



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Consumo de antimicrobianos y resistencia en el hospital: una relación difícil de medir y compleja de interpretar

Hospital antibiotic use and resistance: A relationship that is difficult to measure and complex to interpret

Rafael Cantón^{a,b,*} y Javier Cobo^c

^a Servicio de Microbiología, CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Unidad Asociada al Centro Nacional de Biotecnología, Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Resistencia a los antibióticos y virulencia bacteriana, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On-line el 30 de julio de 2009

En 1997, Stuart Levy acuñó el término «densidad de selección» con el fin de medir, en términos evolutivos, la cantidad de antibióticos utilizada por individuo y por área geográfica para comparar la presión de selección a la que se veían sometidos los pacientes ingresados en las diferentes áreas hospitalarias¹. En las unidades de cuidados intensivos, la densidad de selección es muy elevada y, por tanto, relativamente sencillo que se produzcan mayores tasas de resistencia a los antimicrobianos que en otras áreas de hospitalización o en el medio extrahospitalario en las que este parámetro sería menor. En la actualidad, el estudio de los microorganismos resistentes, el análisis de su estructura poblacional, el conocimiento de los procesos de selección y de los episodios mutacionales y los que en parte rigen la transmisión de los genes de resistencia entre los microorganismos han evidenciado la verdadera dimensión del problema^{2,3}. Puesto que el uso de antimicrobianos lleva indefectiblemente al desarrollo de resistencias, el estudio de las relaciones entre el consumo de antibióticos y la resistencia bacteriana despierta desde hace años un gran interés. Estas relaciones se han puesto de manifiesto en numerosos trabajos, tanto en el ámbito hospitalario como en el extrahospitalario⁴⁻⁶. Progresivamente, la metodología para abordar estas relaciones se ha ido sofisticando, como lo prueba el artículo de Maortua et al⁷, que se publica en este número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. En este trabajo los autores realizan un exhaustivo y pormenorizado análisis del consumo de antimicrobianos en un hospital general en el norte de España durante un período de 13 años (1993 a 2005) y relacionan

estos datos con la resistencia a un amplio número de antimicrobianos en microorganismos centinela, que incluyen *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* y *Bacteroides fragilis*.

Maortua et al⁷ estratifican los datos de consumo según el área hospitalaria de procedencia, en el que se separa el área de intensivos de la quirúrgica, con claras diferencias en la densidad de selección. En el análisis consideraron exclusivamente los datos de resistencia en bacterias de origen nosocomial y se excluyeron las que procedían de pacientes atendidos en las consultas externas y aquéllos con menos de 48 h de estancia hospitalaria. Esta diferenciación pretende analizar el impacto directo del consumo realizado en el hospital sobre la resistencia en bacterias consideradas como hospitalarias. No obstante, esta consideración podría no ajustarse en el momento actual a la realidad epidemiológica, ya que cada vez es más difícil la diferenciación entre los patógenos hospitalarios y los extrahospitalarios. El aumento de bacterias resistentes en este último ambiente, la facilidad con que estos microorganismos «ingresan» en el hospital y el nuevo concepto de «infección asociada a las instituciones de cuidados de salud» que amplía el de la infección nosocomial^{8,9} argumentarían esta aseveración. Como ejemplos más recientes, con clara implicación en el medio extrahospitalario, destacaríamos las enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o el *S. aureus* resistente a meticilina (SARM)^{10,11}.

El análisis inicial de los datos en el trabajo de Maortua et al⁷ se realizó mediante regresión lineal simple atendiendo a un amplio número de asociaciones entre el consumo de antimicrobianos y

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rcanton.hrc@salud.madrid.org (R. Cantón).

las resistencias a éstos. Se analizó con retardos en las resistencias de 0, uno y 2 años con el fin de establecer series temporales que mejorasen la correlación entre los valores estudiados. Esta estrategia, denominada también como «análisis de series temporales», se ha utilizado previamente y ha demostrado claros retardos entre el consumo y la aparición de resistencias con demoras que dependerían del microorganismo y del mecanismo de resistencia considerado^{12,13}. En general, los estudios de relación entre el consumo y la resistencia a los antimicrobianos exploran múltiples posibles relaciones. Algunas de las relaciones obtenidas podrían deberse meramente al azar y otras veces ser espurias, pues podrían deberse a otras variables no consideradas en el diseño del estudio. Por esto, la confirmación de las observaciones en entornos diferentes o la comprobación de las predicciones son importantes para proporcionar consistencia a este tipo de estudios «ecológicos». Si bien la resistencia bacteriana está dirigida por los principios de la selección natural, los mecanismos subyacentes y los elementos selectores y dispersores configuran modelos de enorme complejidad. Por tanto, conviene ser muy prudentes en la interpretación de este tipo de trabajos. De hecho, en algunos estudios, cuando se consideran más factores, el consumo de antibióticos sólo parece explicar una pequeña parte de la resistencia, incluso en patógenos tan relevantes como el SARM¹⁴. Se ha indicado que el consumo de antibióticos podría tener un efecto diferente en el tiempo y que, tal vez, éste sería más relevante «en la infancia» de la aparición de una resistencia específica¹⁵. El consumo de antibióticos podría, incluso, ser irrelevante una vez que se alcanza una determinada «presión de colonización» (proporción de pacientes colonizados en un determinado momento) en una unidad¹⁶. Estos hechos configurarían una realidad no sólo compleja, sino también muy dinámica.

Así pues, además del «cuánto» en los estudios de consumo y resistencia, se debería considerar el «cuándo», pero también el «cómo». Los estudios farmacodinámicos asociados a modelos de simulación de Montecarlo indican que al mejorar las políticas de dosificación de los antibióticos podrían seleccionarse menos resistencias¹⁷. Además, cuando se consideran familias específicas de antimicrobianos, como las fluoroquinolonas, los parámetros farmacodinámicos indican que una dosificación mayor (también entonces un consumo mayor) puede ser más segura para reducir el riesgo de selección de resistencia. Por otra parte, desplazamientos en el consumo de unas quinolonas a otras o la irrupción de un nuevo compuesto pueden producir impactos diferentes en la selección de las resistencias —no sólo por los aspectos farmacodinámicos, sino también por una diferente capacidad intrínseca de cada una de éstas como factor de selección— que no es posible observar cuando se mide de forma global el consumo por familias de antimicrobianos^{18,19}.

Otro aspecto de interés que no se exploraría, al menos directamente, en los estudios de consumo global de los antimicrobianos es la duración del tratamiento. Un valor de dosis diaria definida (DDD) por 100 estancias puede repartirse en un número de pacientes tratados durante pocos días o en un número inferior de pacientes tratados muchos días y, quizás, producir un efecto diferente. Cada vez hay más estudios que indican que la duración del tratamiento antibiótico podría reducirse, especialmente si se emplean marcadores de inflamación e infección²⁰. Desconocemos el impacto que ese tipo de políticas podrían producir, más allá de su traducción en los valores de DDD globales en el hospital.

Pero si la propia medida de consumo ofrece grandes limitaciones, también lo hace la medida de la resistencia. Los puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para definir las bacterias resistentes son excesivamente elevados y claramente alejados de los valores de concentración mínima inhibitoria modales que presentan las poblaciones salvajes

carentes de mecanismos de resistencia. Por esta razón, sólo podrían inferirse mecanismos de resistencia de alto grado, y se excluyen los de bajo grado de resistencia, que en numerosas ocasiones preceden a los de mayor grado²¹. Esta limitación estará minimizada en un futuro con la generalización del uso de los puntos de corte de las categorías clínicas establecidas por el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), más cercanos a los que definen a las poblaciones sensibles sin mecanismos de resistencia. También podrán beneficiarse con el uso de los definidos por EUCAST como puntos de corte epidemiológicos (*epidemiological cut-off*) y que separa las poblaciones salvajes de aquellas que presentan cualquier mecanismo de resistencia, incluidos los de bajo grado de expresión (disponible en: URL: www.eucast.org).

Un avance sustancial en el análisis del consumo de antimicrobianos y de su impacto sobre la resistencia podría también realizarse al considerar los fenotipos asociados a los mecanismos de resistencia y no exclusivamente los derivados de los datos de resistencia por antimicrobianos. Como ejemplos, son hechos conocidos que la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en las enterobacterias puede deberse a la expresión de diferentes mecanismos (BLEE, hiperproducción de betalactamasa AmpC o carbapenemasas), al igual que lo que acontece con la resistencia a los carbapenémicos en *P. aeruginosa* (mecanismos de expulsión, permeabilidad o carbapenemasas). Estos mecanismos y sus correspondientes fenotipos tienen diferente epidemiología y los antimicrobianos los seleccionan de distinta forma. Igualmente, con el conocimiento actual de las estructuras poblacionales de los diferentes patógenos, sería también interesante correlacionar el consumo de antimicrobianos con clones o complejos clonales con importancia epidemiológica creciente, como ST131 en *E. coli*, ST258 y ST11 en *Klebsiella pneumoniae*, ST235 en *P. aeruginosa* o CC17 en *Enterococcus faecium*. También, el análisis del consumo de antimicrobianos debería considerar en un futuro el impacto que ejercen sobre los microorganismos considerados colonizadores y no sólo sobre los que producen infecciones. Estos microorganismos, generalmente detectados en los estudios de vigilancia de control de la infección hospitalaria, podrían ser incluso más sensibles a los incrementos del consumo de antimicrobianos. Se ha demostrado que el uso de antimicrobianos incrementa el estado de portador por microorganismos resistentes y de manera independiente que un estado de colonización precede a la infección, por lo que el estado de portador se considera como un factor de riesgo para la infección^{22,23}. Asimismo, dada la globalización actual, se deben establecer programas integrados de monitorización de los consumos de antimicrobianos en diferentes compartimentos, incluido el que se produce en veterinaria, y el análisis de las resistencias de los microorganismos que emergen en éstos, ya que tienen influencia en las resistencias observadas en la clínica²⁴.

A pesar de todas estas limitaciones, los datos procedentes de estos estudios merecen analizarse y pueden aportar una información relevante. En el estudio de Maortua et al⁷, el consumo de quinolonas se relaciona significativamente con la disminución de la sensibilidad a estos antimicrobianos en *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *E. coli*, con un ajuste significativo en los 3 períodos de retardo considerados (0, uno y 2 años), lo que indica posiblemente la relación de uso con la fácil emergencia de resistencia a partir de las cepas sensibles circulantes, esencialmente por mecanismos mutacionales. Sin embargo, el consumo de cefalosporinas de tercera generación se asocia a la resistencia a este grupo de antimicrobianos de manera diferente según el microorganismo estudiado. En *E. coli* se produce con un retardo de casi un año, mientras que en *P. aeruginosa* se evidencia casi de forma inmediata. En este segundo caso, se seguiría un patrón similar al de las quinolonas e influirían igualmente los procesos mutacio-

nales habituales en el desarrollo de la resistencia en este patógeno, mientras que en *E. coli* sería relevante la posible dispersión de los microorganismos resistentes o las unidades genéticas de transferencia, esencialmente plásmidos, a las que se asocian los genes causantes de esta resistencia. Es un hecho contrastado la dispersión de cepas con BLEE, que confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera generación y de los plásmidos que vehiculizan los genes *bla*_{BLEE} que se ha producido en los últimos años^{11,25} y que podría reflejarse en los datos mostrados por estos autores.

Otro aspecto interesante del trabajo de Maortua et al⁷ es la realización no sólo de un análisis de relaciones simples (consumo y resistencia al mismo antibiótico) sino también de relaciones múltiples (consumo y resistencia a otros antibióticos), lo que permite analizar los posibles fenómenos de coselección o «efectos colaterales» ejercidos por un antibiótico determinado sobre la emergencia y el desarrollo de resistencia a antimicrobianos diferentes del considerado. Algunos de los hechos más significativos incluyen, entre otros, la descripción de retardos de más de 2 años entre el incremento al consumo de macrólidos-lincosamidas y la resistencia a la cloxacilina en *S. aureus* o del consumo de ciprofloxacina con la resistencia a cefotaxima en *E. coli*, lo que evidencia nuevamente el posible efecto sobre la selección de clones de SARM o de cepas con BLEE, generalmente resistentes a las quinolonas²⁶.

Es llamativo que en estudio considerado, y a pesar del largo período de seguimiento, no se observe una disminución clara del consumo en ninguno de los antibióticos analizados, a excepción de las cefalosporinas de segunda generación, sobre todo en el área quirúrgica. En diversos trabajos se ha observado que la reducción en el consumo no siempre redundaba en una disminución de las tasas de resistencia, particularmente en áreas con elevada densidad de selección. Este hecho puede deberse a la presión de colonización anteriormente aludida¹⁶ o a los fenómenos de coselección anteriormente mencionados. La disminución de un grupo de antimicrobianos suele asociarse al incremento de otros, e incluso puede tener efectos inesperados sobre la selección de nuevos microorganismos resistentes²⁷. Este efecto se ha analizado profusamente y se ha evidenciado al aplicar las estrategias denominadas de rotación de antimicrobianos²⁸. Asimismo, hay pruebas de que incluso con un uso racional de los antimicrobianos no necesariamente se produce una reducción de las resistencias²⁹⁻³¹. Estas observaciones podrían estar en relación con la particular forma de fijación de los genes de resistencia en las poblaciones bacterianas, que hace que una vez que emergen las resistencias, sea muy difícil, sino imposible, su completa eliminación^{2,32}.

Aún en el supuesto de que el estudio de las relaciones entre consumo y resistencia nos permitieran orientar las políticas de antibióticos, debemos preguntarnos qué grado de viabilidad pueden tener éstas cuando el facultativo responsable del paciente se enfrenta a infecciones complejas en el ámbito hospitalario y qué límites éticos pueden encontrarse²⁹. En la mayor parte de los casos se dispone de apenas 3 a 4 familias de antibióticos para tratar una infección y, generalmente, la toxicidad, la actividad intrínseca o la comodidad de la posología decantan por alguno de éstos. Las intervenciones muy drásticas, como por ejemplo el «erradicar» el consumo de quinolonas en un hospital, tuvieron impactos modestos en la incidencia del SARM. Por otra parte, este proceso de «erradicación» se produjo a costa de un incremento en el empleo de otros antibióticos más tóxicos o incómodos (aminoglucósidos, eritromicina y cotrimoxazol) para los pacientes y de un incremento en las tasas de enterobacterias con BLEE, lo que puso de manifiesto el muchas veces mencionado efecto *squeezing the balloon*³³.

Si se acepta que hay una proporción de tratamientos inapropiados o mal indicados en el hospital, es posible que no dispongamos de mucho margen de maniobra para producir efectos marcados sobre la disminución de la resistencia mediante la modificación de su consumo. No debe, sin embargo, deducirse de lo anterior que los estudios de asociación entre consumo y resistencia carezcan de interés. Profundizar en las asociaciones o en las relaciones matemáticas entre el consumo y la resistencia puede, a pesar de todo, servir de ayuda para establecer políticas de utilización de antibióticos, explicar episodios, realizar predicciones que orienten en la investigación de nuevos antimicrobianos y dirigir la investigación básica y epidemiológica mediante la incorporación de hipótesis nuevas.

Las relaciones entre el consumo y la resistencia están —qué duda cabe— pero la complejidad que determina su aparición y su desarrollo exige esfuerzos considerables en la metodología para su investigación y cautela para su interpretación, que pasa, finalmente, por un encuentro entre la investigación epidemiológica y la investigación básica.

Bibliografía

- Levy SB. Antibiotic resistance: An ecological imbalance. *Ciba Found Symp.* 1997;207:1-9.
- Cantón R, Coque TM, Baquero F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: From epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16:315-25.
- Baquero F. From pieces to patterns: Evolutionary engineering in bacterial pathogens. *Nat Rev Microbiol.* 2004;2:510-8.
- Van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:1722-30.
- Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care.* 2007;16:440-5.
- Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H, European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) Project Group. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: Results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob Chemother.* 2006;58:159-67.
- Maortua H, Canut A, Ibáñez B, Martínez D, Domingo MJ, Labora A. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un período de trece años. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009. doi:10.1016/j.eimc.2008.09.017.
- Ben-Ami R, Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Giladi M, Chmelnitsky I, et al. Influx of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae into the hospital. *Clin Infect Dis.* 2006;42:925-34.
- Jarvis WR. Infection control and changing healthcare delivery systems. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:170-3.
- Cercenado E, Ruiz de Gopegui E. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina de origen comunitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:19-24.
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD. Extended-spectrum beta-lactamases in ambulatory care: A clinical perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:104-10.
- MacKenzie FM, López-Lozano JM, Monnet DL, Stuart D, Beyaert A, Wilson R, et al. Temporal relationship between prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in one hospital and prevalence of MRSA in the surrounding community: A time-series analysis. *J Hosp Infect.* 2007;67:225-31.
- Aldeyab MA, Monnet DL, López-Lozano JM, Hughes CM, Scott MG, Kearney MP, et al. Modelling the impact of antibiotic use and infection control practices on the incidence of hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A time-series analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:593-600.
- Rogues AM, Dumartin C, Amadeo B, Venier AG, Marty N, Parneix P, et al. Relationship between rates of antimicrobial consumption and the incidence of antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 47 French hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:1389-95.
- MacDougall C, Harpe SE, Powell JP, Johnson CK, Edmond MB, Polk RE. *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and fluoroquinolone use. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1197-204.
- Bonten MJ, Slaughter S, Ambergen AW, Hayden MK, Van Voorhis J, Nathan C, et al. The role of "colonization pressure" in the spread of vancomycin-resistant enterococci: An important infection control variable. *Arch Intern Med.* 1998;158:1127-32.
- Jumbe N, Louie A, Leary R, Liu W, Deziel MR, Tam VH, et al. Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. *J Clin Invest.* 2003;112:275-85.

18. Mohr JF, Jones A, Ostrosky-Zeichner L, Wanger A, Tillotson G. Associations between antibiotic use and changes in susceptibility patterns of *Pseudomonas aeruginosa* in a private, university-affiliated teaching hospital: An 8-year experience: 1995–2002. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24:346–51.
19. Gilbert DN, Kohlhepp SJ, Slama KA, Grunkemeier G, Lewis G, Dworkin RJ, et al. Phenotypic resistance of *Staphylococcus aureus*, selected Enterobacteriaceae, and *Pseudomonas aeruginosa* after single and multiple in vitro exposures to ciprofloxacin, levofloxacin, and trovafloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:883–92.
20. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, Müller C, Miedinger D, Huber PR, et al. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:84–93.
21. Baquero F. Low-level antibacterial resistance: A gateway to clinical resistance. *Drug Resist Updat.* 2001;4:93–105.
22. De Regt MJ, Van der Wagen LE, Top J, Blok HE, Hopmans TE, Dekker AW, et al. High acquisition and environmental contamination rates of CC17 ampicillin-resistant *Enterococcus faecium* in a Dutch hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1401–6.
23. Harris AD, McGregor JC, Johnson JA, Strauss SM, Moore AC, Standiford HC, et al. Risk factors for colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria and intensive care unit admission. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1144–9.
24. Hammerum AM, Heuer OE, Emborg HD, Bagger-Skjøt L, Jensen VF, Rogues AM, et al. Danish integrated antimicrobial resistance monitoring and research program. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:1632–9.
25. Coque TM, Baquero F, Cantón R. Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13:19044.
26. Morosini MI, García-Castillo M, Coque TM, Valverde A, Novais A, Loza E, et al. Antibiotic coresistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and in vitro activity of tigecycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50:2695–9.
27. Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple gram-negative species: Experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis.* 2002;34:499–503.
28. Sandiumenge A, Rello J. ¿Rotación cíclica de antibióticos: es oro todo lo que reluce? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:93–100.
29. Garau J. Impact of antibiotic restrictions: The ethical perspective. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:16–24.
30. Cobo J, Cantón R, Soler M, Oliva J, Pintado V, San Miguel LG, et al. Marked and sustained reduction of cephalosporins consume does not decrease resistance among gram-negative bacilli. 43rd ICAAC abstracts. Washington: American Society for Microbiology; 2003. p 391.
31. Enne VI, Livermore DM, Stephens P, Hall LM. Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet.* 2001;357:1325–8.
32. Livermore DM. Minimising antibiotic resistance. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:450–9.
33. Burke JP. Antibiotic resistance-squeezing the balloon?. *JAMA.* 1998;280:1270–1.