negativo, 6,5 % (n: 556), y *K. pneumoniae*, 4,3 % (n: 366). En orden de frecuencia, las muestras de sangre ocuparon un segundo lugar, con 21,7 %, y un predominio de microorganismos similar a las muestras de orina: 5,5 % de frecuencia para *E. coli* (n: 470) y 2,8 % (n: 243) para *Staphylococcus coagulasa* negativo. En tercer lugar, en la muestra de tejidos se identificaron *P. aeruginosa* (1,6 %), *K. pneumoniae* (1,3 %) y *S. aureus* (0,9 %) como los microorganismos más prevalentes (tabla 1).

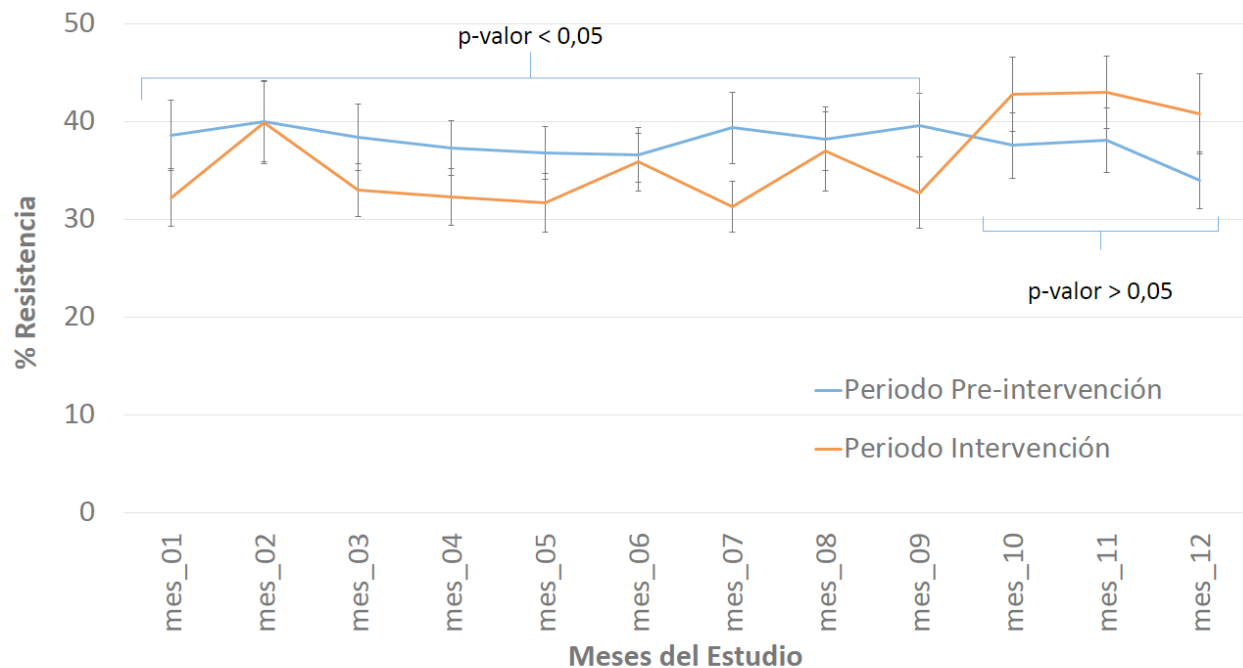
**Tabla 1. Frecuencia de los microorganismos aislados de acuerdo
a los tipos de muestra**

	Eco	Scg	Kpn	Pae	Sau	Ecl	Pmi	Efa	Cal	Aba
or	1106 (45%) [32%]	556 (53%) [16%]	366 (35%) [11%]	269 (28%) [8%]	120 (19%) [3%]	246 (50%) [7%]	129 (35%) [4%]	104 (44%) [3%]	117 (55%) [3%]	61 (29%) [2%]
sa	470 (19%) [25%]	243 (23%) [13%]	244 (24%) [13%]	202 (21%) [11%]	138 (22%) [7%]	73 (15%) [4%]	72 (19%) [4%]	59 (25%) [3%]	55 (26%) [3%]	62 (29%) [3%]
te	189 (8%) [26%]	12 (1%) [2%]	115 (11%) [16%]	140 (15%) [19%]	80 (13%) [11%]	46 (9%) [6%]	38 (10%) [5%]	20 (8%) [3%]	1 (0%) [0%]	28 (13%) [4%]
pe	66 (3%) [21%]	35 (3%) [11%]	26 (3%) [8%]	50 (5%) [16%]	32 (5%) [10%]	18 (4%) [6%]	18 (5%) [6%]	11 (5%) [3%]	6 (3%) [2%]	14 (7%) [4%]
rp	68 (3%) [31%]	8 (1%) [4%]	44 (4%) [20%]	33 (3%) [15%]	13 (2%) [6%]	6 (1%) [3%]	9 (2%) [4%]	8 (3%) [4%]	0 (0%) [0%]	8 (4%) [4%]
ie	34 (1%) [18%]	16 (2%) [8%]	20 (2%) [10%]	29 (3%) [15%]	49 (8%) [26%]	10 (2%) [5%]	8 (2%) [4%]	2 (1%) [1%]	1 (0%) [1%]	2 (1%) [1%]
br	28 (1%) [16%]	15 (1%) [9%]	52 (5%) [30%]	25 (3%) [14%]	17 (3%) [10%]	7 (1%) [4%]	7 (2%) [4%]	0 (0%) [0%]	0 (0%) [0%]	3 (1%) [2%]
es	52 (2%) [30%]	39 (4%) [23%]	14 (1%) [8%]	15 (2%) [9%]	6 (1%) [3%]	2 (0%) [1%]	6 (2%) [3%]	4 (2%) [2%]	11 (5%) [6%]	3 (1%) [2%]

Contenido de la celda: n (%Col) [%Fila] eco: *Escherichia coli*; scg: *Staphylococcus coagulasa* negativo; kpn: *Klebsiella pneumoniae*; pae: *Pseudomonas aeruginosa*; sau: *Staphylococcus aureus*; ecl: *Enterobacter cloacae*; pmi: *Proteus mirabilis*; efa: *Enterococcus faecalis*; cal: *Candida albicans*; aba: *Acinetobacter baumannii*; pag: *Pantoea agglomerans*; sml: *Stenotrophomonas maltophilia*; eae: *Enterobacter aerogenes*; sma: *Serratia marcescens*; mmo: *Morganella morganii*.

or: Orina; sa: Sangre; te: Tejido blando; pe: Pie; rt: Catéter permanente; ie: pierna; br: Brazos; es: Espudo.

Los datos globales de los microorganismos aislados durante los dos periodos del estudio reflejan un porcentaje de resistencia que oscila entre 27 y 40 %. La figura 2 muestra el comportamiento durante los 12 meses de estudio en ambos periodos.



Fuente: elaboración propia.

Figura 2. Comportamiento de la resistencia durante los periodos de pre intervención e intervención

El comportamiento del fenómeno durante el periodo 02 refleja el efecto sobre la variable de resistencia durante el periodo de intervención.

**Tabla 2. Porcentajes globales de susceptibilidad durante
los dos periodos de estudio**

Mes	Periodo_01			Periodo_02			p-valor
	% Resistencia	% Sensibilidad	% Intermedia	% Resistencia	% Sensibilidad	% Intermedia	
Mes_01	821 (39%)	1234 (58%)	72 (3%)	880 (30%)	1968 (67%)	75 (3%)	0
Mes_02	850 (37%)	1405 (61%)	67 (3%)	669 (35%)	1177 (62%)	64 (3%)	0,262
Mes_03	1031 (37%)	1661 (60%)	94 (3%)	981 (31%)	2126 (66%)	93 (3%)	0,001
Mes_04	1319 (36%)	2294 (62%)	102 (3%)	837 (29%)	1960 (69%)	57 (2%)	0,001
Mes_05	1465 (34%)	2685 (63%)	141 (3%)	792 (30%)	1828 (68%)	64 (2%)	0,012
Mes_06	1378 (35%)	2409 (62%)	120 (3%)	940 (31%)	2011 (67%)	68 (2%)	0,019
Mes_07	800 (35%)	1397 (62%)	70 (3%)	997 (29%)	2304 (68%)	82 (2%)	0,004
Mes_08	882 (35%)	1598 (63%)	74 (3%)	577 (32%)	1185 (65%)	60 (3%)	0,128
Mes_09	1049 (38%)	1611 (59%)	79 (3%)	593 (27%)	1577 (71%)	53 (2%)	0
Mes_10	916 (37%)	1473 (60%)	68 (3%)	681 (40%)	992 (58%)	35 (2%)	0,854
Mes_11	938 (36%)	1608 (61%)	72 (3%)	797 (38%)	1263 (60%)	42 (2%)	0,816
Mes_12	1010 (33%)	1920 (63%)	95 (3%)	655 (36%)	1115 (61%)	45 (2%)	0,871

Fuente: elaboración propia.

La tabla 2 muestra detalladamente los porcentajes de resistencia en ambos periodos, observándose que durante el periodo de preintervención las tasas de resistencia reflejan un comportamiento más uniforme con porcentajes que oscilan entre 33 y 39 %, mientras que en el periodo de intervención se observan mayores variaciones (27 y 40 %), pero con disminución estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de la resistencia en los primeros nueve meses y un incremento no significativo durante los últimos tres meses de la intervención. Si bien durante casi todo el periodo de intervención ocurrió una disminución en los porcentajes de resistencia, que podría explicarse por el cambio de conducta en los patrones de prescripción de antibióticos por efecto de implementación de la estrategia, el aumento de la resistencia en los tres meses finales puede deberse a una posible retorno de los prescriptores hacia los hábitos previos a la intervención, debido al conocimiento previo de la fecha de finalización del programa.

Porcentaje fenotípicos de resistencia durante los dos periodos de estudio

Para facilitar el análisis de los resultados microbiológicos durante los dos periodos de observación, se presentan a continuación los porcentajes de resistencia (%R) para los microorganismos de relevancia clínica agrupados por enterobacterias, Gram negativos No fermentadores y cocos Gram positivos.

Enterobacterias

La figura 3 muestra la resistencia antimicrobiana en aislamientos de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* y *P. mirabilis*. El análisis de los perfiles de resistencia durante el periodo 01 mostró una resistencia a cefalosporinas de tercera generación en estas enterobacterias entre 21 y 78 %, presentando la *E. cloacae* los porcentajes más elevados de resistencia, mientras que para *P. mirabilis* fueron los más bajos en este grupo de antibióticos. Las tasas de resistencia para *E. coli* y *K. pneumoniae* oscilaron entre 44 y 50 %. Al comparar los resultados con los reportados después de la intervención para las enterobacterias se observó una disminución en los porcentajes de resistencia, siendo estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para dos, *E. coli* y *K. pneumoniae*, mientras para los otros microorganismos evaluados no fue significativa.



P01: periodo 1, o de preintervención; P02: periodo 2, o de Intervención. * Diferencia estadísticamente significativa. Casillas en color negro: no data.

Eco: *E. coli*, Kpn: *K. pneumoniae*, Ecl: *E. cloacae*, Pmi: *P. mirabilis*, Pae: *P. aeruginosa*, Aba: *A. baumannii*.

AMP: ampicilina, SAM: ampicilina-sulbactam, TZP: piperacilina+tazobactam, CEP: cefalotina, CFZ: cefazolina, CAZ: ceftazidima, CRO: ceftriaxona, CTX: cefotaxima, FEP: cefepime, DOR: doripenem, ERP: ertapenem, MEM: meropenem, IPM: imipenem, CIP: ciprofloxacino, AMK: amikacina, GEN: gentamicina, SXT: trimetoprim-sulfametoxazol, ATM: aztreonam, LVX: levofloxacino, COL: colistina.

Fuente: elaboración propia.

Figura 3. Perfiles fenotípicos de resistencia en enterobacterias y bacterias Gram negativas no fermentadoras durante los periodos de estudio

Para las combinaciones de penicilina+inhibidores de β -lactamasas se observó que la resistencia de las enterobacterias fue más alta para ampicilina+sulbactam que para piperacilina+tazobactam, evidenciándose un bajo porcentaje de resistencia de *E. coli* y *P. mirabilis* para piperazilina+tazobactam (0 y 3,8 %), mientras que para ampicilina+sulbactam los porcentajes fueron moderados (16 y 34 %). La resistencia a los diferentes carbapenemes evaluados estuvo entre 0 y 39 %. Se observó una disminución en los porcentajes de resistencia de las enterobacterias en el periodo de intervención para doripenem y ertapenem, destacándose el *P. mirabilis*, que no presentó resistencia durante los periodos analizados. En contraste, se evidenció un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,001$) en la resistencia de los cuatro microorganismos frente a meropenem durante el segundo periodo. Para los aminoglucosidos, la resistencia de las enterobacterias fue menor para la amikacina (3 a 12 %) que frente a la gentamicina (12,7 a 34 %), con una variación estadísticamente no significativa durante el periodo de intervención. Con respecto a la resistencia a otras familias de antibióticos, se encontró que ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol reportaron mayores porcentajes de resistencia que para aminoglucósidos. La mayor tasa de resistencia en estos microorganismos fue para trimetoprim-sulfametoxazol (52 %), y la menor para amikacina, que no superó el 12 %.

Bacilos Gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*)

La *P. aeruginosa* presentó la resistencia más baja para colistina (9,2 a 0 %) durante los dos periodos de estudio, seguida por la combinación de piperacilina+tazobactam (17,7 a 13,2 %). Para el caso de los carbapenemes se observó una disminución no significativa en la resistencia a los antibióticos probados durante el periodo de intervención, con excepción del meropenem, que aumentó en este periodo. Un comportamiento similar ocurrió con los aminoglucósidos, especialmente amikacina, que pasó de 21,8 % (P01) a 14,7% (P02). Las quinolonas, por el contrario, fueron reportadas con mayores porcentajes de resistencia (figura 3).

El comportamiento de *A. baumannii* durante el P01 mostró altos porcentajes de resistencia (superior al 40 %), frente a todos los antibióticos analizados; sin embargo, los datos reportados durante el periodo 02 demuestran una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de esta resistencia frente a las combinaciones de piperacilina+tazobactam y ampicilina+sulbactam y las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima y ceftriaxona). Mientras que para el grupo

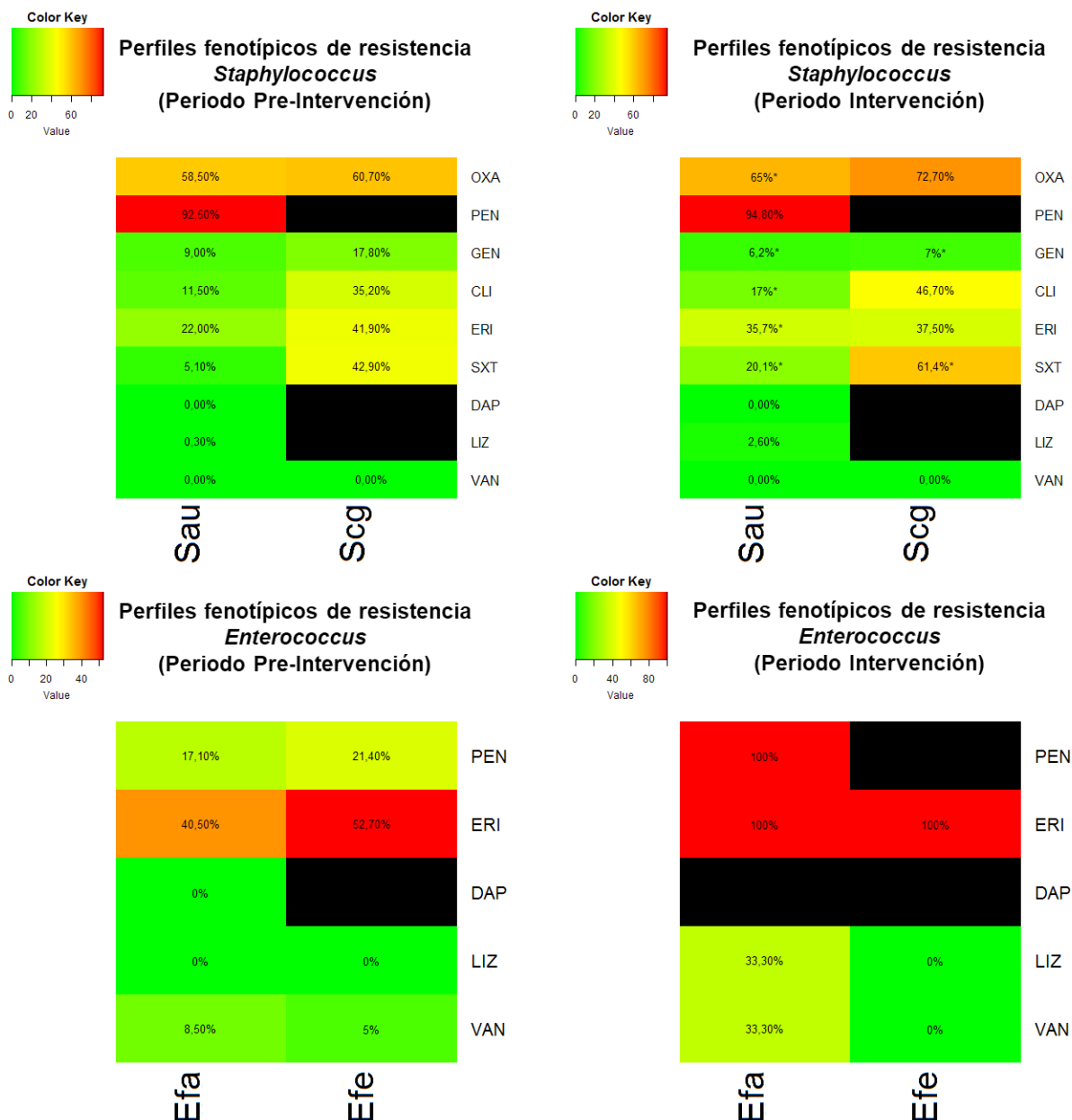
de los carbapenemes se observó un aumento no significativo en el porcentaje de resistencia, con excepción de doripenem, que pasó de 34,6 a 20 %. Este microorganismo presentó porcentajes elevados de resistencia frente a quinolonas y aminoglucosidos, con una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en el caso de la ciprofloxacina. Frente a la colistina, el *A. baumannii* tuvo un aumento no significativo en la resistencia, pero con valores relativamente bajos (3,6 a 5 %) en comparación con el resto de los antibióticos probados.

Perfiles fenotípicos de resistencia en bacilos Gram positivos

Dentro de los microorganismos Gram positivos, el *Staphylococcus aureus* mostró resistencia elevada a penicilina (92,5 a 94,8 %) y oxacilina (58,5 a 65,0 %); de otra parte, se observó un aumento significativo de la resistencia de este microorganismo para clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol y eritromicina, con valores moderados entre 5 y 35 %, tal como se observa en la figura 4. La resistencia asociada a linezolid y gentamicina fueron inferiores al 10 %, con variación estadísticamente significativa durante el periodo de intervención, excepto para gentamicina. Cabe destacar que no se reportó resistencia a daptomicina y vancomicina en los periodos evaluados.

El *Staphylococcus coagulasa negativo* mostraron valores elevados de resistencia para oxacilina (60,7 a 72,7 %), seguidos por trimetoprim-sulfametoxazol, clindamicina y eritromicina, con porcentajes entre 35 y 61 %. Mientras que la resistencia reportada para gentamicina y vancomicina fue la más baja para estos microorganismos. El comportamiento es similar al observado para *S. aureus* con relación a este último grupo de antibióticos.

El *E. faecalis* no presentó resistencia para linezolid durante los dos periodos evaluados. Para el caso del glicopeptido (vancomicina), se observó una disminución de la resistencia en el periodo de intervención (8,5 a 5 %), a diferencia de penicilina y eritromicina, que presentaron un aumento moderado de la resistencia. Mientras que para *E. faecium* mostró elevados porcentajes de resistencia para estos dos antibióticos y se reportó una disminución en el segundo periodo para vancomicina y linezolid.



P01: periodo 1, o de preintervención; P02: periodo 2, o de Intervención. * Diferencia estadísticamente significativa. Casillas en color negro: no data.

Efa: *E. faecalis*, Efe: *E. faecium*, Sau: *S. aureus*, Scg: *Staphylococcus coagulans* negativo.

AMP: ampicilina, OXA: oxacilina, PEN: penicilina, GEN: gentamicina, CLI: clindamicina, ERI: eritromicina, SXT: trimoprim-sulfametoxazol, DAP: daptomicina, LIZ: linezolid, VAN: vancomicina.

Figura 4. Perfiles fenotípicos de resistencia de bacilos Gram positivos

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio en relación con la calidad de la prescripción indican que la adecuación de la prescripción (59,4%) es menor que la reportada por Romero (2014), quien estableció que el 83% de las prescripciones revisadas resultó ser adecuada y el 17 % requirió de la intervención del farmacéutico; en estos casos se suspendieron 155 tratamientos (9 %), se modificó la dosis en 34 (2 %) y se sustituyó el antibiótico por otro controlado o no en 103 (6 %) (14).

Por su parte, Vásquez (2017) en su tesis doctoral sobre la implantación de un programa de optimización del uso de antibióticos reportó un 62,74 % como nivel de aceptación de las recomendaciones realizadas por el Programa de Atención Multidisciplinar en el Asesoramiento y Control de la Terapia Antimicrobiana (PAMACTA); dato similar al 68,3 % de aceptación de las intervenciones determinadas en nuestro estudio (15).

La reducción del porcentaje de resistencia fenotípica de bacterias de importancia clínica observada durante el periodo de intervención se puede atribuir a la aplicación de la estrategia de revisión diaria de la prescripción de antibióticos, en forma similar como fue reportado por Camargo y cols (2014) (16) en un estudio de control diario de la prescripción de antibióticos realizado durante el periodo 2004-2007 en una clínica de alta complejidad, donde observaron disminución en los porcentajes de resistencia para las bacterias de vigilancia epidemiológica *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli* y *K. pneumoniae* directamente proporcional al control del tratamiento con antibióticos manejados a nivel institucional.

En otro estudio, realizado por Álvarez (2017), se evaluó la implementación de un programa de uso racional de antimicrobianos, basado en un equipo multidisciplinario, en el que se incluyó un formato para la prescripción de antibióticos durante un periodo de 10 meses. Se observó una disminución significativa en el porcentaje de resistencia de los gérmenes Gram positivos (*S. aureus* y *S. coagulans* negativo resistentes a meticilina) y no significativa para *E. faecalis*. Estos resultados difieren de los obtenidos en nuestro estudio, en el que se observó un aumento importante en el porcentaje de resistencia de estas bacterias frente oxacilina, pero se preserva la sensibilidad del 100 % frente a vancomicina.

Asimismo, Álvarez (2017) señaló que los gérmenes Gram negativos mostraron una tendencia a la disminución de la resistencia que no fue significativa, con excepción de *E. coli* resistente a cefo-

taxima. Por otra parte, para las bacterias Gram negativas no fermentadoras, como *Pseudomonas* spp. y *Acinetobacter* spp., se observó una tendencia al descenso del porcentaje de resistencia para la primera (17). Estos resultados muestran un comportamiento similar a los obtenidos en nuestro estudio para *E. coli* y *K. pneumoniae*, en el que se observó una disminución significativa de los porcentajes de resistencia frente a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Mientras para *P. aeruginosa* y *A. baumannii* se observó un comportamiento general de disminución del porcentaje de resistencia a los antibióticos ensayados, con excepción de meropenem, que aumentó en ambos casos; y ertapenem e imipenem para *A. baumannii*.

En general, se observaron porcentajes más altos en los perfiles de resistencia de los microorganismos de importancia clínica evaluados en los hospitales de mediana y alta complejidad del departamento del Atlántico en comparación con los datos reportados a nivel nacional. Con la implementación de la estrategia de revisión previa de la prescripción de antibióticos por parte del servicio farmacéutico de estos hospitales se obtuvo una disminución significativa de la resistencia bacteriana a los antibióticos evaluados durante los primeros nueve meses del periodo de intervención.

Los resultados del estudio muestran la necesidad de implementar de forma permanente la estrategia de revisión previa de la prescripción para lograr el uso adecuado de los antibióticos en el ámbito hospitalario que permitan contribuir en la contención del fenómeno de la resistencia bacteriana (18).

Limitación

No se comprobó si las instituciones participantes confirmaron la resistencia a colistina por el método de microdilución recomendado por el CLSI.

Conflictos de intereses: Todos los autores declaran que no tienen relaciones / condiciones / circunstancias que presenten un posible conflicto de intereses.

Cumplimiento de las normas éticas

Este estudio fue evaluado y aceptado por el Comité de Ética Institucional de la Universidad del Atlántico en el Acta de febrero 15 de 2016, y contó con la aceptación voluntaria de las institucio-

nes de salud participantes en el estudio. El manejo de los datos mantuvo estrictos parámetros de confidencialidad de acuerdo con las leyes vigentes.

Financiamiento: Este artículo contó con el financiamiento del Fondo de Ciencia y Tecnología del Sistema General de Regalías bajo el N° 0103*2015*000030 del Convenio de Cooperación Especial del Departamento del Atlántico Colombia con BPIN 2014000100039.

REFERENCIAS

1. Espinoza C, Rodriguez F, Martínez M, Vizuela J, Torres S, Lema L et al. Carga microbiana y lavado de manos en el personal de emergencia del Hospital de Especialidades José Carrasco Arteaga Carga microbiana y lavado de manos. *Arch Venez Farmacol y Ter.* 2018;37(3):266–9.
2. Beceiro A, Tomás M, Bou G. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia, ¿una asociación beneficiosa para el mundo microbiano? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012 Oct;30(8):492–9. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X12000535>
3. Serra M. La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. *Rev Habanera Ciencias Médicas.* 2017;16(3):402–19.
4. Quiñones D. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque “Una salud.” *Rev Cubana Med Trop.* 2017;69(3): 1-17.
5. Alós J-I. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* Dec 2015;33(10):692–9.
6. Acuña Zafra E, Marchena Rubiano B, Sarmiento Villa G, Camacho Romero O. Cumplimiento de las Políticas Relacionadas con la Asepsia y Consumo de Antimicrobiano asociado a la Atención en Salud en un Hospital de Barranquilla. *Ciencia e Innovación en Salud.* Julio 2014;2(2): 70-75.
7. Kollef MH. Microbiological diagnosis of ventilator-associated pneumonia: using the data to optimize clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* June 2006;173(11): 1182–4.
8. Aparici Bolufer J V, Taboada Montero C. [A study of antibiotic use at a county hospital. Years 1998-2002]. *Farm Hosp.* 2004; 28(6): 410–8.
9. OMS OM de la salud. La contención de la resistencia a los antimicrobianos. *Perspect políticas la OMS sobre Medicam.* 2005;1-6.

10. Ministerio de Salud C. Plan Nacional contra la resistencia a los antimicrobianos. 2017;1-66.
11. Amariles P, Giraldo N. Método Dáder de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes y problemas relacionados con la utilización de medicamentos en el contexto de Colombia. *Seguim Farm.* 2003;1(3):99-104.
12. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica U de G. Seguimiento farmacoterapéutico: metodología. *Pharm Pract.* 2006;4(1):44-53.
13. CLSI C and LSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 2016.
14. Romero Viamonte K. Impacto farmacoeconómico de la revisión diaria de la prescripción de antibióticos controlados. Pharmacoeconomic impact of the daily supervision of controlled antibiotic prescription. 2014;48(1):55-62.
15. Vasquez A. Implantación de un programa de optimización del uso de antibióticos y análisis de su impacto en un servicio de Cirugía General y Digestiv. Universidad Complutense de Madrid; 2018. Available at: <http://eprints.ucm.es/47141/1/T39804.pdf>
16. Camargo RD, Olivares G, Fonseca N, Zuloaga I, Guardo E, Marín A. Uso Controlado de Antibióticos. Ayuda en la disminución de la resistencia bacteriana en una institución de cuarto nivel de complejidad (2004-2012). *Med.* 2014;36(2):110-9.
17. Álvarez C, Gómez CH, Rodríguez T, Osorio L, Correa C, Aristizábal G. Impacto de un programa de uso prudente de antibióticos en un hospital de tercer nivel de atención en Bogotá, D.C., Colombia. *Rev Médica Sanitas.* 2017;20(2):75-82.
18. OMS. Plan de Acción Mundial sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. Geneva; 2016.