



Universidad de Chile
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas
Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéutica

**USO DE ANTIBIÓTICOS DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN SALA DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE ALTA COMPLEJIDAD**

Internado en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica para optar al título de
Químico Farmacéutico

Francisco Ernesto Loncón Coliñir

Marcela Jirón, PhD
Prof. Patrocinante y directora

QF Fernanda Ávila Oesterle
QF Clínico Sección
Infectología HCUCH
Co-directora

Santiago de Chile
2018

Agradecimientos

Agradezco la oportunidad, disposición e infinita paciencia otorgada por Fernanda Ávila, mi profesora guía, desde el momento en que me recibió por primera vez cuando le comenté mi curiosidad por incursionar en el mundo de la infectología.

Agradezco también a todos aquellos que amenizaron mi paso por aquella oficina de Farmacia Clínica, en especial a Eleazar, Daniela, Francisca, Isadora, Katherine e Iván, internos y amigos forjados en este proceso. Por supuesto agradezco a Tami Sandoval, nuestra madre leona, y a la profesora Marcela por jugársela por nosotros en cada ocasión que lo requirió.

Por último, pero no menos importante, quiero agradecer a mi familia, amigos, y a todos los que aportaron su granito de cariño, amor y compañía en mi vida durante estos seis años de Universidad.

Agradezco especialmente a Yiyin Zhang, quien además de todo el cariño, amor y compañía, ha sido la mejor asesora científica que podría tener para realizar este trabajo.

Sin ustedes hubiera sido imposible llegar hasta acá. Gracias totales.

Tabla de contenidos

	Página
Agradecimientos	I
Introducción	1
Objetivos	5
General	5
Específicos	5
Métodos	6
Diseño del estudio	6
Marco del estudio	6
Participantes	6
Variables	7
Obtención de datos	11
Tamaño de la muestra	11
Métodos estadísticos	11
Confidencialidad de los datos	11
Resultados	13
Caracterización de los pacientes que recibieron antibióticos de segunda línea	13
Descripción del uso de antibióticos de segunda línea	17
Microbiología	23
Factores de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes	25
Discusión	27
Limitaciones	34
Proyecciones	35
Conclusiones	36
Bibliografía	37

Índice de figuras

	Página
Figura N°1: Flujograma de inclusión de pacientes al presente estudio	12
Figura N°2: Distribución de los focos de episodios infecciosos en pacientes con indicación de antibiótico de segunda línea.	15
Figura N°3: Distribución de los episodios infecciosos según la unidad donde se indicó un antibiótico de segunda línea.	16
Figura N°4: Duración de la hospitalización de pacientes que recibieron antibióticos de segunda línea según causa de hospitalización.	16
Figura N°5: Recuento de los focos infecciosos de pacientes en que se indicó un antibiótico de segunda línea.	19

Índice de tablas

	Página
Tabla N°1: Criterios de inclusión y de exclusión de pacientes a este estudio.	7
Tabla N°2: Datos recolectados desde la ficha clínica electrónica para realizar este estudio.	8
Tabla N°3: Factores de riesgo para infección por microorganismos multi-resistentes presentes en los pacientes	9
Tabla N°4: Definiciones de los tipos de uso que se les dio a cada antibiótico de segunda línea en este estudio.	10
Tabla N°5: Definiciones de los motivos de término de la indicación de un antibiótico de segunda línea.	10
Tabla N°6: Características y comorbilidades de pacientes incluidos en este estudio.	14
Tabla N°7: Cantidad de antibióticos de segunda línea indicados en los servicios en que se llevó a cabo el presente estudio	18
Tabla N°8: Cantidad de antibióticos de segunda línea indicados según tipo de uso, con su respectiva duración	19
Tabla N°9: Duración en promedio de días de los tratamientos empíricos con antibióticos de segunda línea en cada servicio.	20
Tabla N°10: Motivos del término de la indicación de los antibióticos de segunda línea.	22
Tabla N°11: Patógenos aislados en muestras de pacientes que recibieron antibióticos de segunda línea, y su susceptibilidad al mismo.	24

Tabla N°12: Factores de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes identificados en pacientes que recibieron antibióticos de segunda línea.	25
Tabla N°13: Antibióticos usados previamente a los cursos infecciosos que requirieron la indicación de un antibiótico de segunda línea.	26

Resumen

Antecedentes: La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema de salud pública mundial, debido a la propagación de genes que otorgan resistencia hacia los antibióticos más usados, disminuyendo las alternativas terapéuticas disponibles para tratar infecciones causadas por bacterias. Debido a esto es necesario conocer cómo están siendo usados los antibióticos reservados para tratar infecciones por patógenos multi-resistentes.

Objetivo: Determinar patrones de uso de antibióticos de segunda línea de tratamiento en un hospital universitario de alta complejidad.

Método: El estudio realizado fue observacional retrospectivo en pacientes hospitalizados en sala que recibieron un antibiótico de segunda línea (estos son vancomicina, piperacilina asociada a tazobactam, meropenem, ertapenem, imipenem y linezolid) durante su estadía en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, en un período de tres meses. El patrón de uso se caracterizó con el tipo de pacientes que recibieron estos antibióticos, tasas de resistencias, días de uso de un antibiótico, entre otras variables del paciente y la indicación. Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva.

Resultados: Los pacientes incluidos fueron 179, quienes tuvieron una edad promedio de $62,1 \pm 18,5$ años, con $3,6 \pm 2,3$ comorbilidades en promedio. Estos pacientes tuvieron indicación de 343 antibióticos de segunda línea en total.

Vancomicina y piperacilina asociada a tazobactam fueron los antibióticos más indicados (136 y 110 indicaciones, respectivamente). Exceptuando linezolid, el principal uso de los antibióticos de segunda línea fue en tratamientos empíricos. La Unidad Hemato-Oncológica tuvo las terapias empíricas más prolongadas ($12,3 \pm 1,6$ y $10,3 \pm 4,9$ días de duración de terapias con vancomicina y piperacilina asociada a tazobactam, respectivamente).

Conclusiones: Se determinó el patrón de uso de los antibióticos de segunda línea, el cual mostró tratamientos empíricos extendidos por más del tiempo recomendado en las guías clínica. Además, es necesario realizar estudios futuros con muestras de mayor tamaño para evidenciar patrones de uso en indicaciones poco frecuentes.

Abstract

Use of antibiotics of the second line of treatment in patients hospitalized in the ward of a high complexity university hospital

Background: Resistance to antibiotics has become a global public health problem, due to the propagation of genes that give resistance to the most used antibiotics, decreasing the therapeutic alternatives available to treat infections caused by bacteria. Because of this, it is necessary to know how antibiotics are being used to treat infections caused by multi-resistant pathogens.

Objective: To determine patterns of use of antibiotics of the second line of treatment in a high complexity university hospital.

Method: The study design was retrospective observational, conducted in patients hospitalized in the ward who received a second line antibiotic (these are vancomycin, piperacillin associated with tazobactam, meropenem, ertapenem, imipenem and linezolid) during their stay in the Clinical Hospital of the University of Chile, in a period of three months. The pattern of use was characterized by the type of patients who received these antibiotics, resistance rates, days of antibiotic use, among other variables of the patient and the indication. The data were analyzed by descriptive statistics.

Results: The patients included were 179, who had a mean age of 62.1 ± 18.5 years, with 3.6 ± 2.3 comorbidities. These patients had an indication of 343 second-line antibiotics in total. Vancomycin and piperacillin associated with tazobactam were the most indicated antibiotics (136 and 110 indications, respectively). Except for linezolid, the main use of second-line antibiotics was in empirical treatments. The Hemato-Oncological Unit had the longest empirical therapies (12.3 ± 1.6 and 10.3 ± 4.9 days duration of vancomycin therapy and piperacillin associated with tazobactam, respectively).

Conclusions: The pattern of use of second line antibiotics was determined, and it showed empirical treatments extended for more than the time recommended in the clinical guidelines. In addition, it is necessary to perform future studies with larger samples to show patterns of use in infrequent indications.

Introducción

La resistencia a antibióticos ha llamado la atención de autoridades sanitarias mundiales y locales, quienes han solicitado la acción frente a la disminución de las alternativas terapéuticas disponibles para tratar infecciones comunes, como neumonías o infecciones del tracto urinario (ITU). La magnitud del problema ha llegado al grado de que algunos autores hablan del inicio de la “era post-antibiótica”, una era en que las bacterias causantes de infecciones son intratables con los antibióticos existentes en el mercado.¹ Este incremento en las tasas de resistencia tiene consecuencias como aumento de costos de atención en salud, hospitalizaciones prolongadas, y en los peores casos la muerte.²

Si bien es inherente a las bacterias desarrollar resistencia a antibióticos³, este proceso es acelerado por actividad humana que contribuye a seleccionar y esparcir cepas de bacterias resistentes. Entre los factores que contribuyen a aumentar las tasas de resistencia, se puede encontrar uso de antibióticos en la industria alimenticia, la prescripción de antibióticos en enfermedades virales, la prescripción de antibióticos de amplio espectro, etc.⁴.

Ante este aumento de las tasas de resistencia a antibióticos, organizaciones sanitarias como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia de Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), han diseñado medidas para desacelerar este aumento de la resistencia a los antibióticos, entre las que

destacan incentivos a la academia e industria farmacéutica para el desarrollo de nuevos antibióticos, búsqueda de otros mecanismos para tratar infecciones (bacteriófagos por ejemplo)⁵, desincentivos a la industria alimenticia de ocupar antibióticos en la crianza de animales⁶, mejorar el uso de los antibióticos mediante la educación a profesionales clínicos y pacientes, y la implementación de programas de *antimicrobial stewardship* para mejorar el uso de antibióticos.⁷

El presente trabajo se realizó dentro del contexto de *antimicrobial stewardship* del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH). Esta medida es popular en varios países, debido a que es relativamente fácil y rápida de implementar, con resultados observables en el corto plazo.⁸ *Antimicrobial stewardship*, o programa de control de antibióticos en español, consiste en una serie de medidas que tiene por objetivo mejorar el uso de los antibióticos (especialmente en hospitales), y con esto disminuir la resistencia, bajar costos y mejorar la salud de los pacientes⁹.

Los programas de *antimicrobial stewardship* no están estandarizados, por lo que varían de hospital en hospital, abarcando distintas medidas, por ejemplo, restricción del uso de antibióticos previa autorización de médicos infectólogos o farmacéuticos clínicos especializados en infectología; antibióticos prescritos con libertad, pero con posterior control, aprobación y retroalimentación al médico prescriptor; educación a médicos mediante folletos de las guías clínicas locales;

sugerencias al médico responsable sobre la mejor terapia para su paciente⁸, entre otros.

Si bien existen varios estudios y revisiones sistemáticas que comparan la eficacia de las intervenciones de los programas de *antimicrobial stewardship*⁸, no existe un programa que asegure mejores resultados que el resto. Además, existen limitaciones al momento de medir y comparar la eficacia de los programas de *antimicrobial stewardship*, como sesgos debido a la implementación paralela de programas de control de infecciones; puede ser poco ético aleatorizar un grupo control, debido a que se pueden esperar mejores resultados en pacientes intervenidos; dificultad de realizar un ensayo ciego si la intervención es sobre el médico que prescribe y no el paciente¹⁰.

En el hospital en que se llevó a cabo el presente trabajo existen limitaciones para medir las intervenciones que buscan reducir el uso de antibióticos, debido a que cuenta con un programa de *antimicrobial stewardship* desde el año 1999. Debido a la antigüedad del programa, para realizar un estudio que mida la efectividad del *antimicrobial stewardship*, el grupo control estaría constituido por médicos que no estén familiarizados con el programa de este hospital, implicando sesgos por entrenamiento, principalmente.

Los antibióticos de reserva para la segunda línea de tratamiento de infecciones (ATBSL) en este hospital son piperacilina asociada a tazobactam, vancomicina,

meropenem, ertapenem, imipenem asociado a cilastatina, linezolid y colistín. Estos antibióticos son controlados por la sección de Infectología del HCUCH, quienes velan para que su uso se limite a pacientes que presentan sospecha o infección por microorganismos multi-resistentes. Esta sospecha es definida por los clínicos de acuerdo a la exposición del pacientes a factores de riesgo, los cuales han sido descritos previamente en la literatura.

Los ATBSL presentan menores tasas de resistencia respecto a los antibióticos de primera línea, en las cepas aisladas en el HCUCH (por ejemplo, fluoroquinolonas)¹¹. Pero debido a que esta estadística engloba el total de cultivos tomados en el hospital, la tasa de resistencia es desconocida para los microorganismos que infectan específicamente a los pacientes que reciben ATBSL.

Debido al aumento de las tasas de resistencia, la dificultad de medir la eficacia de intervenciones que buscan mejorar el uso de antibióticos, y la variedad de pacientes que usan ATBSL, este estudio busca satisfacer la necesidad de saber cómo están siendo utilizados los ATBSL en el hospital, y servir de base para medidas que optimicen el uso de antibióticos a futuro.

Objetivos

General:

- Determinar patrones del uso de ATBSL en pacientes hospitalizados en sala en el HCUCH y las tasas de resistencia de patógenos identificados en estos pacientes.

Específicos:

- Caracterizar el perfil de los pacientes con indicación de ATBSL y los factores de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes que presentan al momento de la indicación de un ATBSL, según la literatura.
- Describir el uso de ATBSL en el HCUCH según indicación médica (uso empírico o dirigido, foco infeccioso, entre otros).
- Determinar la tasa de resistencia en los patógenos aislados en pacientes que recibieron ATBSL.

Métodos

Diseño del estudio.

Para lograr los objetivos, se diseñó un estudio observacional retrospectivo en pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Este estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital, y cuenta con autorización para revisión de ficha clínica electrónica (anexo N°1).

Marco del estudio.

El presente trabajo se llevó a cabo en el HCUCH, un hospital universitario de alta complejidad que cuenta con 607 camas, ubicado en la Santiago de Chile. El período de inclusión de pacientes a este estudio fue paralelo a la recolección de datos, y se realizó entre abril y junio del año 2017, con un período de seguimiento que se extendió hasta octubre del mismo año. Los datos fueron revisados y analizados entre noviembre y diciembre de 2017.

Participantes.

Los pacientes considerados para este estudio fueron aquellos incluidos en la visita diaria del control de antibióticos realizada por Infectología, entre los meses de abril y junio del 2017, y que cumplieron con los criterios de inclusión detallados en la Tabla N°1.

Los pacientes hospitalizados en servicios sin registro clínico electrónico fueron excluidos de este estudio debido a la dificultad técnica que esto representa.

Tabla N°1. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes a este estudio.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Edad mayor o igual a 18 años</p> <p>Estar hospitalizado en el HCUCH</p> <p>Haber recibido vancomicina, piperacilina asociada a tazobactam, meropenem, ertapenem, imipenem asociado a cilastatina, linezolid o colistín durante la hospitalización actual.</p>	<p>Estar hospitalizado en el Intermedio Quirúrgico, Intermedio Neuroquirúrgico, Intermedio Médico, o Unidad de Cuidados Intensivos.</p>

HCUCH = Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Los pacientes cuyas hospitalizaciones se extendieron más allá del período de seguimiento fueron excluidos del análisis de datos.

Variables.

Para determinar los patrones de uso de ATBSL, se identificaron y analizaron variables relacionadas con el paciente que recibe el ATBSL, asimismo como los factores de riesgos para infecciones por microorganismos multi-resistentes (descritos previamente en la literatura^{12,13}) presentes en el paciente y que consideró el equipo tratante para indicar un ATBSL. También, se identificaron variables del uso de cada ATBSL, como duración de las indicaciones, y foco infeccioso en el cual fueron indicados. El resumen de las variables recolectadas se encuentra en la Tabla N°2.

Tabla N°2. Datos recolectados desde la ficha clínica electrónica para realizar este estudio.

Del paciente	Del ATBSL	De la infección
Edad	Antibiótico indicado	Diagnóstico
Sexo	Unidad donde se indicó	Foco de la infección
Comorbilidades	Fecha de inicio y término de la indicación	Cultivos tomados
Motivo de hospitalización	Tipo de uso**	Resolución del cuadro infeccioso
Fecha de ingreso y alta	Motivo de término de la indicación***	-
Factores de riesgo para infección por microorganismo multi-resistentes ^{12,13} presentes*	-	-

*Ver en Tabla N°3 **Ver en Tabla N°4 ***Ver en Tabla N°5

Además, se recolectaron resultados de exámenes de laboratorio de pacientes que recibieron ATBSL, desde el Sistema de Laboratorio. Estos exámenes fueron tomados previos a la administración de ATBSL al paciente, e incluyen hemocultivos, cultivos pareados, urocultivos, cultivos corrientes (de cualquier secreción) y pruebas diagnósticas de biología molecular.

Los resultados de los cultivos se clasificaron en cuatro categorías, “Gram (+)”, “Gram (-)”, “otros” (en casos donde se identificó un patógeno no bacteriano), y “sin patógeno identificado”. Asimismo, si el patógeno identificado se encuentra en las dos primeras categorías, este se clasificó según su susceptibilidad *in vitro* al ATBSL usado en el paciente.

Tabla N°3. Factores de riesgo para infección por microorganismo multi-resistentes presentes en los pacientes.

Factor de riesgo	Definición
Hospitalización reciente	El paciente estuvo hospitalizado (en el mismo hospital o en otro) en un rango de 90 días previos al curso infeccioso estudiado
Hospitalización prolongada	Paciente ha estado hospitalizado por al menos durante 48 horas previo al inicio del curso infeccioso estudiado
Uso previo de antibióticos	Paciente señala haber recibido algún antibiótico en un rango de 30 días previo al curso infeccioso estudiado
Inmunosupresión	Paciente con infección por VIH en etapa SIDA; con cáncer sólido que se encuentra en quimioterapia o radioterapia; cáncer hematológico; trasplantes de órganos sólidos o de médula ósea; tratamientos mayores a un mes con corticosteroides (con dosis >5mg por día equivalentes de prednisolona); en tratamiento con otras drogas inmunosupresoras.
Accesos venosos centrales	Corresponden a catéteres venosos centrales (tunelizados o no), o <i>peripherally inserted central catheter</i> (PICC lines).
Vía urinaria instrumentalizada	Corresponde a la inserción de sondas Foley, u otros instrumentos a través de la vía urinaria.
Paso por UPC	Corresponde cuando el paciente estuvo hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos, Intermedio Médico, Intermedio Quirúrgico o Intermedio Neuroquirúrgico, antes de estar en la unidad en la que se le indica un antibiótico de segunda línea, durante la misma hospitalización.
Cirugía reciente	Paciente cuenta con historial de una cirugía en la hospitalización actual o en la hospitalización reciente (90 días).
ITU a repetición	Paciente tiene antecedentes de infecciones del tracto urinario recurrentes, con un último episodio dentro de 30 días previos al curso infeccioso actual.
Mucositis	Efecto adverso de quimioterapia o radioterapia, caracterizado por la destrucción de membranas, con riesgo de infección. Para efectos de este estudio, se define mucositis como factor de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes cuando fue diagnosticada previo al inicio de un antibiótico de segunda línea.
Hemodiálisis	Se define como paciente enfermo renal crónico que se encuentra en esta modalidad de diálisis antes ser hospitalizado.
Diálisis peritoneal	Se define como paciente enfermo renal crónico que se encuentra en esta modalidad de diálisis antes ser hospitalizado.
Ventilación mecánica	Pacientes con ventilación mecánica invasiva.
Institucionalizado	Pacientes que previamente a su hospitalización residieron en un asilo o casa de reposo.
Alergia	La alergia a antibióticos no es un factor de riesgo de infección por microorganismo multi-resistentes propiamente tal. No obstante, se tomó en cuenta este antecedente porque en pacientes alérgicos a antibióticos, las alternativas terapéuticas son reducidas.

Estos factores han sido descritos en la literatura^{12,13}, y son usados en la práctica clínica para evaluar el riesgo que tiene un paciente de presentar una infección resistente a los antibióticos de primera línea.

UPC = Unidad de Paciente Crítico. ITU = infección del tracto urinario.

Tabla N°4. Definiciones de los tipos de uso que se les dio a cada antibiótico de segunda línea en este estudio.

Tipo de uso	Definición
Empírico	Tratamiento comenzó y finalizó sin un microorganismo aislado que fuera sensible al antibiótico de segunda línea indicado.
Empírico microbiológico	Tratamiento comenzó sin un microorganismo identificado, pero durante el transcurso de la terapia se logró identificar un patógeno sensible al antibiótico de segunda línea en uso.
Ajustado	Tratamiento comenzó con un microorganismo identificado previamente, que fue sensible al antibiótico de segunda línea en uso.
Profilaxis	Antibiótico de segunda línea fue usado como profilaxis en procedimientos invasivos, según guías clínicas locales.

Estas definiciones fueron usadas para clasificar el uso de antibióticos en este estudio.

Tabla N°5. Definiciones de los motivos de término de la indicación de un antibiótico de segunda línea.

Motivo de término de la indicación de un antibiótico de segunda línea	Definición
Alta	Paciente presenta mejora clínica según criterio de equipo médico tratante, por lo que se decide continuar con tratamiento antibiótico de forma ambulatoria.
Éxito	Paciente termina el curso antibiótico con resolución del cuadro infeccioso según criterio del equipo médico tratante, y sin recurrencias durante 48 horas después.
Descalación	El tratamiento con un antibiótico de segunda línea es continuado con otro antibiótico de menor espectro.
Cambio de tratamiento	El tratamiento de un paciente es cambiado por otro esquema debido a que la evidencia microbiológica indica que el tratamiento empírico que recibió el paciente no posee actividad sobre el patógeno identificado.
Fallece	Paciente fallece durante el transcurso de la indicación de un antibiótico de segunda línea, no necesariamente debido al cuadro infeccioso.
RAM	Cuando se sospecha que el antibiótico de segunda línea causó una reacción adversa a medicamento, por lo que se decide suspender.

Las definiciones de esta tabla fueron empleadas para clasificar el motivo del término de la indicación de un antibiótico de segunda línea en este estudio.

Obtención de datos.

Los datos de los pacientes incluidos fueron recolectados desde el registro clínico electrónico a una base de datos en Google Spreadsheet, asignándole a cada paciente un código aleatorio para resguardar su identidad. En caso de que los datos estuvieran incompletos en la ficha clínica electrónica, se acudió al registro escrito del control de antibióticos.

La recolección de datos fue revisada en una segunda ocasión para disminuir el sesgo por entrenamiento del investigador principal.

Tamaño de la muestra.

El tamaño de la muestra fue limitado al tiempo de rotación del investigador principal en la sección de Infectología.

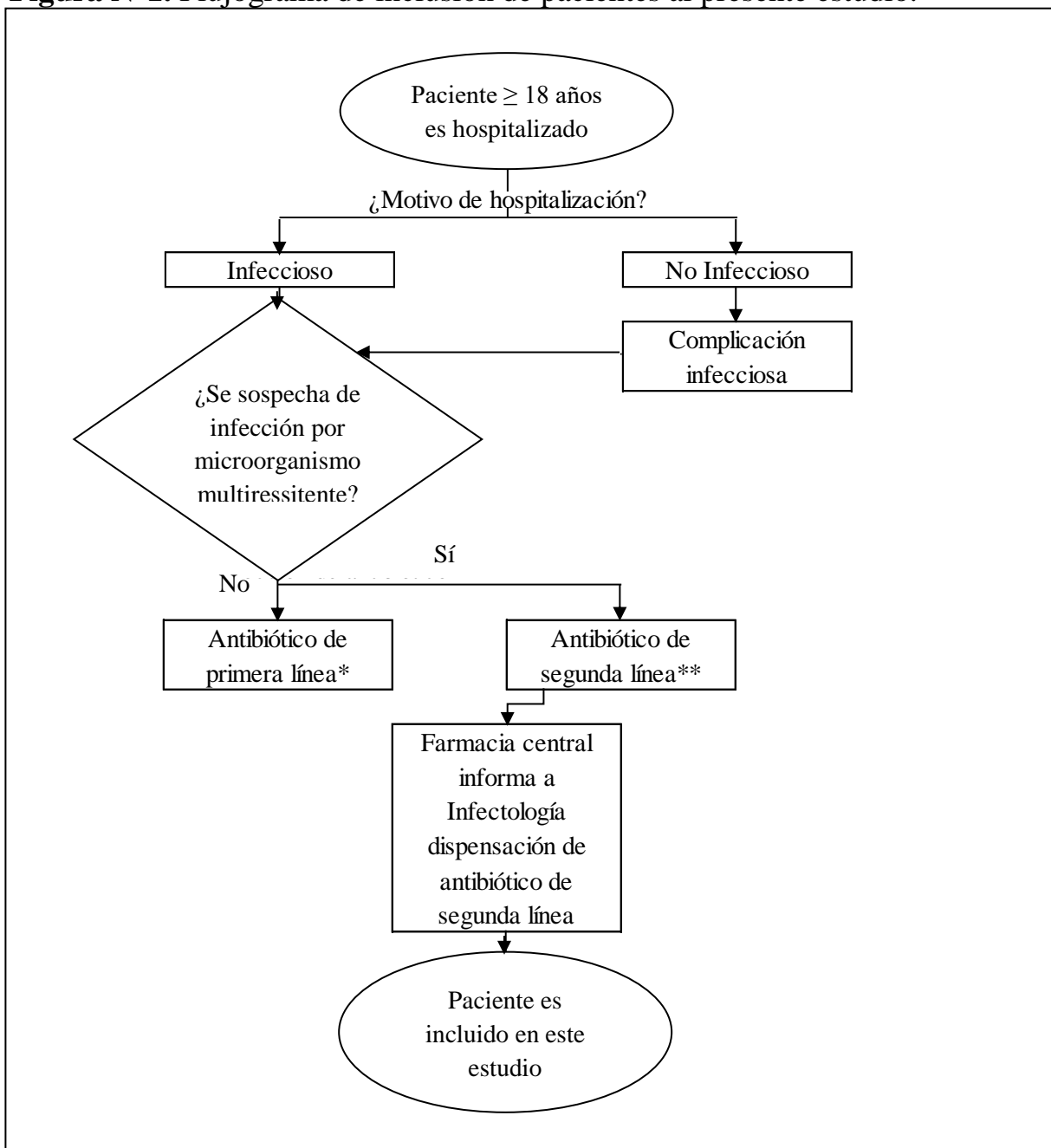
Métodos estadísticos.

Los datos recolectados fueron procesados mediante estadística descriptiva en la aplicación web Google Spreadsheet.

Confidencialidad de los datos.

El comité de ética del hospital no consideró necesario el uso de consentimiento informado de los pacientes incluidos. Se autorizó la revisión de ficha clínica (documento anexo).

Figura N°1. Flujograma de inclusión de pacientes al presente estudio.



La elección del antibiótico es realizada por el equipo médico tratante.

*Antibióticos de primera línea corresponde a todos los antibióticos que no caigan en la categoría de antibióticos de segunda línea. **Antibióticos de segunda línea corresponden a vancomicina, piperacilina asociada a tazobactam, meropenem, ertapenem, linezolid, imipenem, colistín

Resultados

Caracterización de pacientes que recibieron ATBSL.

Entre los meses de abril y junio, 179 pacientes tuvieron indicación de algún ATBSL. De estos pacientes, 20 (11,2%) requirieron ATBSL en dos oportunidades, 1 (0,6%) en tres oportunidades, y 2 (1,1%) en cuatro oportunidades, registrando un total de 207 episodios infecciosos que requirieron ATBSL. En total, los ATBSL fueron indicados en 343 ocasiones. En el 70,8% de los episodios, las condiciones clínicas requirieron la indicación de terapia bi-asociada.

El 52,5% de los pacientes incluidos en este estudio eran de sexo masculino. La edad promedio fue de $62,1 \pm 18,5$ años, y la estadía hospitalaria tuvo una duración promedio de $23,6 \pm 31,0$ días, siendo más prolongada en los casos en infecciones nosocomiales ($27,5 \pm 32,3$ días) que en infecciones no nosocomiales ($20,2 \pm 26,5$ días) (tabla N°6).

Los pacientes tuvieron $3,6 \pm 2,3$ comorbilidades en promedio, siendo las más comunes, la hipertensión arterial (93; 52,0%), la enfermedad renal crónica (59; 27,9%), y la diabetes mellitus tipo 2 (29; 27,4%) (Tabla N°6).

Tabla N°6. Características y comorbilidades de pacientes incluidos en este estudio (n=179).

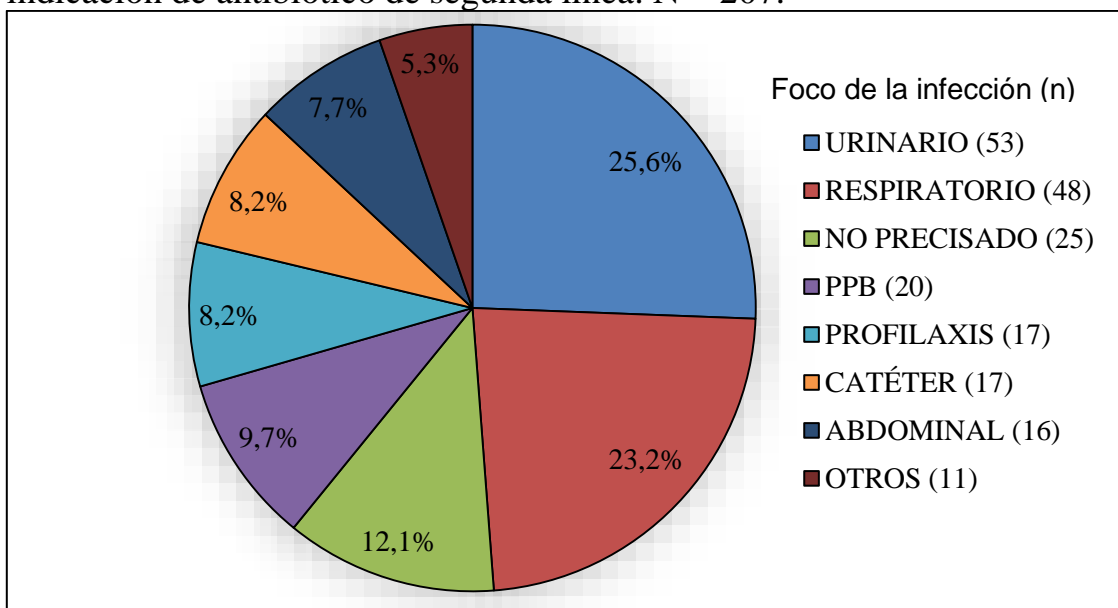
Variable ($\bar{x} \pm DE$)	
Edad en años ($\bar{x} \pm DE$)	62,1 \pm 18,5
Pacientes de sexo masculino n (%)	94 (52,5%)
Número de comorbilidades por paciente ($\bar{x} \pm DE$)	3,6 \pm 2,3
Comorbilidades al ingreso n (%)	
Hipertensión arterial	93 (52,0%)
Enfermedad renal crónica	59 (27,9%)
Diabetes mellitus tipo 2	49 (27,4%)
Tumores de órganos sólidos	30 (16,8%)
Hipotiroidismo	24 (13,4%)
Neoplasias hematológicas	22 (12,3%)
Insuficiencia cardíaca	17 (9,5%)
Dislipidemia	17 (9,5%)
Fibrilación auricular	15 (8,4%)
Cardiopatías	14 (7,8%)
Depresión	11 (6,2%)
Anemia	9 (5,0%)
Trombosis venosa profunda	9 (5,0%)
Artrosis	7 (3,9%)
Daño hepático crónico	7 (3,9%)

“ \bar{x} ” = promedio. DE = desviación estándar. Tumores de órganos sólidos incluyen cánceres de: próstata, ovario, cérvico uterino, vesícula, y mama. Neoplasias hematológicas incluye: mieloma múltiple, leucemia linfoblástica aguda, y distintos tipos de linfomas.

Los focos infecciosos más comunes entre los pacientes que recibieron ATBSL fueron el foco urinario (53; 25,6%) y el foco respiratorio (48; 23,2%) del total de 207 episodios infecciosos (Figura N°2).

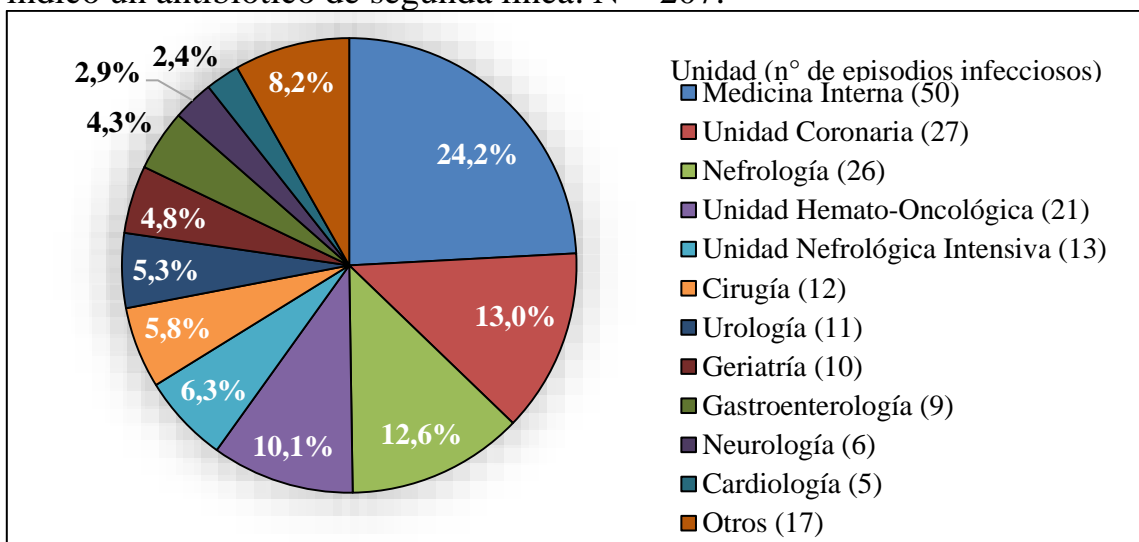
En cuanto a la distribución de los episodios infecciosos entre los servicios del hospital, destaca el Servicio de Medicina Interna como la unidad con más episodios infecciosos que requirieron ATBSL (50; 24,2%), seguido de la Unidad Coronaria (27; 13,0%) y Nefrología (27; 13,0%) (Figura N°3).

Figura N°2. Distribución de los focos de episodios infecciosos en pacientes con indicación de antibiótico de segunda línea. N = 207.



PPB: Piel y partes blandas. "Otros" corresponde a 5 focos óseos, 2 óticos, 2 prótesis, 1 ginecológico y 1 del sistema nervioso central.

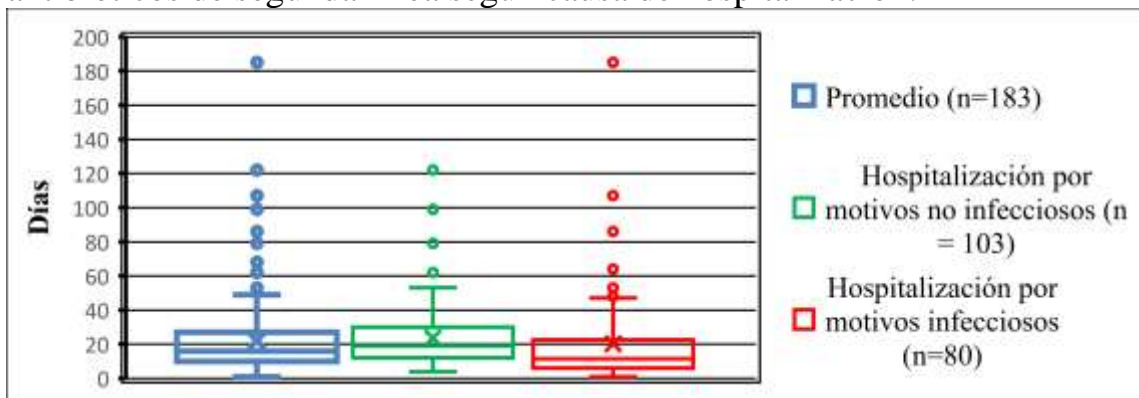
Figura N°3. Distribución de los episodios infecciosos según la unidad donde se indicó un antibiótico de segunda línea. N = 207.



“Otros” corresponde a Medicina Física con 5 episodios, Traumatología con 4 episodios, Clínica Quirúrgica con 3 episodios, Ginecología con 2 episodios, Otorrinolaringología con 2 episodios, y Parto con 1 episodio.

La hospitalización en un paciente que recibió antibióticos de segunda línea tuvo un promedio de $22,2 \pm 22,3$ días. La hospitalización de pacientes que ingresaron por motivos no infecciosos tuvo una duración de $23,7 \pm 18,3$ días, mientras que pacientes hospitalizados por motivos infecciosos tuvieron una estadía promedio de $20,3 \pm 26,7$ días (Figura N°4).

Figura N°4. Duración de la hospitalización de pacientes que recibieron antibióticos de segunda línea según causa de hospitalización.



Descripción del uso de ATBSL.

Durante un periodo de tres meses, se prescribieron un total de 343 ATBSL, en 17 servicios del hospital en que se llevó a cabo este estudio, siendo vancomicina (135; 39,4%) y piperacilina con tazobactam (109; 31,8%) los antibióticos más prescritos (Tabla N°7).

De un total de 325 ATBSL prescritos (sin considerar indicación de profilaxis quirúrgica), 243 (74,8%) ATBSL fueron usados en terapia bi-asociada. La asociación de antibióticos más común fue vancomicina y piperacilina con tazobactam, con 69 indicaciones (datos no mostrados).

Vancomicina y piperacilina asociada a tazobactam fueron usados principalmente de forma empírica (70,6% y 81,8%, respectivamente), con una duración promedio de $6,0 \pm 4,7$ y $5,9 \pm 3,9$ días, respectivamente (Tabla N°8).

El foco infeccioso más común para vancomicina, piperacilina asociado a tazobactam y meropenem fue el foco respiratorio, seguido por infecciones cuyo foco no pudo ser identificado (foco no precisado). Ertapenem fue principalmente usado para infecciones con foco urinario (pielonefritis e infecciones del tracto urinario bajo) (Figura N°5).

Tabla N°7. Cantidad de antibióticos de segunda línea indicados en los servicios en que se llevó a cabo el presente estudio.

Unidad	Vancomicina n (%)	Piperacilina Tazobactam n (%)	Ertapenem n (%)	Meropenem n (%)	Imipenem n (%)	Linezolid n (%)	Total n (%)
MEI	26 (19,1%)	32 (29,1%)	17 (32,7%)	7 (25,9%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	83 (24,2%)
UHO	20 (14,7%)	17 (15,5%)	1 (1,9%)	2 (7,4%)	3 (27,3%)	0 (0,0%)	43 (12,5%)
UNC	21 (15,4%)	12 (10,9%)	4 (7,7%)	5 (18,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	42 (12,2%)
NEF	18 (13,2%)	6 (5,5%)	5 (9,6%)	2 (7,4%)	2 (18,2%)	1 (14,3%)	34 (9,9%)
UNI	10 (7,4%)	11 (10,0%)	2 (3,8%)	3 (11,1%)	1 (9,1%)	2 (28,6%)	29 (8,5%)
CIR	7 (5,1%)	5 (4,5%)	4 (7,7%)	2 (7,4%)	0 (0,0%)	2 (28,6%)	20 (5,8%)
GER	6 (4,4%)	8 (7,3%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	16 (4,7%)
GAS	7 (5,1%)	5 (4,5%)	1 (1,9%)	2 (7,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	15 (4,4%)
URO	1 (0,7%)	2 (1,8%)	9 (17,3%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	0 (0,0%)	14 (4,1%)
NEU	7 (5,1%)	3 (2,7%)	2 (3,8%)	1 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	13 (3,8%)
MEF	2 (1,5%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	8 (2,3%)
TRA	2 (1,5%)	1 (0,9%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	6 (1,7%)
CAR	4 (2,9%)	2 (1,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (1,7%)
CLQ	2 (1,5%)	3 (2,7%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (1,7%)
OTO	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	0 (0,0%)	4 (1,7%)
GIN	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,6%)
PRE	1 (0,7%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,6%)
Total	136 (100%)	110 (100%)	52 (100%)	27 (100%)	11 (100%)	7 (100%)	343 (100%)

MEI: Medicina Interna, UHO: Unidad Hemato-Oncológica, UNC: Unidad Coronaria, NEF: Nefrología, UNI: Unidad Nefrológica Intensiva, CIR: Cirugía, GER: Geriátría, GAS: Gastroenterología, URO: Urología, NEU: Neurología, MEF: Medicina Física, TRA: Traumatología, CAR: Cardiología, CLQ: Clínica Quirúrgica, OTO: Otorrinolaringología, GIN: Ginecología, PRE: Preparto.

Tabla N°8. Cantidad de antibióticos de segunda línea indicados según tipo de uso, con su respectiva duración.

Variable	Vancomicina n (%)	Piperacilina tazobactam n (%)	Ertapenem n (%)	Meropenem n (%)	Imipenem n (%)	Linezolid n (%)
Tipo de uso						
Empírico	96 (70,6%)	90 (81,8%)	20 (38,5%)	19 (70,4%)	8 (72,7%)	2 (28,6%)
Empírico Microbiológico	18 (13,2%)	16 (14,6%)	15 (28,9%)	5 (18,5%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)
Ajustado	5 (3,7%)	3 (2,7%)	17 (32,7%)	3 (11,1%)	2 (18,2%)	5 (71,4%)
Profilaxis	17 (12,5%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Duración en días						
Empírico $\bar{X} \pm DE$	6,0 \pm 4,7	5,9 \pm 3,9	4,8 \pm 3,4	4,5 \pm 3,4	9,6 \pm 4,9	4,0
Empírico microbiológico $\bar{X} \pm DE$	8,1 \pm 6,3	5,2 \pm 7,0	6,2 \pm 4,1	9,6 \pm 6,2	4,0	-
Ajustado $\bar{X} \pm DE$	13,8 \pm 4,9	2,7 \pm 2,9	10,2 \pm 7,5	9,3 \pm 8,0	14,5 \pm 3,5	10,8 \pm 6,5

La definición de cada tipo de uso se encuentra en tabla N°4. “ \bar{X} ” = promedio. DE = desviación estándar. Los datos sin desviación estándar son debido a que tuvieron $n \leq 2$.

Figura N°5. Recuento de los focos infecciosos de pacientes en que se indicó cada antibiótico de segunda línea. N = 325.

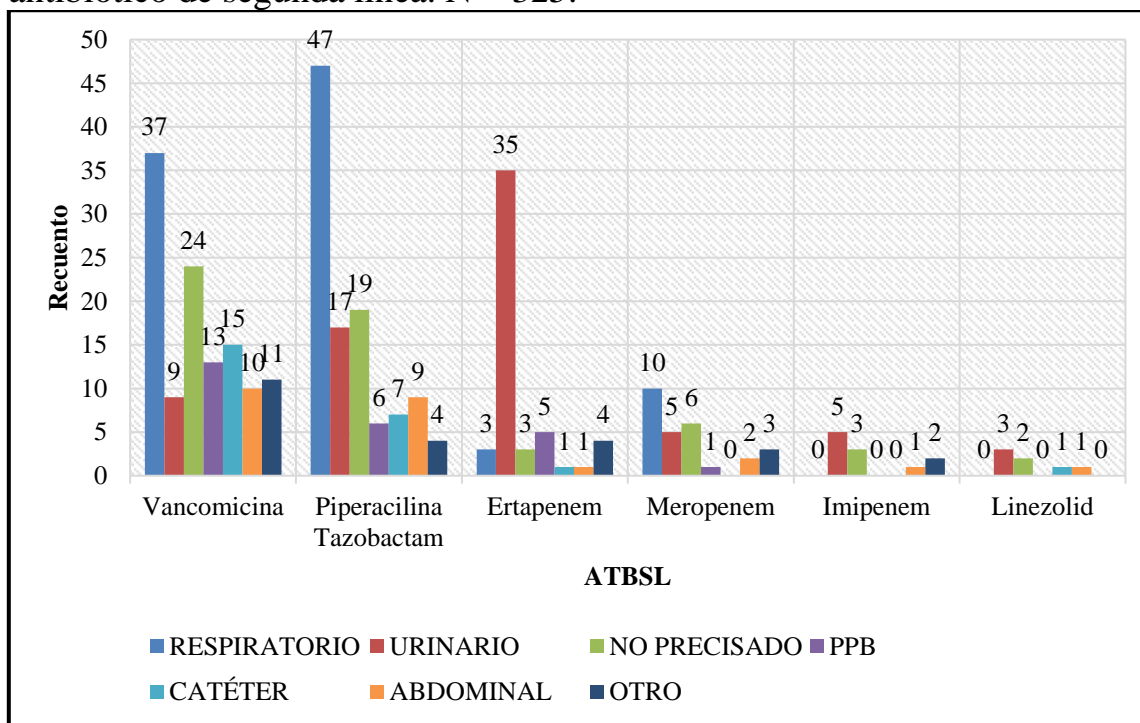


Gráfico no incluye uso para profilaxis quirúrgica (18 indicaciones). ATBSL = antibiótico de segunda línea. PPB = piel y partes blandas.

La Unidad Hemato-Oncológica (UHO) tuvo las terapias empíricas más extensas, con una duración promedio de $12,3 \pm 4,3$ días para vancomicina, $10,3 \pm 4,9$ días para piperacilina asociada a tazobactam y $12,0 \pm 2,0$ días para imipenem (Tabla N°9).

Tabla N°9. Duración en promedio de días de los tratamientos empíricos con antibióticos de segunda línea en cada servicio.

Servicio	Vancomicina $\bar{x} \pm DE$	Piperacilina Tazobactam $\bar{x} \pm DE$	Ertapene m $\bar{x} \pm DE$	Meropene m $\bar{x} \pm DE$	Imipene m $\bar{x} \pm DE$	Linezoli d $\bar{x} \pm DE$
MEI	$3,0 \pm 1,6$	$4,5 \pm 2,4$	$5,3 \pm 3,1$	$2,7 \pm 1,2$	11,0	-
UHO	$12,3 \pm 4,3$	$10,3 \pm 4,9$	4,0*	-	$12,0 \pm 2,0$	-
UNC	$5,4 \pm 4,5$	$6,6 \pm 3,9$	2,0*	$4,0 \pm 3,5$	-	-
NEF	$6,9 \pm 4,1$	$2,4 \pm 0,9$	13,0*	$5,0 \pm 1,4$	14,0*	-
UNI	$6,4 \pm 4,6$	$5,7 \pm 3,8$	8,0*	$4,5 \pm 2,1$	-	4,0*
CIR	$4,6 \pm 1,1$	$5,8 \pm 1,7$	7,0*	-	-	-
GER	$4,0 \pm 4,1$	$5,5 \pm 2,9$	9,0*	-	-	-
GAS	$4,4 \pm 3,0$	$6,0 \pm 5,6$	-	$11,0 \pm 4,2$	-	-
URO	3,0*	$2,0 \pm 1,4$	$6,5 \pm 3,7$	-	2,0*	-
NEU	$4,3 \pm 3,0$	$5,3 \pm 2,5$	3,0*	1,0*	-	-
MEF	$2,5 \pm 0,7$	$5,5 \pm 0,7$	-	8,0*	-	4,0*
TRA	12,0	8,0*	-	-	-	-
CAR	2,0*	$3,5 \pm 0,7$	-	-	-	-
CLQ	$2,5 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,7$	2,0*	-	-	-
OTO	$2,5 \pm 2,1$	-	-	-	$7,0 \pm 7,1$	-
PRE	1,0*	1,0*	-	-	-	-
PROMEDI O	$6,0 \pm 4,7$	$5,9 \pm 3,9$	$4,8 \pm 3,4$	$4,5 \pm 3,4$	$9,6 \pm 4,9$	$4,0 \pm 0,0$

MEI: Medicina Interna, UHO: Hemato-Oncología, UNC: Unidad Coronaria, NEF: Nefrología, UNI: Unidad Nefrológica Intensiva, CIR: Cirugía, GER: Geriatria, GAS: Gastroenterología, URO: Urología, NEU: Neurología, MEF: Medicina Física, TRA: Traumatología, CAR: Cardiología, CLQ: Clínica Quirúrgica, OTO: Otorrinolaringología, PRE: Parto. “ \bar{x} ” = promedio. DE = desviación estándar.

*Cantidad de datos insuficiente para calcular desviación estándar.

Existen distintos motivos por los cuales la indicación de un ATBSL puede terminar, por lo que, para efectos de este estudio, estas razones fueron abarcadas y definidas en la tabla N°5. Por su parte, las indicaciones de vancomicina, piperacilina con tazobactam (57,8%), meropenem (66,7%), imipenem (54,6%) y linezolid (42,9%), fueron finalizadas principalmente para continuar con terapias de menor espectro o debido a eventualidades (muerte del paciente, reacción adversa a medicamento, o patógeno identificado no susceptible al antibiótico en uso).

Por otro lado, entre las razones que dieron término a la indicación de ertapenem, este antibiótico fue usado el 61,5% de las veces hasta la mejora clínica del paciente, porcentaje que corresponde a la suma del 40,4% en que la indicación terminó cuando hubo éxito terapéutico (definido en Tabla N°5), más un 21,2% en que el paciente estuvo en condiciones para ser dado de alta con o sin antibióticos a nivel ambulatorio. (Tabla N°10).

Motivos de término de indicación definidos en Tabla N°5. Tabla no incluye las indicaciones por profilaxis (17 para vancomicina y 1 para piperacilina con tazobactam). RAM: reacción adversa a medicamento.

Motivo de Término de la Indicación	Vancomicina n (%)	Piperacilina Tazobactam n (%)	Ertapenem n (%)	Meropenem n (%)	Imipenem n (%)	Linezolid n (%)
Éxito	21 (17,6%)	33 (30,3%)	21 (40,4%)	7 (25,9%)	5 (45,5%)	4 (57,1%)
Alta	21 (17,6%)	13 (11,9%)	11 (21,2%)	2 (7,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Finalizados al lograr mejoría clínica (éxito + alta)	42 (35,3%)	46 (42,2%)	32 (61,5%)	9 (33,3%)	5 (45,5%)	4 (57,1%)
Descalación	53 (44,5%)	36 (33,0%)	15 (28,9%)	11 (40,7%)	5 (45,5%)	1 (14,3%)
Cambio de tratamiento	18 (15,1%)	21 (19,3%)	4 (7,7%)	4 (14,8%)	1 (9,1%)	2 (28,6%)
Fallece	4 (3,4%)	6 (5,5%)	0 (0,0%)	3 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
RAM	2 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Finalizados tempranamente (descalación + cambio de tratamiento + fallece + RAM)	77 (70,6%)	63 (57,8%)	20 (38,5%)	18 (66,7%)	6 (54,6%)	3 (42,9%)
Total	119 (100%)	109 (100%)	52 (100%)	27 (100%)	11 (100%)	7 (100%)

Microbiología

Los resultados de pruebas de laboratorio fueron ordenados por antibiótico. Así, para el total de 325 antibióticos prescritos, sin contar 18 indicaciones de profilaxis, se obtuvieron los resultados de 323 (100%) pruebas microbiológicas. De estas pruebas, 169 (52,3%) resultaron positivas, y al mismo tiempo, en estas pruebas se identificaron 177 patógenos (detalle en tabla N°11).

En cuanto a los episodios infecciosos en los que se usó vancomicina, en el 54,6% (65) no se identificó un agente infeccioso, mientras que en el 25,2% (30) de los casos se aislaron bacterias Gram (+) con rol patogénico (*Staphylococci* coagulasa-negativos se considera patógeno sólo si crece en 2 de 2 hemocultivos¹⁵) (tabla N°11). El 16,7% de las cepas aisladas en este caso fueron resistentes a la vancomicina.

Asimismo, para piperacilina asociada a tazobactam, el 55,5% (61) de los cultivos fueron negativos, mientras que en el 24,5% (27) se aisló un patógeno Gram (-). El 22,2% (6) de las cepas aisladas fueron resistentes a la asociación de piperacilina con tazobactam. En cuanto a los carbapenémicos, la susceptibilidad a estos antibióticos fue del 83,8% (ertapenem) al 72,7% (meropenem) (Tabla N°11).

Tabla N°11. Patógenos aislados en muestras de pacientes que recibieron antibióticos de segunda línea, y su susceptibilidad al mismo antibiótico.

Patógeno identificado	Vancomicina n (%)	Piperacilina Tazobactam n (%)	Ertapenem n (%)	Meropenem n (%)	Imipenem n (%)	Linezolid n (%)
Gram (+)	30 (25,2%)	16 (14,5%)	7 (12,3%)	4 (14,8%)	1 (9,1%)	6 (75,0%)
Gram (-)	18 (15,1%)	27 (24,5%)	37 (64,9%)	11 (40,7%)	5 (45,5%)	2 (25,0%)
Otros	6 (5,0%)	6 (5,5%)	0 (0,0%)	1 (3,7%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)
Sin patógeno identificado	65 (54,6%)	61 (55,5%)	13 (23,0%)	11 (40,7%)	4 (36,4%)	0 (0,0%)
Total	119 (100%)	110 (100%)	57 (100%)	27 (100%)	11 (100%)	8 (100%)
Susceptibilidad de patógenos identificados a cada antibiótico	Gram (+) n=30	Gram (-) n=27	Gram (-) n=37	Gram (-) n=11	Gram (-) n=5	Gram (+) n=6
Susceptible	19 (63,3%)	17 (63,0%)	31 (83,8%)	8 (72,7%)	4 (80,0%)	4 (66,7%)
Resistente	5 (16,7%)	6 (22,2%)	1 (2,7%)	2 (18,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Indeterminado	6 (20,0%)	4 (14,8%)	5 (13,5%)	1 (9,1%)	1 (20,0%)	2 (33,3%)

Porcentaje de sensibilidad y resistencia para vancomicina y linezolid considera sólo patógenos Gram (+), mientras que para piperacilina asociada a tazobactam, ertapenem, meropenem e imipenem, considera sólo patógenos Gram (-). No se consideraron pacientes con indicación de profilaxis para vancomicina y piperacilina asociada a tazobactam (17 y 1 casos, respectivamente). Siete pacientes tuvieron cultivos polimicrobianos. Un paciente no tuvo pruebas microbiológicas disponibles. “Otros” corresponde a patógenos no bacterianos. “Indeterminado” corresponde a exámenes sin prueba de susceptibilidad al antibiótico.

Factores de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes.

Cada episodio infeccioso tuvo en promedio 2,6 factores de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes reportados en la literatura (definidos en la tabla N°3). De los 207 episodios infecciosos, en 4 (1,9%) ocasiones los pacientes no tuvieron factores de riesgo según el registro clínico. Los factores de riesgo más comunes en pacientes que recibieron ATBSL fueron hospitalización prolongada (108; 52%), uso previo de antibióticos (90; 43%) y hospitalización reciente (83; 40%) (tabla N°12).

Tabla N°12. Factores de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes identificados en pacientes que recibieron antibióticos de segunda línea.

Factor de riesgo	% (n)
Hospitalización prolongada	52,2% (108)
Uso previo de antibióticos	43,5% (90)
Hospitalización reciente	40,1% (83)
Acceso venoso central	23,2% (48)
Inmunosupresión	22,2% (46)
Vía Urinaria Instrumentalizada	20,3% (42)
Paso por UPC	15,9% (33)
Cirugía reciente	15,5% (32)
Hemodiálisis	11,1% (23)
ITU a repetición	6,3% (13)
Alergia	5,3% (11)
Mucositis	3,4% (7)
Diálisis peritoneal	2,9% (6)
Ventilación mecánica	1,0% (2)
Institucionalizado	0,5% (1)

Se identificaron 4 pacientes que no contaban con factores de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes objetivados en el registro clínico electrónico. Definiciones se encuentran en tabla N°3.

En cuanto al uso previo de antibióticos como factor de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes (definido en tabla N°3), se encontró que los más comunes fueron las fluoroquinolonas (28; 31,1%) y cefalosporinas de tercera generación (15; 16,7%) en primer y segundo lugar, respectivamente. (Tabla N°13).

Tabla N°13. Antibióticos usados previamente a los cursos infecciosos que requirieron la indicación de un antibiótico de segunda línea. N = 90.

Antibiótico	Recuento
Fluoroquinolonas	28 (31,1%)
Cefalosporinas de tercera generación	15 (16,7%)
No indicado	12 (13,3%)
Metronidazol	8 (8,9%)
Piperacilina asociada a tazobactam	8 (8,9%)
Amikacina	6 (6,7%)
Ampicilina asociada a sulbactam	6 (6,7%)
Amoxicilina asociada a ácido clavulánico	5 (5,6%)
Vancomicina	5 (5,6%)
Ertapenem	4 (4,4%)
Otros	18 (20%)

“Fluoroquinolonas” incluye ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino, mientras que “cefalosporinas de tercera generación” incluye ceftriaxona, cefpodoxima y ceftazidima. “Otros” incluye antibióticos que tuvieron una frecuencia menor a 3.

Discusión

Todos los ATBSL en este trabajo (menos ertapenem) fueron usados principalmente como tratamiento empírico de infecciones con sospecha de resistencia a la primera línea de tratamiento (tabla N°4). Respecto a estos tratamientos, encontramos que tuvieron una duración de 6 días en promedio hasta el término de su indicación. El motivo que dio término a las indicaciones de ATBSL, fue principalmente para continuar el tratamiento con un antibiótico de menor espectro (descalación).

En cuanto a las terapias empíricas, los esquemas usados difieren entre hospitales debido a que cada recinto cuenta con su propia microbiota local. Esta variación de las terapias empíricas limita la posibilidad de comparar el presente estudio con trabajos realizados en otros centros hospitalarios. Pero a pesar de esto, Fitzpatrick et al¹⁶ evaluó en un estudio multicéntrico prospectivo las terapias empíricas, reportando un 34% de terapias empíricas sin actividad sobre las cepas aisladas. Esta cifra contrasta con el 22% de tratamientos con piperacilina asociada a tazobactam sin actividad sobre las cepas identificadas durante este estudio.

De-escalar la terapia a un antibiótico de menor espectro es una práctica que beneficia al paciente y disminuye los niveles de resistencia, según se describe en la literatura^{14,17-19}. Esta acción es una de las principales intervenciones de la sección de Infectología dentro del programa de *antimicrobial stewardship*, lo que

explica que sea el principal motivo de término de indicación para 4 de 6 ATBSL en este hospital (Tabla N°10).

A pesar de los beneficios de de-escalar la terapia antibiótica, la duración de los tratamientos empíricos con vancomicina y piperacilina asociada a tazobactam, fue de 6 días hasta el término de su indicación (Tabla N°8). Al respecto, podemos encontrar en la literatura que pacientes tratados por más de 3 días con vancomicina empírica no tienen mejores resultados en su salud, sino que están expuestos a más efectos adversos y mayor tasa de *Enterococci* Resistente a la Vancomicina²⁰. Debido a que la duración de las terapias empíricas evidenciadas en este trabajo puede estar influenciadas por la calidad del registro clínico electrónico, durante la recolección de información se revisó la concordancia de la historia clínica con la indicación de ATBSL para definir la duración real de un tratamiento.

En cuanto a la duración de las terapias empíricas entre los distintos servicios, la Unidad Hemato-Oncológica (UHO) fue el servicio con las terapias empíricas más prolongadas (Tabla N°10). En esta unidad, los tratamientos empíricos con vancomicina y piperacilina asociada a tazobactam tuvieron un promedio de 12 y 10 días de duración, respectivamente (Tabla N°9). Las guías clínicas para el manejo de pacientes con neutropenia febril (que es uno de los diagnósticos más frecuentes para el uso de ATBSL en esta unidad) recomiendan el uso de vancomicina restringida a complicaciones específicas, y que la duración de este

antibiótico no exceda el máximo de 3 días en el caso de no evidenciar infecciones por patógenos Gram-positivos en algún cultivo²¹. Considerando estas guías clínicas, se afirma que las terapias empíricas con vancomicina en esta unidad se prolongan en promedio 4 veces lo recomendado.

La causa de estas terapias prolongadas en la UHO puede ser que el equipo tratante considera al paciente hemato-oncológico como un paciente frágil y susceptible a infecciones. Esta práctica puede ser puesta a prueba mediante estudios locales que comparen *outcomes* clínicos de pacientes que recibieron ≥ 3 días de vancomicina versus aquellos que recibieron máximo tres días.

Debido a que varios trabajos^{22,23} relacionan el uso de antibióticos con niveles altos de resistencia en el ambiente nosocomial, se plantea evaluar intervenciones destinadas a reducir la duración de terapias empíricas, puesto que representan una fuente de uso inapropiado de antibióticos (según definiciones de Fritzpatrick et al¹⁶). La optimización del uso empírico de antibióticos podría tener beneficios clínicos tanto como económicos.

Por otra parte, en el presente trabajo también se determinó la tasa de susceptibilidad a antibióticos de los microorganismos que fueron identificados específicamente en estos pacientes del hospital, la cual osciló entre el 63,0% para piperacilina asociada a tazobactam y el 83,8% para ertapenem. Anterior el presente trabajo, sólo se contaba con la tasa de resistencia a los antibióticos del

total de los pacientes del hospital, clasificándolos sólo por servicio y tipo de cultivo¹¹.

Conocer la tasa de resistencia a antibióticos de los microorganismos aislados en estos pacientes permite apreciar los casos en que un paciente no está recibiendo terapia antibiótica efectiva para su infección. Al respecto, los datos de resistencia colectados en este trabajo muestran que la resistencia del total de patógenos identificados fue de 17% y 22% a vancomicina y piperacilina asociada a tazobactam, respectivamente (Tabla N°11). Estas cifras son cercanas al umbral de resistencia del 20% al 25% consensuado por distintas guías clínicas internacionales para recomendar un antibiótico como tratamiento empírico, por lo que un aumento de estas tasas, expone a los pacientes a mayor riesgo de bacteriemias, hospitalizaciones prolongadas y muerte^{24,25}.

Debido a que los porcentajes de resistencia son afectados por la incertidumbre del agente etiológico causante de infección, la precisión de un tratamiento empírico puede mejorar usando árboles de decisión que predigan la susceptibilidad de un patógeno al antibiótico¹³. Estos árboles de decisión entregan la probabilidad de que un patógeno bacteriano sea susceptible al antibiótico en uso, según los factores de riesgo de adquirir resistencia a los que ha estado expuesto un paciente.

En cuanto a la resistencia a carbapenémicos, se logró identificar 1 patógeno resistente entre 37 microorganismos aislados para ertapenem, 2 entre 11 para meropenem, y ningún microorganismo fue resistente a imipenem (Tabla N°11). Ertapenem tiene un bajo índice de resistencia debido a que el principal patógeno causante de infecciones del tracto urinario (foco más recurrente para el uso de ertapenem, figura N°4) es *Escherichia coli*¹¹, bacteria en la cual no es común detectar genes que otorguen resistencia a carbapenémicos a nivel nacional²⁶. Si bien, hasta donde sabemos, no existen estudios en Chile que midan la susceptibilidad de los patógenos en estos pacientes, sabemos que las tasas de susceptibilidad general eran sobre el 90%²⁶ para carbapenémicos, lo cual puede ser de utilidad para tratar infecciones no nosocomiales, más no para infecciones hospitalarias.

Para meropenem, imipenem y linezolid, las muestras microbiológicas obtenidas pueden ser insuficientes para evidenciar alguna tendencia.

En cuanto a los factores de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes, estos han sido descrito ampliamente en la literatura^{13,27-30}, estudiados a partir de cohortes de varios años de duración. Algunos de estos factores se relacionan más o menos con resistencia a antibióticos, y pueden presentar variaciones en sus definiciones. En relación con esto, se identificaron 4 casos en que el paciente no contó con factores de riesgo, y de estos casos, en un paciente se

aisló un microorganismo multi-resistente. Esto se puede deber a un registro clínico insuficiente, o en el peor de los casos, a la presencia de estos microorganismos en la comunidad.

La exposición nosocomial (hospitalización prolongada y hospitalización reciente) fue el principal factor de riesgo identificado (Tabla N°11), seguido por el uso previo de antibióticos. Las infecciones adquiridas en el ambiente hospitalario pueden producir estadías prolongadas y complicaciones en la salud de los pacientes², por lo que el uso de ATBSL en estas instancias tiene como objetivo tratar a los patógenos hospitalarios, que presentan mayores niveles de resistencia³¹.

Si bien, la exposición al ambiente hospitalario es un factor tomado en cuenta por los clínicos al momento de indicar un ATBSL, existen muchas variables que pueden alterar los niveles de resistencia de los microorganismos que infectan a los pacientes. Estas variables pueden ser la duración de la exposición, el servicio del cual proviene el paciente (y las tasas de resistencia en este servicio), o las intervenciones que éste ha tenido.

Respecto al uso previo de antibióticos como factor de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes, los principales fueron fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Aunque es sabido que todos los antibióticos causan presión selectiva³², existe evidencia que indica a las fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación como las principales responsables de la

inducción de cepas con beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE)³³⁻³⁵. Las fluoroquinolonas fueron usadas principalmente en el ambiente ambulatorio (datos no mostrados), donde este escenario se repitió 26 veces, versus 2 fluoroquinolonas usadas en el ambiente hospitalario, lo que puede ser explicado por una intervención realizada en el HCUCH, que buscó disminuir el uso de estos antibióticos³⁶.

En cuanto a la metodología, en este tipo de estudios es común usar Dosis Diaria Definida (DDD), por ser una medida comparable entre distintos hospitales y que refleja el uso cuantitativo de un fármaco^{37,38}. Sin embargo, en este trabajo se decidió medir el uso de cada antibiótico mediante el número de indicaciones y la duración de estos tratamientos en días (DOT por sus siglas en inglés). Esto debido a que la duración del tratamiento mide cualitativamente el uso de un fármaco, al ser comparado con un estándar de referencia.

Limitaciones.

La metodología empleada en este trabajo para elucidar patrones del uso de ATBSL puede inducir sesgos en la interpretación de los resultados. Por ejemplo, el período de estudio no permitió establecer tasas de resistencia a ATBSL en el caso de meropenem, imipenem y linezolid. Además, cada ATBSL fue usado en diversas indicaciones (Tabla N°8), dificultando la comparación con estándares de uso. Debido a esto, en este trabajo se discute principalmente la duración de las terapias empíricas. Esta limitación puede resolverse extendiendo la cantidad de pacientes incluidos en el estudio, con el fin de estudiar pacientes con indicaciones poco frecuentes.

Otra limitación puede ser la calidad de la información recolectada desde la ficha clínica electrónica. Para evitar obtener información equívoca, se comparó la información desde las distintas fuentes del registro clínico, estableciendo una jerarquía a la cual se acudió en caso de la información no fuese concordante. Este orden fue evolución diaria, indicaciones, apuntes de la visita diaria de Infectología.

Proyecciones.

Para finalizar, este trabajo puede ser la base para futuras intervenciones que busquen mejorar el uso de ATBSL, especialmente de los tratamientos empíricos. Este estudio puede ser replicado por periodos más prolongados, con una muestra más grande, para obtener patrones de uso en indicaciones poco frecuentes. Por otro lado, los factores de riesgos para infecciones por microorganismos multi-resistentes abarcados en este trabajo, pueden ser usados en modelos de predicción de resistencia a antibióticos mediante análisis de regresión logística multivariable, tal como hizo Vázquez-Guillamet et. Al.¹³, quien a partir de esto, generó árboles de decisión para tratar infecciones según su probabilidad de resistencia a antibióticos.

Conclusiones

Este estudio logró determinar los patrones de uso de los antibióticos vancomicina, piperacilina asociada a tazobactam, ertapenem, y meropenem, en el HCUCH, destacando el uso de estos como terapia empírica en pacientes que presentaron factores de riesgo para infecciones por microorganismos multi-resistentes según la literatura.

El objetivo específico de caracterizar el perfil del paciente que recibe ATBSL en el HCUCH se logró en este trabajo, el cual presenta alta morbilidad y alta exposición al ambiente nosocomial.

La duración de las terapias empíricas es una variable que puede ser objetivo de intervenciones para su mejora, especialmente en la Unidad Hemato-Oncológica, donde estas resultaron inapropiadas según las guías clínicas para el manejo del paciente con neutropenia febril.

Durante este trabajo también se logró determinar la resistencia de los patógenos aislados en pacientes que recibieron vancomicina, piperacilina asociada a tazobactam y ertapenem, la cual está en los rangos acordados por las distintas guías clínicas internacionales.

Se sugiere que en un futuro se evalúe la actividad de los tratamientos empíricos sobre las cepas identificadas en pacientes que reciben tratamiento con ATBSL.

Bibliografía

1. Jones CA, Davis JS, Looke DF. Death from an untreatable infection may signal the start of the post-antibiotic era. *Med J Aust.* 2017;206(7):292–293. doi:10.5694/mja17.00077.
2. Tejkalova R. [The current problems related to nosocomial infections and antibiotic resistance today]. *Vnitr Lek.* 2017;63(7–8):476–480.
3. Aminov RI. The role of antibiotics and antibiotic resistance in nature. *Environ Microbiol.* 2009;11(12):2970–2988. doi:10.1111/j.1462-2920.2009.01972.x.
4. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417–433. doi:10.1128/MMBR.00016-10.
5. Brüßow H. Infection therapy: the problem of drug resistance – and possible solutions. *Microb Biotechnol.* 2017;10(5):1041–1046. doi:10.1111/1751-7915.12777.
6. Suresh G, Das RK, Kaur Brar S, et al. Alternatives to antibiotics in poultry feed: molecular perspectives. *Crit Rev Microbiol.* septiembre 2017:1–18. doi:10.1080/1040841X.2017.1373062.
7. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antibacterial Use in 20 European Hospitals in 2006. *Clin Infect Dis.*

2009;49(10):1496–1504. <http://dx.doi.org/10.1086/644617>.

8. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. En: Davey P, ed. *Cochrane Database of Syst Rev*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. doi:10.1002/14651858.CD003543.pub4.
9. del Arco A, Tortajada B, de la Torre J, et al. The impact of an antimicrobial stewardship programme on the use of antimicrobials and the evolution of drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(2):247–251. doi:10.1007/s10096-014-2225-5.
10. de Kraker MEA, Abbas M, Huttner B, Harbarth S. Good epidemiological practice: a narrative review of appropriate scientific methods to evaluate the impact of antimicrobial stewardship interventions. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(11):819–825. doi:10.1016/j.cmi.2017.05.019.
11. Jemenao MI, Cádiz M, Osorio X, Silva F, Cifuentes M, Poblete E. *Reporte local*. Vigilancia epidemiologica de las infecciones asociadas a la atención de salud. 2015:1–36.
12. Vazquez-Guillamet C, Scolari M, Zilberberg MD, Shorr AF, Micek ST, Kollef M. Using the number needed to treat to assess appropriate antimicrobial therapy as a determinant of outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2014;42(11):2342–2349.

doi:10.1097/CCM.0000000000000516.

13. Vázquez-Guillamet MC, Vázquez R, Micek ST, Kollef MH. Predicting Resistance to Piperacillin-Tazobactam, Cefepime and Meropenem in Septic Patients With Bloodstream Infection Due to Gram-Negative Bacteria. *Clin Infect Dis*. 2017;65(10):1607–1614. doi:10.1093/cid/cix612.
14. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(5):1742–1748. doi:10.1128/AAC.01365-09.
15. Papadimitriou-Olivgeri I, Giormezis N, Papadimitriou-Olivgeris M, et al. Number of positive blood cultures, biofilm formation, and adhesin genes in differentiating true coagulase-negative staphylococci bacteremia from contamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(1):57–66. doi:10.1007/s10096-015-2506-7.
16. Fitzpatrick JM, Biswas JS, Edgeworth JD, et al. Gram-negative bacteraemia; a multi-centre prospective evaluation of empiric antibiotic therapy and outcome in English acute hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(3):244–251. doi:10.1016/j.cmi.2015.10.034.
17. Ohji G, Doi A, Yamamoto S, Iwata K. Is de-escalation of antimicrobials effective? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*.

2016;49:71–79. doi:10.1016/j.ijid.2016.06.002.

18. Viasus D, Simonetti AF, García-Vidal C, Niubo J, Dorca J, Carratala J. Impact of antibiotic de-escalation on clinical outcomes in community-acquired pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):547–553. doi:10.1093/jac/dkw441.
19. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40(1):32–40. doi:10.1007/s00134-013-3077-7.
20. Paul M, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD003914. doi:10.1002/14651858.CD003914.pub3.
21. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56–e93. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir073>.
22. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014;14:13. doi:10.1186/1471-2334-

14-13.

23. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:c2096.
24. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011;52(5):e103–e120. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
25. Daneman N, Low DE, McGeer A, Green KA, Fisman DN. At the threshold: defining clinically meaningful resistance thresholds for antibiotic choice in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;46(8):1131–1138. doi:10.1086/529440.
26. ISP, MINSAL. *Boletín de Resistencia Antimicrobiana.*; 2015.
27. Chen I-L, Lee C-H, Su L-H, Tang Y-F, Chang S-J, Liu J-W. Antibiotic consumption and healthcare-associated infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacilli at a large medical center in Taiwan from 2002 to 2009: implicating the importance of antibiotic stewardship. *PLoS One*. 2013;8(5):e65621. doi:10.1371/journal.pone.0065621.

28. Patel SJ, Oliveira AP, Zhou JJ, et al. Risk factors and outcomes of infections caused by extremely drug-resistant gram-negative bacilli in patients hospitalized in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2014;42(6):626–631. doi:10.1016/j.ajic.2014.01.027.
29. Kemp M, Holt H, Holm A, Kolmos HJ. [Elderly patients are at high risk from hospital-acquired infection]. *Ugeskr Laeger*. 2013;175(47):2874–2876.
30. Nelson RE, Nelson SD, Khader K, et al. The Magnitude of Time-Dependent Bias in the Estimation of Excess Length of Stay Attributable to Healthcare-Associated Infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(9):1089–1094. doi:10.1017/ice.2015.129.
31. Agarwal M, Larson EL. Risk of drug resistance in repeat gram-negative infections among patients with multiple hospitalizations. *J Crit Care*. 2018;43:260–264. doi:10.1016/j.jcrc.2017.09.033.
32. Kolar M, Urbanek K, Latal T. Antibiotic selective pressure and development of bacterial resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;17(5):357–363.
33. Goldstein RC, Husk G, Jodlowski T, Mildvan D, Perlman DC, Ruhe JJ. Fluoroquinolone- and ceftriaxone-based therapy of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: the risk of subsequent isolation of multidrug-resistant organisms. *Am J Infect Control*. 2014;42(5):539–541.

doi:10.1016/j.ajic.2014.01.005.

34. Paterson DL. “Collateral Damage” from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38(Supplement_4):S341–S345. <http://dx.doi.org/10.1086/382690>.
35. Aldeyab MA, Harbarth S, Vernaz N, et al. The impact of antibiotic use on the incidence and resistance pattern of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in primary and secondary healthcare settings. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(1):171–179. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04161.x.
36. Ávila F. Efecto de recomendaciones de uso en la utilización de ceftriaxona y quinolonas. Proyecto de residencia para optar al Título de Profesional Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Santiago. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. 2015. 24-35.
37. Cabrera A S, Sosa L, Arteta Z, et al. Uso racional de antimicrobianos en el departamento de medicina interna de un hospital universitario: resultados de una experiencia piloto. *Rev Chil infectología*. 2012;29(1):7–13. doi:10.4067/S0716-10182012000100001.
38. Barris Blundell D. *Farmacia profesional economía y gestión*. Haymarket; 1987. <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-estudios-utilizacion-medicamentos-cuestion-recursos-10021983>. Accedido abril 12,

2018.

CERTIFICADO

El Comité Ético Científico de Investigación (CECI) en Seres Humanos del Hospital Clínico Universidad de Chile, ha recibido el Formulario de Solicitud para revisión de:

Fichas clínicas de 200 pacientes que recibieron terapia con antibióticos de segunda línea.

Cuyo título de trabajo es: "**Caracterización del uso de antibióticos de segunda línea en un hospital de alta complejidad**".

El Dr. Mario Luppi, Jefe de la Sección de Infectología, afirma estar en conocimiento del trabajo mencionado y autoriza su realización.

Se otorga el certificado al investigador:

Sr. Francisco Loncón, Alumno de Química y Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. Participa como tutora de proyecto, la Srta. Fernanda Ávila, de la Sección de Infectología.

En Santiago, 22 noviembre de 2017.



Sra. Verónica Anguita Mackay
Presidenta Comité Ético Científico
Hospital Clínico U. de Chile



080



Nº 084

Santiago, 05 DIC. 2017

APROBACIÓN PARA REALIZACIÓN DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Dr. Manuel Domingo Castillo S., Director General (S) del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, autoriza la solicitud de revisión de fichas clínicas de 200 pacientes que recibieron terapia con antibióticos de segunda línea, del trabajo denominado **“Caracterización del uso de antibióticos de segunda línea en un hospital de alta complejidad”**.

Esta solicitud ha sido debidamente discutida y aprobada por el Comité Ético Científico o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, según consta en el Certificado Nº 080 del 22 de noviembre de 2017 y será conducido por el investigador Sr. Francisco Loncón, alumno de Química y Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile. Participa como tutora de proyecto, la Srta. Fernanda Avila, de la Sección de Infectología de nuestro Hospital Clínico.

Dado que se han cumplido los requisitos establecidos para conducir estudios en seres humanos en nuestra Institución, este Estudio cuenta con la autorización de la Dirección del Hospital para su realización, en los términos que establece el protocolo antes mencionado.



**DR. M. DOMINGO CASTILLO S.
DIRECTOR GENERAL (S)
HOSPITAL CLÍNICO U. DE CHILE**

XEN