

Hospital y resistencia microbiana

The hospital and the antimicrobial resistance

Departamento de Epidemiología. Hospital C.Q “Hermanos Ameijeiras”

RESUMEN

Se realiza un análisis de la resistencia bacteriana durante el desarrollo de la medicina en los últimos años, se contextualiza la importancia que tiene la aparición de los organismos multirresistentes en el hospital, y se señalan los factores de mayor importancia, tanto en la génesis del fenómeno, como en los aspectos de mayor importancia en su prevención.

Se señala el impacto que tiene en la mortalidad una inadecuada utilización de la antibiototerapia, se hace hincapié en los costos y además se expresan los principios fundamentales que se deberán tener en cuenta. A juicio de los autores estos principios sobre los que se deberá asentar la lucha contra la sepsis son los siguientes: el uso racional de antibióticos y una microbiología confiable. Se mencionan algunas experiencias que se han utilizado en nuestro hospital para lograr combatir el fenómeno de la resistencia bacteriana.

Palabras clave: resistencia microbiana, profilaxis, control y prevención.

ABSTRACT

An analysis of bacterial resistance analysis is made during the medicine development in past years, contextualizing the significance or appearance of multi-resistant organisms at the hospital emphasizing the more relevant factors in the phenomenon genesis and in the more significant features in its prevention. It is indicated the impact of an inappropriate use of antibiotic-therapy on the mortality, stressing on the costs and also it is expressed the main principles to be taking into account. According the authors's criterion these principles as a basis of the fight against sepsis are the following: a rational use of antibiotics and a reliable microbiology. Some experiences are mentioned used in our hospital to combat the phenomenon of bacterial resistance.

Key words: Microbial resistance, prophylaxis, control and prevention.

Con el desarrollo actual de la medicina se ha llegado a descubrir eslabones claves en la patogenia y tratamiento del cáncer, se ha llegado inclusive a curar un grupo importante de ellos, igualmente se ha logrado reemplazar exitosamente órganos vitales mediante el trasplante, sin embargo, del 25 al 30 % de estos pacientes puede morir de una causa infecciosa, la mitad de ellas causadas

por organismos multirresistentes, que fueron seleccionados por el propio accionar médico mediante el uso inapropiado de los antibióticos.

En la práctica médica general un tercio de las prescripciones es de antibióticos. En hospitales, según estudios realizados en Estados Unidos, del 25 al 35 % de los medicamentos indicados por el médico son antibióticos y más del 70 % de ellos

sin evidencia de infección. Inglaterra no se aparta mucho de esta práctica: 25 % de las prescripciones médicas son antibióticos y 50 % de ellos mal indicados.

La Prescripción Justificada de los Antimicrobianos¹ está basada en general en supuestos:

Profilaxis: cuando su administración está justificada en la prevención de infecciones serias en una situación de riesgo definida.

Terapia empírica: cuando un síndrome clínico es manejado antes de la confirmación de la evidencia que justifica la presencia de una infección y su causa.

Terapia observada: cuando la administración de antimicrobianos está dirigida a un particular microorganismo confirmado como causa de la infección.

Según OMS, en el año 2000, Uso Apropiado de los Antibióticos, “Se define como el uso costo-efectivo de los antimicrobianos lo que maximiza su uso terapéutico, mientras minimiza, tanto los efectos tóxicos de la droga, como el desarrollo de resistencia”.²

Los antibióticos son considerados como uno de los hallazgos más trascendentes en la historia de la medicina. Si bien otros medicamentos podrían competir con los antibióticos en su distinción, estos constituyen una clase que revolucionó claramente el mundo de la terapéutica, debido a su evidencia directa en la cura rápida y definitiva de enfermedades infecciosas previamente fatales.

En París, en 1877, Louis Pasteur ya había descrito cómo el ántrax, una enfermedad grave producida por una bacteria, fue suprimido en animales inoculados con extractos crudos de agua servida que contenían bacterias comensales. Desde entonces, muchos científicos se volcaron hacia la investigación de los efectos protectores de las bacterias saprófitas frente a las patógenas.

En 1889, los alemanes R. Emmerich y O. Loew trabajaron con una sustancia obtenida de una bacteria, la *piocianasa* que era capaz de inhibir o matar a los agentes causales de la difteria, ántrax, plaga, fiebre tifoidea, y diversos abscesos de piel in vitro. Al intentar tratar a pacientes, la droga demostró ser tóxica e inestable, por lo que se detuvieron las investigaciones. No obstante, se continuó utilizando de forma tópica durante 3 décadas. Excepto por el desarrollo de algunos desinfectan-

tes, la comunidad médica y científica no pudo obtener una droga útil para el tratamiento de las infecciones en prácticamente 30 años.

En 1928, Alexander Fleming, del Hospital Saint Mary de Londres, reparó sobre una placa emergente del descartador que había sido invadida por un hongo ambiental. Observó que las colonias cercanas al hongo estaban transparentes,² es decir habían sido lisadas, hecho que no se veía en las zonas alejadas del hongo. Supo entonces que se enfrentaba a un hecho trascendental y llegó a extraer la sustancia de los cultivos del hongo, a la que llamó “penicilina”, puesto que el hongo se llamaba *Penicillium*. La particularidad de esta sustancia respecto a las descritas anteriormente, era que pequeñas cantidades de la droga eran capaces de aniquilar a las bacterias en un cultivo, sobre todo, era capaz de matar a una bacteria en particular, *Staphylococcus aureus*, que infectaba la piel y a partir de allí invadía la sangre, producía sepsis y muerte.

Pese al descubrimiento de la penicilina en 1928, la droga no fue utilizada hasta 1940 debido a razones técnicas.

El 29 de Noviembre de 1943 ocurre un incendio de grandes proporciones en una discoteca de Boston, Estados Unidos. Mueren 450 personas en las llamas y fue usada la penicilina en las severas quemaduras de las víctimas del siniestro. El resultado fue espectacular, se atribuyó completamente a esta droga. Sin embargo, muchas de las vidas que los médicos recuperaron en las salas de los hospitales, se debieron al uso de las sulfonamidas y al empleo novedoso del plasma en enfermos con grandes pérdidas de líquido y proteínas.

Los medios de difusión se hicieron eco rápidamente, le dieron publicidad a esta “droga milagrosa” que demostró una acción desconocida previamente frente a infecciones que antes mataban a la gente. En 1944, la penicilina estuvo disponible para el público y la publicidad era abrumadora. Pronto, el descubrimiento de la penicilina alcanzó proporciones místicas y la gente comenzó a asumir que esta droga podría ayudar en la cura de cualquier enfermedad.

El propio Fleming, entrevistado por el periódico New York Times en 1945 había advertido del peligro que constituía el abuso de la penicilina en la resistencia de las bacterias.

La generación de la resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno inherente al ser vivo. La bacteria resistente mediante la transferencia de genes de resistencia logra mutaciones hacia nuevas bacterias resistentes. Esta cepa presente, debido a la presión selectiva del antibiótico permite la sobrevivencia de ellas, logra en un corto tiempo el predominio de nuevas cepas resistentes.

El abuso de antibióticos en el marco comunitario no se limita exclusivamente al tratamiento de las enfermedades humanas sino inclusive en la ganadería, la piscicultura y la agricultura. Según datos de la OMS, el 50% de toda la producción de antibióticos se utiliza para tratar o eliminar microorganismos de alimentos cultivados, animales enfermos, para promover crecimiento de ganado y de aves de corral.³ Por otra parte el uso inadecuado en hospitales y principalmente en las terapias intensivas con cambios frecuentes o duraciones prolongadas, dosis excesivas o insuficientes e introducción muy precoz de antibióticos novedosos que en conjunto conducen a un incremento persistente y acelerado de la resistencia de los patógenos a ellos a escala global.

Ante el surgimiento de la resistencia la comunidad científica logró la producción de un nuevo antimicrobiano, pero esto ya es historia. Obviamente ha sido imposible mantener ese ritmo. Desde finales de la década de los 60 del pasado siglo en que ya existían las clases actuales de antibióticos conocidos no aparece ninguno nuevo hasta el año 2000 que surge oxazolidonas. Los lipopéptidos en el 2003, ketólidos en el 2004 y gliciciclinas en el 2005.⁴

Las cepas resistentes a diferentes antibióticos han venido surgiendo indeteniblemente en el mundo. En 1949 se reportan las primeras cepas de *S.aureus* resistente a la penicilina. *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina aparece en Australia en 1967, *Neisseria gonorrhoeae* resistente a la penicilina en Filipinas en 1976, *Streptococcus pneumoniae* multirresistente en Sudáfrica en 1977, *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefotaxime en Alemania en 1983, *Neisseria meningitidis* resistente a la penicilina en España en 1988 y *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina en Francia en 1988. Se aísla *Salmonella typhi* multirresistente en la India en 1990, *Shigella dysenteriae* multirresistente en

Burundi en 1992, *Vibrio cholerae* multirresistente en Ecuador en 1993 y en 1999 *Staphylococcus aureus* vancomicina resistente en Japón. Inclusive antimicrobianos colocados en el mercado en el año 2000 ya tienen reportadas cepas bacterianas resistentes, *Enterococcus faecium* resistentes a la oxazolidona fueron aisladas en Estados Unidos en el 2001.

En los Estados Unidos el costo causado por la resistencia bacteriana oscila entre 100 millones y 30 billones de dólares anuales, aproximadamente 14 000 personas mueren cada año tras verse infectadas por microorganismos adquiridos en hospitales y que son farmacorresistentes, han sido reportadas hasta 60 % de las infecciones nosocomiales causadas por este tipo de agentes.⁴

Por otra parte, el coste de la fabricación de los nuevos antimicrobianos es muy alto, por lo que igualmente es alto el coste de venta. Por ejemplo la dosis diaria de ertapenem cuesta 40€ daptomicina 80€ tigeciclina 110€ y linezolid 140€

Pero los resultados del mal uso de los antimicrobianos no se evidencian solamente en las estadísticas de la resistencia antimicrobiana con su escalada permanente. La duración de la estadía de los pacientes con terapias antimicrobianas inadecuadas en las Unidades de atención al grave supera los 10 días al compararlos con aquellos pacientes que tuvieron tratamientos adecuados, igualmente es superada la duración de la ventilación mecánica en estos pacientes⁴ cuando se comparan ambos grupos.

La mortalidad relacionada a la infección en las Unidades de Cuidados Intensivos en general es mayor en los pacientes en los que fueron usadas terapias antibióticas inadecuadas o innecesarias.⁵ Igualmente la sepsis severa y el shock séptico tuvieron mayor mortalidad en los casos con tratamientos antibióticos impropios.⁶

Diversos estudios han demostrado que las infecciones del torrente sanguíneo conllevan a una mayor mortalidad cuando se aplica una terapia antibiótica errada^{7,8} igualmente ocurre en la neumonía nosocomial asociada o no a la ventilación mecánica.⁹⁻¹¹

En el estudio MONARCS¹² en Canadá, 2 634 pacientes con algún tipo de infección sospechada fueron incluidos. La mortalidad en general entre los que tenían tratamiento antibiótico inadecuado

resultó ser mayor, así como también la probabilidad de muerte por *shock* séptico, infección con gérmenes grampositivos y con otros tales como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Por tanto, qué dirección tomar para frenar la emergencia de resistencia a los antibióticos en los hospitales? Debe estar enfocada hacia 3 pilares: control y prevención de infecciones, uso racional de antibióticos y una microbiología confiable y oportuna.

CONTROL Y PREVENCIÓN DE INFECCIONES

Basado en la presencia de un consolidado Departamento de Epidemiología Hospitalaria y un prestigiado Comité de Prevención y Control de Infecciones en el hospital; saber diferenciar bien entre paciente colonizado e infectado, la real traducción de la importancia de aislamientos de patógenos sobre elementos ambientales; el establecimiento de adecuadas y oportunas medidas de control y prevención, tales como el aislamiento, teniendo en cuenta que la habitación privada no es necesariamente la medida de aislamiento más importante, sino que está regido por la vía de transmisión de la infección en sí. La percepción de que es el lavado de manos la medida aislada y simple de mayor impacto en el control de la transmisión de infecciones así sea de gérmenes. Sin embargo el cumplimiento del lavado y antisepsia de manos ha sido estudiado en innumerables estudios que arrojan resultados alarmantes de violación de entre 29 y 48 %.¹³⁻¹⁷

El lavado de manos permite la remoción de la flora transitoria. Estudios han demostrado hace mucho que en acciones simples del personal de atención de pacientes, como levantarlo, toma de signos vitales, tocar ingle y manos del paciente, así como tocar la cama o cambiar la ropa pueden contaminar las manos con patógenos tales como *Klebsiella* o *S. aureus*.^{18,19}

El uso de guantes para prevenir la transmisión en ambas vías, hacia y desde el paciente es otra medida necesaria y su retirada inmediata. Así mismo gorro, nasobuco y sobrebata tienen indicaciones precisas como elementos de “barrera” que obligan a eliminar el uso como “uniforme perma-

nente” en las áreas que así lo destinen actualmente.^{20,21}

La colocación de dispositivos permanentes debe ser valorada cuidadosamente, la utilización de técnicas asépticas así como de sus cuidados y retirada inmediata en el momento que no sea imprescindible.

De gran importancia es la disminución de las estadías hospitalarias de los pacientes conscientes que consecuentemente se reduce su posibilidad de colonización e infección. Tener en cuenta el incremento de una población internada o no cada vez más envejecida y de pacientes con una mayor inmunodepresión lo que implica un mayor riesgo de adquirir infecciones. La posibilidad de escasez de enfermeros y otro personal sanitario de apoyo también favorecería las transgresiones en las técnicas por presiones asistenciales y escasez de tiempo.

La vacunación para gérmenes específicos es otra disposición que en materia de prevención debe ser utilizada en la medida en que estén disponibles por el hospital.

USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS

Igualmente, es fundamental la educación continuada del médico de atención que indica el antibiótico, la presencia de un Comité de Antibióticos como parte de otro farmacoterapéutico que evalúa el uso de los antibióticos en el hospital, regula su uso y restringe el de un grupo que necesariamente tiene que quedar controlado para casos específicos.

La definición de uso racional de medicamentos se resume en el concepto de Graham Dukes:²² “La prescripción racional se consigue cuando el profesional bien informado, haciendo uso de su mejor criterio, prescribe al paciente un medicamento bien seleccionado, a la dosis adecuada, durante el período de tiempo apropiado y al menor costo posible”.

Todo tratamiento antibiótico debe ser suspendido cuando la infección ya está tratada, cuando la infección no sea probable o cuando no se haya diagnosticado.

Así mismo debe dosificarse adecuadamente para evitar concentraciones subinhibitorias del antibiótico, evaluar la respuesta y ajuste del tratamiento cuando sea necesario, y aplicar oportunamente la escalada y subescalada terapéutica y ser

consecuente ante la necesidad de retirada de uso de determinado antibiótico por alta multirresistencia.

Como principio, el uso de un antibiótico como profiláctico, tiene que estar apartado de aquellos que están en la reserva terapéutica. La evaluación sistemática de la resistencia y la sensibilidad permitirá decidir cuando sea necesario el cambio del antibiótico profiláctico.

Por último, el médico de asistencia debe tratar con antibióticos la enfermedad infecciosa, no la contaminación por lo que la toma de hemocultivos debe estar precedida de una adecuada antisepsia de piel y no cultivar puntas de catéteres de forma rutinaria. De igual forma el médico de asistencia debe tratar con antibióticos la enfermedad infecciosa, no la colonización, por lo tanto, trate la neumonía, no el aspirado traqueal, trate la infección del tracto urinario, no la colonización del catéter, trate la bacteriemia, no el cultivo de la punta de catéter, trate la infección ósea o del sitio quirúrgico, no la flora de la piel.

MICROBIOLOGÍA CONFIABLE Y OPORTUNA

Como colofón de un programa para reducir la emergencia de resistencia antimicrobiana en los hospitales es el contar con un laboratorio de microbiología eficaz, que asuma las tomas de muestras con el rigor necesario, emita resultados rápidos y escalonados, ayude y eduque en la interpretación de dichos resultados a los médicos de asistencia.

Se debe realizar el mapa microbiológico para gérmenes intrahospitalarios con una periodicidad semestral o anual, por tipo de servicios, tipo de muestra e incluyendo solamente una cepa por patógeno por cada paciente de manera que se evite sesgo del estudio y por tanto de sus resultados.

Estratégicamente puede decidirse el reporte selectivo microbiológico de manera que agentes antimicrobianos secundarios (amplio espectro, drogas más costosas o más tóxicas) sean reportados a los médicos de asistencia únicamente si ellos ofrecen ventajas clínicas o si el organismo es resistente a los agentes primarios.

Por último, el laboratorio de microbiología debería estar dotado o tener acceso a un laboratorio de referencia que utilice las técnicas más moder-

nas que comprendan la observación con o sin tinción, el cultivo con identificación y sensibilidad, la detección de antígenos, detección de anticuerpos por serología y de ácidos nucleicos todos con un valor inestimable en las enfermedades infecciosas y por tanto en la resistencia antibiótica. De esta forma sería capaz de ofrecer mayor rapidez, alta calidad y una relación beneficio/costo altamente positiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferguson J. Antibiotic prescribing: how can emergence of antibiotic resistance be delayed? *Aust Prescr* 2004; 27:39-42.
2. Editorial resistencia a los antimicrobianos una amenaza mundial. Boletín de medicamentos esenciales OMS N 28 y 29 año 2000.
3. Bantar C, Famiglietti A, Goldberg M. Three-year surveillance study of nosocomial bacterial resistance in Argentina. *Intern J Infect Dis* 2000; 4: 85-90.
4. La farmacoresistencia amenaza con malograr los avances de la Medicina. Comunicado de prensa OMS/41 junio 12, 2000.
5. Wenzel RP. The Antibiotic Pipeline — Challenges, Costs, and Values. *N Engl J Med* 2004;351:523-526 (Spelberg B. *et al.* Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004;38:1279-1286.
6. Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27: 355-362.
7. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections A Risk Factor for Hospital Mortality Among Critically Ill Patients. Kollef M., Sherman G., Ward S., Fraser V. *Chest*. 1999;115:462-474.
8. Vallés J., Rello J., Ochagavía A., Garnacho J., Alcalá MA. Community-Acquired Bloodstream Infection in Critically Ill Adult Patients. Impact of Shock and Inappropriate Antibiotic Therapy on Survival. *Chest*. 2003;123:1615-1624.
9. Ibrahim, *et al.* The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting. *Chest*. 2000;118:146-155.
10. Leibovici, *et al.* The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med*.1998;244:379-386
11. Luna CM., *et al.* Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator associated pneumonia. *Chest* 1997; 111: 676-685.
12. Alvarez-Lerma, *et al.* Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia *Intensive Care Med*.1996;22:387-394
13. Rello J. *et al.* Epidemiology and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large US Database. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156,196-200

14. Mac Arthur RD., Miller M., Albertson T., Panacek E., Johnson D., Teoh L., Barchuk W. Adequacy of Early Empiric Antibiotic Treatment and Survival in Severe Sepsis: Experience from the MONARCS Trial. *Clin Infect Dis* 2004;38:284–288.
15. Gould D. Nurses’ hand decontamination practice: results of a local study. *J Hosp Infect* 1994;28:15-30.
16. Larson E, Kretzer EK. Compliance with handwashing and barrier precautions. *J Hosp Infect* 1995;30:88-106.
17. Slaughter S, A comparison of the effect of universal use of gloves and gowns. *Ann Intern Med* 1996;3:360-365.
18. Watanakunakorn C. An observational study of hand washing and infection control practices by healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:858-860.
19. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Mourouga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV. Effectiveness of a hospital-wide program to improve compliance with hand hygiene. Infection control Program *Lancet* 2000; 356:1307-1312.
20. Casewell M, Phillips I. Hands as route of transmission for Klebsiella species. *Br Med J* 1977; 2:1315-7. 6. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al. *Br Med J* 1977;2:1315.
21. Ojajarvi J. Effectiveness of hand washing and disinfection methods in removing transient bacteria after patient nursing. *J Hyg (Camb)* 1980;85:193-203.
22. Dukes MNG. Drug Utilization Studies. Methods and uses. WHO regional Publications. European series No. 45. Finlandia, 1993.

Recibido: 20 de abril de 2010
Aprobado: 26 de junio de 2010