



**UNIVERSIDAD DE CHILE**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**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

**FERNANDA ÁVILA OESTERLE**

**Directores**

- Profesor Q.F Ariel Castro
  
- Profesor Q.F Rafael Pineda

**Co-Directores**

- Doctor Mario Luppi

Santiago de Chile  
2015

## **AGRADECIMIENTOS**

Al finalizar este proceso, no me queda más que agradecer.

Comenzando por mi familia, que me ha apoyado de todas las formas que pueden existir durante todos los días que se prolongó este interminable postgrado. A mis padres, hermanos, cuñados y sobrinas que me llenaron de alegría y me motivaron a seguir a pesar de las tardanzas que se presentaron en el camino. Después de todo, ¡finalmente terminé!

A Mirko, fundamental para mí. Por apoyarme, contenerme, motivarme y levantarme en cada momento. Por diseñarme cuanto tríptico, afiche, diapositiva o esquema se me ocurrió y por modificarlos con la cara llena de amor cada vez que quise. Mil gracias.

A mis amigos que siempre han estado y me han apoyado. A Caro y Tami, mis compañeritas de Especialidad que me ayudaron siempre y fueron un apoyo fundamental durante estos casi tres años.

A los infectólogos, Doctor Olivares, Doctor Gaete y Doctor Luppi, por entregarme la infinidad de conocimientos que recibí, por apoyarme y ayudarme durante todo el proyecto. Por darme un espacio en su equipo, por confiar en mí y por hacerme sentir tan cómoda y feliz entre ustedes. A la Señorita Jeannette por ayudarme siempre que pudo con la mejor disposición.

A mis profesores, por revisar mi trabajo una y otra vez, con eterna paciencia y por facilitarme toda la información y conocimientos que necesité.

A todos quienes siempre están y estuvieron y que permitieron que me formara profesional y personalmente hasta hoy.

Gracias por ayudarme y permitirme terminar este camino hoy día.

**Con fe, lo imposible lograr.**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN:</b> .....	<b>6</b>
<b>SUMMARY:</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN:</b> .....	<b>8</b>
<b>OBJETIVOS:</b> .....	<b>15</b>
<b>METODOLOGÍA:</b> .....	<b>16</b>
- Diseño de la investigación:.....	16
- Descripción de las Fases del estudio:.....	19
o Fase I: Recolección de información de pacientes para evaluar calidad de uso de ceftriaxona y fluoroquinolonas:.....	19
o Fase II: Elaboración de recomendaciones de uso para los tratamientos empíricos de enfermedades adquiridas en la comunidad:.....	19
o Fase III: Difusión de las Recomendaciones de Uso:.....	20
o Fase IV: Recolección de información de pacientes para evaluar calidad de uso de ceftriaxona y fluoroquinolonas:.....	20
o Fase V: Medición y evaluación del efecto de las Recomendaciones de Uso en la calidad y cantidad de utilización de ceftriaxona y fluoroquinolonas:.....	21
<b>RESULTADOS:</b> .....	<b>24</b>
- Elaboración Recomendaciones de Uso:.....	24
- Características basales de la muestra:.....	25
- Evaluación del efecto de Recomendaciones de Uso en la disminución de la proporción de prescripciones inadecuadas de ceftriaxona y fluoroquinolonas:.....	26
- Comparación de la calidad de la utilización de ceftriaxona y fluoroquinolonas antes y después de la implementación de las Recomendaciones de Uso:.....	27
- Comparación de la cantidad de utilización de ceftriaxona y fluoroquinolonas antes y después de la implementación de las Recomendaciones de Uso:.....	29

<b>DISCUSIÓN:</b> .....	<b>31</b>
<b>CONCLUSIONES:</b> .....	<b>35</b>
<b>REFERENCIAS:</b> .....	<b>36</b>
<b>ANEXOS:</b> .....	<b>45</b>
- ANEXO I: Ficha de recolección de datos.....	46
- ANEXO II: Definiciones:.....	47
- ANEXO III: Tríptico para difusión:.....	48
- ANEXO IV: Afiche para difusión:.....	50
- ANEXO V: Indicadores y variables por foco de infección, antes y después de la difusión de las Recomendaciones de Uso.....	51
- ANEXO V: Recomendaciones de Uso diseñadas:.....	52

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

<b>Figura 1:</b> Esquema de trabajo.....	18
<b>Figura 2:</b> Flujograma para medición de la calidad de utilización de ceftriaxona y fluoroquinolonas.....	22
<b>Figura 3.</b> Proporción de prescripciones inadecuadas antes y después de la difusión de las Recomendaciones de Uso.....	26
<b>Figura 4.</b> Consumo de antibióticos en DDD/100 camas/día antes y después de la difusión de las Recomendaciones de Uso.....	29
<b>Tabla 1:</b> Características basales de los pacientes.....	25
<b>Tabla 2.</b> Indicadores y variables por foco de infección, antes y después de la difusión de las Recomendaciones de Uso.....	28
<b>Tabla 3.</b> Consumo de antibióticos en DDD/100 camas/día según tipo de servicio clínico, antes y después de la difusión de las Recomendaciones de Uso.....	30

## RESUMEN

**Fundamentación:** Actualmente cerca de la mitad de las prescripciones de antibióticos son inadecuadas, lo que aumenta la presión selectiva y la resistencia bacteriana. Cefalosporinas y fluoroquinolonas son familias de antibióticos ampliamente relacionadas con este fenómeno: Se han asociado con un aumento de las bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas y son un factor de riesgo para infecciones por *Clostridium difficile*, por lo que las agencias reguladoras proponen intervenciones que busquen racionalizar su uso.

**Objetivo:** Evaluar el efecto de recomendaciones de uso en la proporción de prescripciones inadecuadas de ceftriaxona y fluoroquinolonas.

**Metodología:** Se desarrolló en un hospital universitario, un estudio de antes y después, prospectivo e intervencional, que consistió en el diseño y difusión de recomendaciones de uso para los tratamientos empíricos de enfermedades infecciosas adquiridas en la comunidad. Se comparó la calidad y la cantidad de uso de ceftriaxona y FQ antes y después de la intervención. Los *outcomes* medidos fueron la proporción de prescripciones inadecuadas y las dosis diarias definidas. Se analizaron los datos por medio de pruebas estadísticas como el Test de Chi cuadrado, corrección de Fisher y Test de Student.

**Resultados:** Se midió el impacto de las recomendaciones de uso en una muestra de 206 pacientes hospitalizados con diagnósticos de enfermedades infecciosas adquiridas en la comunidad. Con la implementación de las recomendaciones de uso se logró disminuir en un 35% las prescripciones inadecuadas de antibióticos, siendo el efecto más visible en lo referente a la indicación y duración de las terapias. Se observó una disminución del consumo de ceftriaxona y levofloxacino y un aumento significativo de la utilización de ampicilina/sulbactam.

**Conclusiones:** La implementación de recomendaciones de uso basadas en la evidencia científica disponible y en la susceptibilidad bacteriana local, permitió disminuir la proporción de prescripciones inadecuadas y reducir el consumo de ceftriaxona y fluoroquinolonas, en un hospital universitario de alta complejidad.

## **“Effects of therapeutic use recommendations in the utilization of ceftriaxona and fluoroquinolones”**

### **SUMMARY**

**Background:** Nowadays near to the half of antibiotic prescriptions are inadequate, which leads to an increase of the selective pressure and antibiotic resistance. Cephalosporins and fluoroquinolones are two families of antibiotics closely related with this phenomenon: their use has been associated with an increase of  $\beta$ -lactamase-producing-bacteria and also represent a risk factor to *Clostridium difficile* infection, for this reason the regulatory agencies are constantly proposing interventions in order to rationalize the use.

**Objective:** To assess the impact of the therapeutic use recommendation of ceftriaxone and fluoroquinolones in the inadequate prescription ratio.

**Methodology:** This project was developed in a University Hospital, based in a prospective and interventional study, which included the design and diffusion of therapeutic use recommendations for the empiric treatment of infectious diseases acquired in the community. The quality of use and consumption of ceftriaxone and FQ, before and after the intervention, were compared. The outcomes were measured according to the proportion of inadequate prescriptions and the defined daily dose and the database were analyzed using statistical tests, such as, Chi Square Test, Fisher Correction and Student Test.

**Results:** The impact of therapeutic use recommendations was measured in 206 hospitalized patients with the following diagnosis: infectious diseases acquired in the community. As a result of the implementation of these recommendations, the inadequate antibiotic prescription was decreased in a 35%, being the indication and duration of therapy the most observable effect. Regarding to the amount of drugs used a decrease of the ceftriaxone and levofloxacin consumption and increase in the ampicillin/sulbactam use was observed.

**Conclusions:** The implementation of therapeutic use recommendations based on the available scientific evidence and the local bacterial susceptibility allows to decrease the inadequate prescription ratio and reduces the consumption of antibiotics in a High Complexity University Hospital.

## INTRODUCCIÓN

Antes del descubrimiento de los antibióticos (ATB) la principal preocupación a nivel mundial, debido a su alta mortalidad, eran las enfermedades infecciosas. Sin embargo, con la aparición de la penicilina se lograron controlar las infecciones y reducir significativamente las muertes por estas causas<sup>1,2</sup>.

No obstante, y a pesar del positivo impacto que causaron en un comienzo, con el paso de los años el uso de los ATB se ha convertido en un problema global<sup>3</sup>, ya que se ha descrito ampliamente que cerca del 50% de sus prescripciones son inadecuadas<sup>4,5</sup>, es decir la mitad de los pacientes pueden recibir tratamientos innecesarios, terapias prolongadas y/o dosis incorrectas. Dicho fenómeno ocurre tanto a nivel comunitario, como intrahospitalario. En la comunidad la indicación de ATB para enfermedades virales, principalmente respiratorias, y a nivel hospitalario la asociación de ATB, el uso de fármacos de amplio espectro y la falta de de-escalación una vez identificado el agente son las principales causas de uso irracional<sup>6</sup>. Todo lo anterior genera selección de cepas bacterianas resistentes a ATB y por tanto descontrol de las enfermedades infecciosas causadas por dichos agentes<sup>7</sup>.

La resistencia bacteriana se asocia con fracasos de tratamientos, extensión de estadías hospitalarias, reiteradas demandas de visitas médicas, camas de hospitales bloqueadas a nuevos pacientes, pérdida de tiempo productivo, aumento de morbilidad, mortalidad y costos, tanto para los pacientes como para los Servicios de Salud<sup>3,8</sup>.

El aumento de la mortalidad y la morbilidad son las consecuencias más importantes de la resistencia bacteriana<sup>8</sup>. Al seleccionar cepas resistentes se provoca disminución de alternativas terapéuticas eficaces para tratar infecciones comunitarias y nosocomiales<sup>9</sup>, lo que se suma a la disminución del desarrollo de nuevos agentes ATB<sup>7,10</sup>.

Actualmente la investigación y desarrollo de nuevas moléculas antibacterianas tiene un costo aproximado de 0,5 billones de dólares<sup>8</sup>. Dicha inversión debe ser recuperada dentro del período de vigencia de la patente (10 a 12 años) después de haber lanzado el compuesto al mercado, tiempo durante el cual las bacterias expuestas al nuevo fármaco, pueden desarrollar mecanismos de resistencia y por tanto, esta nueva molécula pierde eficacia<sup>8</sup>. Frente a este panorama, el interés de la industria farmacéutica por el área de los ATB es escaso, dejando como única alternativa usar apropiadamente los fármacos disponibles.



La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el uso apropiado de los ATB como: “El uso (indicación) costo efectivo de los ATB, maximizando su uso terapéutico, minimizando sus efectos tóxicos o adversos y el desarrollo de resistencia”<sup>7</sup>. Existe evidencia que una prescripción adecuada puede reducir las tasas de resistencia, por lo que las agencias reguladoras y organizaciones mundiales respaldan iniciativas que tiendan a disminuir y mejorar el uso de ATB, como también el desarrollo de nuevos fármacos<sup>1,8</sup>.

Todas las clases de ATB se asocian con la resistencia bacteriana, sin embargo, existen familias relacionadas en mayor medida con el aumento de este fenómeno, como lo son las cefalosporinas y fluoroquinolonas (FQ), ambos grupos son altamente utilizados tanto a nivel comunitario como hospitalario, trayendo consigo importantes consecuencias ecológicas<sup>11,12</sup>.

El uso desmedido de FQ se asocia principalmente a la expresión de mecanismos de resistencia en bacterias Gram negativas<sup>13</sup>, además de un mayor riesgo de posterior aislamiento e infección clínica por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), *Enterococcus* Resistente a Vancomicina (ERV) y *Clostridium difficile* (CD)<sup>14</sup>. El uso excesivo de FQ también se relaciona con un aumento de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, la que a su vez se asocia con menor susceptibilidad a otra clase de ATB<sup>15</sup>. Cerca del 30% de los pacientes tratados con FQ tiene riesgo de presentar posterior colonización en su tracto gastrointestinal con bacterias resistentes<sup>16</sup>.

Estudios reportaron que el 10% de los pacientes que reciben algún tratamiento ATB presenta resistencia bacteriana a cefalosporinas de tercera generación<sup>17</sup>, mientras que el 34% de los pacientes críticos infectados por *Enterobacter spp.* son resistentes a esta familia<sup>18,19</sup>. Por otra parte, el uso de cefalosporinas de tercera generación se relaciona con un aumento de bacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y representa un factor de riesgo para infecciones por CD<sup>11,20</sup>.

Las BLEE son una familia de proteínas capaces de hidrolizar beta-lactámicos y corresponde al principal mecanismo por el cual bacterias Gram negativas desarrollan resistencia a esa clase de ATB<sup>21</sup>. En los últimos años las BLEE han emergido como el principal problema de salud pública<sup>22</sup> y se cree que su rápida diseminación se debe principalmente a la presión selectiva causada por el uso de ATB de amplio espectro en la medicina humana, veterinaria y en la producción de alimentos<sup>21</sup>.

Las primeras bacterias con este mecanismo de resistencia fueron aisladas en infecciones nosocomiales o en brotes, sin embargo, en la actualidad se pueden encontrar fácilmente en infecciones adquiridas en la comunidad. Las BLEE se definen por la capacidad de hidrolizar cefalosporinas de espectro extendido y monobactanes, además de su susceptibilidad a inhibidores de beta-lactamasas, tales como ácido clavulánico o tazobactam. No obstante, estas proteínas carecen de actividad sobre ATB carbapenémicos<sup>23</sup>. Un informe de la OMS demostró que, hoy en día la resistencia a cefalosporinas de tercera generación por medio de BLEE en *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* es generalizada<sup>24</sup>.

En un estudio multinacional, se encontró que un 16,3% de los cultivos aislados de pacientes con apendicitis tenían bacterias Gram negativas productoras de BLEE, siendo esta presencia variable en distintas zonas geográficas, por ejemplo, el 28% en la región de Asia-Pacífico y 4,4% en Europa<sup>25</sup>. En China entre el 55 y 65% de las bacterias Gram negativas son resistentes por medio de BLEE<sup>26</sup>, mientras que en la India, de 225 *Klebsiella pneumoniae* aisladas el 95% eran productoras de BLEE y el 56% de ellas se encontraron en la comunidad<sup>27</sup>.

En EE.UU hay reportes que señalan que el 19% de las infecciones eran causados por Enterobacterias productoras de BLEE, de las cuales el 23% correspondían a *Klebsiella pneumoniae* y el 19% a *Escherichia coli*, representando 26.000 infecciones y 1.700 muertes al año<sup>28</sup>. Latinoamérica no es la excepción, ya que las cifras de resistencia a cefalosporinas de tercera generación se sitúan entre un 11 y 25% para *Escherichia coli* y entre un 45 y 52% para *Klebsiella pneumoniae*<sup>22</sup>.

Datos recientes de nuestro país indican que aproximadamente el 10% de las *Escherichia coli* aisladas en cultivos ambulatorios son resistentes a cefalosporinas de tercera generación, mientras que cerca del 20% lo son en pacientes hospitalizados. Con respecto a las *Klebsiella pneumoniae* sólo se registra un 30% de susceptibilidad a cefotaxima en pacientes hospitalizados<sup>29</sup>.

Datos del año 2013 de un hospital universitario de la Región Metropolitana, mostraron resultados similares respecto al grado de resistencia de *Escherichia coli*, no así para *Klebsiella pneumoniae* que presenta un 55% de resistencia a cefalosporinas de tercera generación en pacientes hospitalizados en unidades no críticas. En estas unidades existen mejores susceptibilidades a amikacina, cotrimoxazol y ciprofloxacino (17%, 37% y 41% de resistencia, respectivamente). Mientras que en unidades críticas se observó que 1 de cada 4 cepas de *Escherichia coli* son resistentes a cefalosporinas de tercera generación, mientras que *Klebsiella pneumoniae* registra un 64% de resistencia a cefotaxima<sup>30</sup>.

Dada la alta frecuencia con que se aíslan cepas resistentes a cefalosporinas, los prescriptores se ven en la necesidad de indicar el uso clínico de carbapenémicos, grupo terapéutico que tiene un costo más elevado comparado con las cefalosporinas y se asocia a un aumento de la aparición de carbapenemasas, enzimas capaces de hidrolizar ATB carbapenémicos, situación que limita aún más las alternativas de tratamiento<sup>8</sup>.

Por otra parte, el uso por períodos prolongados de ATB de amplio espectro, como cefalosporinas y FQ, altera la flora bacteriana normal del cuerpo, facilitando la colonización por CD en el tracto intestinal<sup>31</sup>. En particular el uso de FQ se asocia con la aparición de cepas de CD hipervirulento<sup>32</sup>.

El *Clostridium difficile* es un bacilo Gram positivo anaerobio esporulado, responsable de la mayor parte de las diarreas nosocomiales en población adulta, tanto en hospitales como en instituciones de cuidados de pacientes geriátricos<sup>33</sup>. En EE.UU es el principal patógeno causante de infecciones asociadas a la atención de salud, incluso superando a SAMR<sup>34</sup>.

Entre los efectos adversos relacionados con infecciones por CD se incluyen colectomías, cuadros de recurrencias y readmisiones hospitalarias<sup>35</sup>. En EE.UU se describió un incremento en la incidencia de infecciones por CD desde una tasa basal de 0,68% de todas las admisiones hospitalarias entre 1989 y 1999 a un 1,2% el año 2000. La proporción de pacientes que requirieron colectomías o que fallecieron por la misma causa aumentó de un 1,6% a un 3,2%<sup>36</sup>.

La recurrencia de infecciones por CD es otra causa de morbilidad en los pacientes. Entre un 10-30% de ellos desarrollan al menos una recurrencia luego del diagnóstico inicial de CD<sup>37</sup>. Luego de la primera recurrencia, el riesgo de un tercer episodio incrementa a un 40% y posterior a la segunda recurrencia, el riesgo de una tercera aumenta a un 50%<sup>38</sup>. Aproximadamente el 12% de los pacientes con infecciones por CD tienen al menos dos recurrencias y el 6% tiene más de tres episodios de infecciones por CD<sup>39-41</sup>.

La mortalidad asociada a los cuadros de CD es una de las mayores preocupaciones, entre el año 2000 y 2006 en el Reino Unido ocurrieron 15 mil muertes relacionadas con la infecciones causadas por CD<sup>42</sup>. En Canadá se estima que se produjeron entre 1.000 y 3.000 muertes entre 1999 y 2003, representando 10,9 casos por cada 1.000 hospitalizaciones, aumentando este indicador a 27,1 el año 2005<sup>43</sup>. En EE.UU los casos de CD aumentaron de 31 a 61 cada 100.000 casos entre el año 1996 y 2013, respectivamente<sup>44</sup>.

El año 2000, en un hospital universitario de la ciudad de Santiago de Chile se identificaron 31 casos de diarrea asociados a CD, durante 4 meses de vigilancia pasiva<sup>33</sup>. Posteriormente, el año 2003 en el mismo establecimiento se identificaron 136 casos de diarrea por CD entre 25.692 egresos hospitalarios, con una incidencia de 0,53 casos por 100 egresos/año<sup>45</sup>. En ambos estudios el factor común entre los pacientes que desarrollaron infecciones por CD fue haber sido expuestos previamente a terapias ATB con FQ o cefalosporinas de tercera generación<sup>33,45</sup>. Datos de vigilancia del año 2013 del mismo centro, reportan tasas más altas de infección por CD, cercanas a 24 cada 10.000 días camas ocupadas<sup>46</sup>.

A nivel nacional, la vigilancia del Instituto de Salud Pública (ISP) durante el período 2012-2013 confirmó un total de 943 muestras de CD del total de 1.353 muestras recibidas para el estudio. El 46,7% de las muestras confirmadas provenían de la Región Metropolitana, y el 95,8% procedía de centros asistenciales de mayor complejidad. Con respecto al grupo etario, fueron los pacientes de 65 años o más los principales afectados, siendo principalmente de sexo masculino<sup>47</sup>.

Debido a las múltiples consecuencias de las infecciones por CD, dicha infección tiene un profundo impacto económico en los sistemas de atención de salud. Una cohorte americana del año 2011, señala que el costo promedio para los casos de CD fue significativamente mayor (\$55.769 dólares versus \$28.609 dólares), al igual que la estancia hospitalaria (21 vs 10 días)<sup>48</sup> al compararlos con pacientes sin CD. En España, en el año 2012 se estimó que anualmente se produjeron 7.601 episodios de diarrea por CD (incidencia de 17,1 episodios/año/10.000 altas hospitalarias), con un gasto anual para el Sistema Nacional de Salud de 36 millones de dólares. Mientras que el costo total de las recurrencias fue de 11,6 millones de dólares anuales, correspondiendo el 95,6% del gasto a la prolongación en la duración de la estancia hospitalaria<sup>49</sup>.

Existen datos que han permitido comparar la mortalidad y los costos asociados a infecciones por bacterias productoras de BLEE versus organismos susceptibles a cefalosporinas, observándose que las infecciones por microorganismos resistentes son un predictor significativo de mortalidad (35% vs 18%) y aumento de estadía hospitalaria (11 vs 5 días), incrementando 1,57 veces el costo promedio de la hospitalización<sup>50</sup>. Además, se vió que aquellos pacientes que se infectan por bacterias resistentes son más propensos de tener un fracaso en el tratamiento<sup>51</sup>.

Ante el complejo escenario del uso inadecuado de ATB y su impacto en la resistencia bacteriana, las agencias reguladoras proponen ciertas intervenciones con el fin de lograr un uso apropiado, entre las que se encuentran:

- Restringir de uso de FQ y cefalosporinas de segunda y tercera generación. Esta acción demostró una reducción sostenida de los casos de CD<sup>11,52</sup>, disminución de la colonización por *Acinetobacter spp.* y un mejor perfil de susceptibilidad de *Pseudomonas aeruginosa*<sup>53</sup>.
- Acortar los días de tratamientos ATB. Las terapias prologadas se asocian a mayor incidencia de CD<sup>32</sup>.
- Promover el cambio o “switch” a terapia oral tan pronto como el paciente se estabilice. Este ejercicio demostró reducir los días de hospitalización y sus riesgos asociados<sup>32</sup>.
- Ajustar los tratamientos empíricos según la microbiología local y de cada paciente ya que la exposición prolongada a ATB de amplio espectro trae consigo presión selectiva y aumento de cepas multiresistentes<sup>32</sup>.
- Preferir el uso de otra clase de ATB, como las penicilinas y las tetraciclinas, debido a que éstas tienen un impacto menor en la ecología bacteriana<sup>32</sup>.
- Implementar políticas restrictivas de ATB en combinación con medidas eficaces de control de infecciones con el propósito de prevenir la diseminación de microorganismos resistentes<sup>5,54</sup>.

En una revisión The Cochrane Collaboration del año 2013, se demostró que por medio de medidas persuasivas, se logró disminuir en un 42,3% las prescripciones inadecuadas de ATB, mientras que a través de medidas restrictivas se logró una disminución de un 34,7%. Los autores sugieren la implementación de éstas últimas cuando la necesidad es urgente, sin embargo ambas intervenciones son igualmente eficaces después de 6 meses<sup>55</sup>. En Cuba la implementación de programas de uso racional de ATB por medio de medidas restrictivas y persuasivas logró disminuir de un 40% a un 20% las prescripciones inapropiadas<sup>1</sup>.

Recomendaciones internacionales llaman a disponer de guías terapéuticas elaboradas localmente considerando la realidad microbiológica y su susceptibilidad. Si bien los tratamientos deben ser individualizados paciente a paciente, estas recomendaciones buscan entregar el marco científico para una elección racional<sup>6</sup>. El cumplimiento de Recomendaciones de Uso (RU) demostró tener un efecto beneficioso en los resultados clínicos, estadía hospitalaria y costos<sup>6</sup>.

La experiencia cubana demostró que la implementación de un programa de control de ATB a nivel hospitalario reduce los costos por uso de ATB en un 40% y las tasas de infecciones nosocomiales<sup>56</sup>. Una experiencia similar fue reportada en un hospital alemán, donde se buscó reducir la duración del tratamiento ATB para la neumonía nosocomial y comunitaria, logrando disminuir significativa el consumo total de ATB y los costos, con una incidencia de pacientes fallecidos que no varió significativamente entre ambos grupos<sup>57</sup>.

Otras medidas que demostraron resultados beneficiosos han consistido en el desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia médica por medio de la formación de un grupo multidisciplinario de facultativos que monitorizó dichas medidas y su impacto. Como resultado se obtuvo un ahorro entre 1 y 2,3 millones de dólares, y la reducción de 54% de los casos de neumonía asociada a ventilación mecánica y un 18% de la estancia hospitalaria <sup>58</sup>.

La realidad nacional de programas de control de ATB nos señala que el 48,1% de los 29 hospitales públicos y clínicas, cuenta con un comité independiente de antimicrobianos, mientras que el 17,2% no cuenta con programas de restricción. En aquellos centros asistenciales donde existe supervisión de uso de ATB, éstos van dirigidos específicamente al grupo de carbapenémicos y glicopéptidos y en menor proporción al uso restringido de ciprofloxacino (68%) y ceftriaxona (57%) <sup>59</sup>. Todos estos programas buscan controlar y disminuir el consumo irracional de ATB.

Un método ampliamente utilizado y descrito en la literatura para evaluar tendencias de consumo o el efecto de políticas de intervención en el uso de medicamentos, es el de las Dosis Diarias Definidas (DDD), la que se define como la dosis diaria media de un medicamento para un adulto en su indicación principal y no se ve afectada ni por los costos, ni por el contenido de las diferentes presentaciones <sup>60</sup>. Generalmente, a nivel hospitalario se expresa en DDD/100 camas/día y refleja cuántos pacientes están recibiendo diariamente un tratamiento estándar de un medicamento específico por cada 100 camas <sup>61</sup>.

En nuestro país hasta el año 2008 existían escasos estudios que midieran el consumo de ATB mediante la metodología de las DDD, de los cuales sólo tres evaluaron su utilización a nivel comunitario <sup>62-65</sup>. A nivel hospitalario, el año 2008 se registró que ceftriaxona fue el ATB más consumido en los 29 hospitales encuestados, representando por día cerca de 18 tratamientos por cada 100 camas ocupadas. Ciprofloxacino, la única FQ incluida registró valores promedio de 0,68 DDD/100 cama/día <sup>59</sup>. Posteriormente, un hospital público de alta complejidad de la ciudad de Santiago registró un consumo de 14,6 DDD/100 camas/día de ceftriaxona, representando cerca del 30% del consumo total de ATB del establecimiento. En el caso de ciprofloxacino las DDD/100 camas día fueron de 0,89, utilizándose mayoritariamente en las unidades de paciente crítico <sup>12</sup>.

Lo que ocurre en Chile, se asemeja a las tendencias internacionales, donde las cefalosporinas de tercera generación habitualmente aparecen como los ATB de elección <sup>66-68</sup>.

A nivel local, en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile se han desarrollado intervenciones que busquen lograr un uso racional de ATB de primera línea, como los son cefalosporinas y FQ. Los esfuerzos se han enfocado en controlar ATB de segunda línea como son carbapenémicos, tigeciclina, linezolid, vancomicina, piperacilina/tazobactam, entre otros. Por lo tanto, y basándose en la evidencia expuesta se diseñó un proyecto de investigación con los siguientes objetivos:

Objetivo principal:

- Evaluar el efecto de RU en la proporción de prescripciones inadecuadas de ceftriaxona y FQ.

Como objetivos específicos se planteó:

1. Comparar la calidad de la utilización de ceftriaxona y FQ antes y después de la implementación de las RU.
2. Comparar el consumo de los ceftriaxona y FQ antes y después de la implementación de las RU.

## METODOLOGÍA

### *Diseño de la investigación:*

Buscando lograr un uso racional de ceftriaxona y FQ en el establecimiento, se realizó un estudio de antes y después, prospectivo intervencional, que midió el efecto de la aplicación de RU para los tratamientos empíricos de cuatro patologías infecciosas adquiridas en la comunidad donde se registra alta prescripción de esta clase de ATB. Las RU buscaron disminuir el consumo de cefalosporinas y FQ y promover el uso de ATB que posean menor impacto en la resistencia bacteriana.

Para medir el efecto de dichas RU se evaluó la calidad y el consumo de los ATB. La calidad de la utilización se midió con respecto a las RU, mientras que el consumo se estableció por medio del cálculo de las DDD.

Para el presente proyecto se determinó una muestra representativa del establecimiento, la cual fue calculada por medio del programa estadístico STATA®, considerándose los siguientes parámetros: 50% de prescripciones inadecuadas de ATB pre intervención y 30% de prescripciones inadecuadas post intervención basándose en la literatura<sup>4,5</sup>, un sobremuestreo del 10%, un error  $\alpha$  de 5% y una potencia de un 80%. Así se obtuvo un tamaño de muestra de 206 pacientes, considerando 103 pacientes pre y post intervención que cumplieran con los siguientes criterios:

### Criterios de inclusión:

- Pacientes hospitalizados con diagnóstico o sospecha de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), Infecciones del Tracto Urinario (ITU), Infecciones Intra-abdominales (IIA) o Meningitis Bacteriana (MB)
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes hospitalizados en cualquier servicio del HCUCH, excepto Pediatría y Psiquiatría.

### Criterios de exclusión:

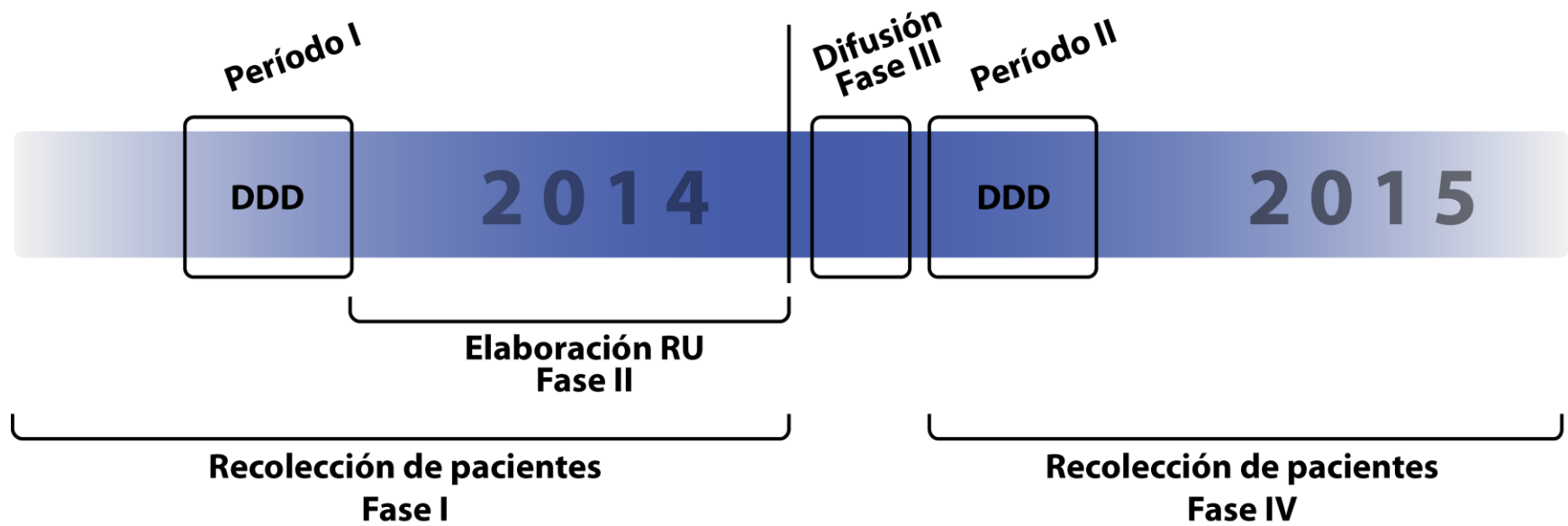
- Pacientes que ingresaron y egresaron, en los días que no se realizó vigilancia (fines de semana o feriados).

El proyecto se realizó en 5 fases que se esquematizan en la Figura 1:



- Fase I: Recolección de información de pacientes para evaluar la calidad de uso de ceftriaxona y FQ.
- Fase II: Elaboración de RU para los tratamientos empíricos de enfermedades infecciosas adquiridas en la comunidad.
- Fase III: Difusión de las RU diseñadas
- Fase IV: Recolección de información de pacientes para evaluar la calidad de uso de ceftriaxona y FQ
- Fase V: Medición y evaluación del efecto de las RU. Cálculo de DDD/100 camas días.

Figura 1: Esquema de trabajo



\*DDD: Dosis Diarias Definidas

### *Descripción de las Fases del estudio:*

#### Fase I: Recolección de información de pacientes para evaluar calidad de uso de ceftriaxona y FQ.

Se recolectaron, al azar, datos de un total de 103 pacientes, seleccionando el número de pacientes de cada servicioclínico según la ponderación establecida por el consumo de ceftriaxona y FQ del HCUCH durante el año 2013.

Los datos fueron registrados por medio de una ficha previamente validada (Anexo I), la cual constó de tres partes:

- Parte I: Caracterización de pacientes según antecedentes. Para mantener la confidencialidad de los datos, los pacientes se identificaron a través de un código arbitrariamente asignado desde una tabla de codificación de pacientes. Ésta fue de uso exclusivo del investigador.
- Parte II: Tratamiento ATB prescrito y evolución de la patología infecciosa del paciente.
- Parte III: Resultados de exámenes

#### Fase II: Elaboración de RU para los tratamientos empíricos de enfermedades adquiridas en la comunidad.

Buscando racionalizar el uso de ceftriaxona y FQ se elaboraron propuestas para los tratamientos empíricos de cuatro patologías: NAC, ITU, IIA, MB

Para el diseño de las RU se realizaron revisiones de las principales guías clínicas disponibles y actualizadas. Se incluyeron las diseñadas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), la Sociedad Americana de Tórax, la Sociedad Británica de Tórax, la Federación Europea de Sociedades Neurológicas, la Academia Americana de Médicos de Familia, La Asociación Europea de Urología, la Asociación Española de Cirujanos, las desarrolladas por el Ministerio de Salud Chileno y guías Latinoamericanas como la desarrollada por el Consenso del Cono Sur (ConsenSur).

Además, se analizaron y ajustaron las propuestas de tratamientos según la microbiología nacional y la del propio hospital. Finalmente se apoyaron las recomendaciones de evidencia actualizada encontrada tanto de buscadores como MEDLINE, OVID y LILAC. Se utilizaron palabras claves y términos MeSH como: *community acquired pneumonia – urinary tract infections – cystitis – pyelonephritis – meningitis –intra-abdominal infections – peritonitis - ceftriaxone – fluoroquinolone*

– *levofloxacin – ciprofloxacin - guideline – rational use – mortality – clinical cure.* Dentro de los parámetros de búsqueda estuvo el idioma inglés y español, además de publicaciones entre los años 2000 y 2014, en poblaciones mayores de 18 años y de ambos sexos. Los trabajos seleccionados fueron principalmente revisiones, revisiones sistemáticas, guías clínicas, meta-análisis y estudios clínicos controlados. Todas las RU se evaluaron junto a los Infectólogos del establecimiento.

Para la generación de las RU se analizó la realidad del establecimiento, las prácticas clínicas habituales, el arsenal terapéutico disponible y la población atendida, ajustando las intervenciones a dichos criterios. El principal objetivo fue la facilidad de su comprensión y aplicación por parte del cuerpo médico.

Tanto la Fase I como II del estudio se realizaron de forma paralela, contemplando aproximadamente 8 meses.

#### Fase III: Difusión de las RU.

Una vez diseñadas las RU fueron enviadas a los Jefes de los Servicios Clínicos, Farmacia, Enfermeras y Matronas Jefes, para recibir sugerencias y comentarios. Se enviaron 31 ejemplares, recibiendo un 25% de respuestas, las que se analizaron con el equipo de Infectología aceptando las propuestas más relevantes.

La difusión de las RU, durante aproximadamente dos meses, se realizó por medio de capacitaciones a todos los profesionales prescriptores del hospital: médicos Jefes de Servicio, Médicos Staff y Médicos en formación. Se entregaron trípticos impresos a cada uno de los asistentes y en formato digital vía correo electrónico. Además, se facilitaron afiches para ser exhibidos en los distintos Servicios Clínicos. (Ver Anexos III y IV)

#### Fase IV: Recolección de información de pacientes para evaluar calidad de uso de ceftriaxona y FQ

Para poder evaluar el efecto de las RU en la calidad de la utilización de los ATB estudiados, posterior a la difusión, se ingresaron nuevos pacientes durante el período comprendido entre el 20 de Abril y el 15 de Mayo del año 2015.

Fase V: Medición y evaluación del efecto de las RU en la calidad y cantidad de utilización de ceftriaxona y FQ.

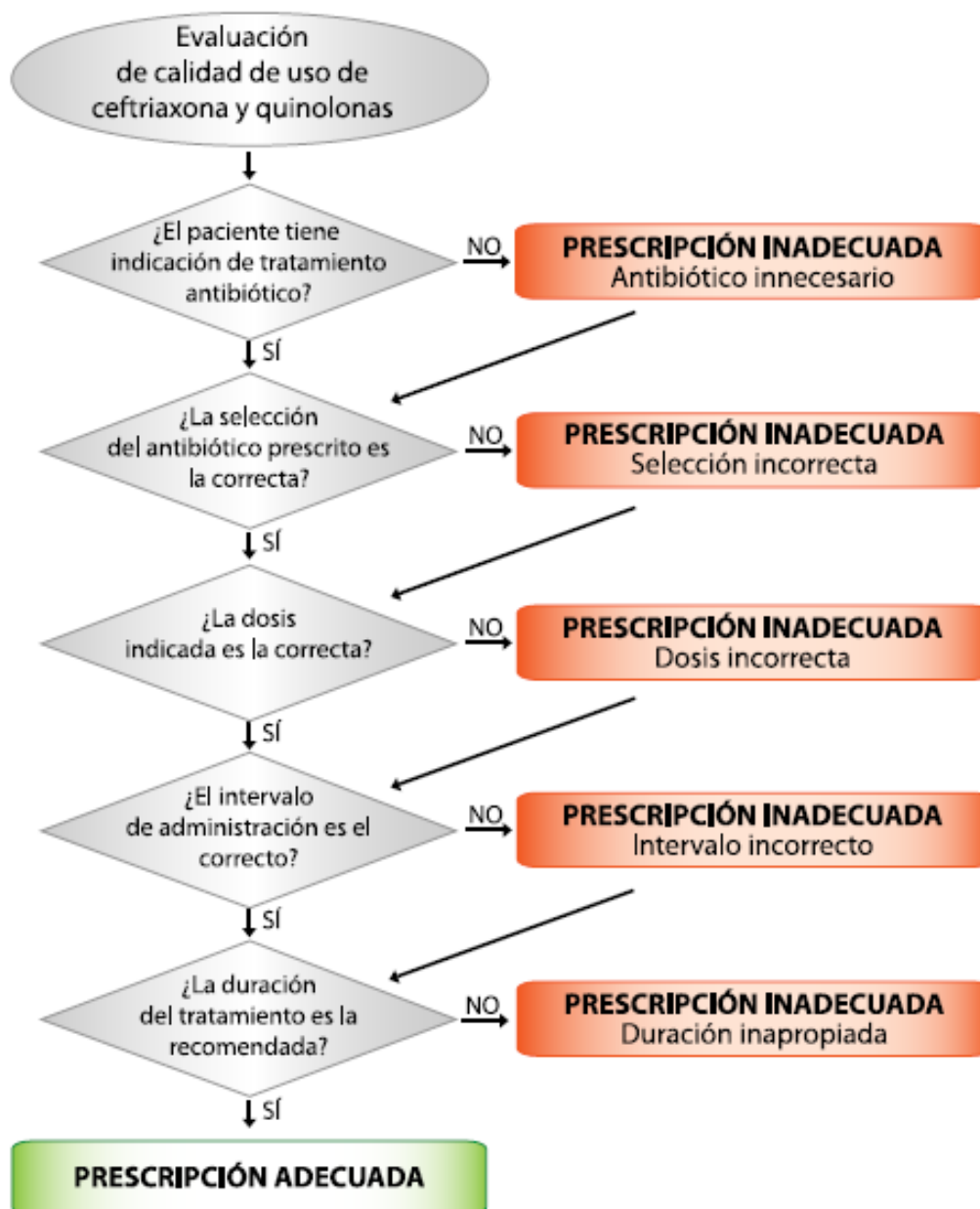
Para medir el efecto **en la calidad de la utilización**, se compararon los datos recolectados en la fase I y IV con respecto a las RU elaboradas.

Se definió como:

- **Prescripción adecuada / ajustada a lasRU:** cuando la indicación, dosis, intervalo de administración y duración del tratamiento coincidió con lo establecido en las RU.
- **Prescripción inadecuada / no ajustada a lasRU:** cuando ésta no cumplía con alguno de los siguientes parámetros indicados en las RU:
  1. Selección inadecuada /no ajustada a lasRU: cuando el ATB indicado no fue el recomendado como tratamiento de elección para esa patología.
  2. Dosis inadecuada / no ajustada a las RU: cuando la dosis de ATB indicado no coincidió con la determinada en las RU.
  3. Intervalo inadecuado / no ajustado a las RU: cuando el tiempo de administración entre cada dosis fue distinto al determinado en las RU.
  4. Duración inadecuada / no ajustada a la RU: cuando el tiempo de tratamiento ATB fue inferior o superior al indicado en las RU.

En la Figura 2, se muestra el flujograma que se aplicó para evaluar cada una de las prescripciones analizadas. Esta evaluación fue realizada por la Becada de Farmacia Clínica y los Médicos Infectólogos

**Figura 2:** Flujograma para medición de la calidad de utilización de ceftriaxona y fluoroquinolonas.



Para establecer el éxito de la intervención se usó como indicador de calidad la proporción de prescripciones inadecuadas, calculada de la siguiente forma:

$$\text{Proporción de prescripciones inadecuadas} = \frac{\text{Número de prescripciones inadecuadas}}{\text{Número de prescripciones totales}}$$

La evaluación del efecto de las RU en la cantidad de utilización se realizó por medio de la metodología de las DDD, usando las siguientes fórmulas:

$$N^{\circ}DDD = \frac{N^{\circ} \text{ unidades dispensadas} * \text{cantidad de principio activo}}{DDD}$$

$$\frac{DDD}{100 \text{ camas día}} = \frac{N^{\circ} DDD * 100}{O * N * T}$$

Donde:

**DDD:** dosis diaria definida del principio activo usado en un adulto en su indicación principal.

**N° DDD:** Número de dosis diaria definida del principio activo usado en un adulto en su indicación principal.

**O:** Índice ocupacional

**N:** Número de camas

**T:** Días

Las DDD/100 camas/día se calcularon con los datos aportados por el Servicio de Farmacia y la Unidad de Estadística del establecimiento y las DDD de cada ATB se obtuvieron del *World Health Organization Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology*<sup>69</sup>.

Para medir el impacto de las RU en el consumo de ceftriaxona, levofloxacino y ciprofloxacino, se calcularon las DDD/100 camas/días del período comprendido entre el 20 de Abril y el 15 de Mayo del año 2015 (Período II), fase posterior a la implementación de las RU, comparándolo con el mismo período del año 2014 (Período I, previa difusión), con el fin de anular el efecto de la estacionalidad en el consumo de ATB.

Finalmente para analizar la proporción de prescripciones inadecuadas y el consumo de ATB por medio de las DDD/100 camas /días, se utilizaron pruebas estadísticas como el Test de Chi cuadrado, corrección de Fishery Test de Student, con un 5% de significancia y un análisis de 2 colas.

Los *outcomes* principales del presente trabajo fueron la proporción de prescripciones inadecuadas antes y después de la difusión y la medida en DDD/100 camas/días para evaluar la utilización de ceftriaxona, levofloxacino y ciprofloxacino durante períodos iguales de los años 2014 y 2015.

## RESULTADOS

### *Elaboración de las Recomendaciones de Uso (RU)*

Las RU implementadas sugirieron esquemas de tratamientos basados en familias de ATB que se asocian en menor medida con la resistencia bacteriana, como lo son los aminoglicósidos, los macrólidos y las penicilinas en asociación con inhibidores de beta-lactamasas, entre otros<sup>11,52</sup>.

En el caso de IIA, las RU se basaron en reemplazar la asociación de ceftriaxona o ciprofloxacino con metronidazol, por ampicilina/sulbactam en monoterapia, la que posee similar cobertura sobre bacilos Gram negativos y bacterias anaerobias<sup>70</sup> que representan los principales agentes etiológicos de estas patologías<sup>71,72</sup>.

En el manejo de las NAC, se recomendó sustituir ceftriaxona por amoxicilina/ácido clavulánico o ampicilina/sulbactam los cuales presentan el mismo espectro sobre los principales agentes etiológicos de NAC. Para la cobertura sobre agentes atípicos se sugirió claritromicina en reemplazo de levofloxacino<sup>70</sup>.

En el caso particular de cistitis se sugirió el indicar nitrofurantoína como primera opción de tratamiento, debido a la alta susceptibilidad bacteriana que posee *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* a este ATB<sup>29,30,73</sup>. Para pacientes en los cuales la nitrofurantoína no fuera de elección, se recomendó como alternativa ciprofloxacino, ya que debido a la alta resistencia actual a ATB más ecológicos, no existen mejores opciones para el tratamiento empírico de ITU bajas<sup>29,30,73</sup>. En las pielonefritis, donde nitrofurantoína no es efectiva debido a su baja concentración en el tejido renal<sup>70</sup>, la recomendación fue el uso de aminoglicósidos, no obstante solo se recomendó para pacientes sin factores de riesgo de toxicidad<sup>74</sup>. En caso contrario, ceftriaxona se presentó como la mejor opción de terapia empírica.

Para el manejo de MB se recomendó indicar ceftriaxona, debido a que no existe evidencia que apoye el uso de otra clase de ATB que tengan menor impacto en la resistencia bacteriana<sup>75-77</sup>.

Las RU diseñadas se encuentran en extenso en el Anexo VI



## Características basales de la muestra

De un total de 203 pacientes estudiados, el 53,9% fueron mujeres, con un promedio de edad de  $59,5 \pm 20$  años. Hipertensión arterial (46,1%) y diabetes mellitus (20,9%) fueron las dos co-morbilidades más frecuentes. Los pacientes del estudio presentaban como principal factor de riesgo de resistencia bacteriana el uso de ATB en los tres meses previos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, excepto en el porcentaje de pacientes obesos, siendo mayoritario en el grupo pre intervención. Los datos demográficos de ambos grupos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes (n = 206 pacientes)

Variable	Antes n (%)	Después n (%)	Total n (%)	p
<b>Sexo</b>				
Hombres	48 (46,6%)	47 (45,6%)	95 (46,1%)	0,89
Mujeres	55 (53,4%)	56 (54,4%)	111 (53,9%)	
<b>Edad promedio (años) <math>\pm</math> DE</b>	60,3 $\pm$ 19,7	58,6 $\pm$ 20,1	59,5 $\pm$ 19,9	0,54
<b>Co-morbilidades</b>				
Hipertensión Arterial	54 (52,4%)	41 (39,8%)	95 (46,1%)	0,07
Consumo de tabaco	32 (31,1%)	24 (23,3%)	56 (27,2%)	0,21
Consumo de alcohol	22 (21,4%)	26 (25,2%)	48 (23,3%)	0,51
Diabetes Mellitus	26 (25,2%)	17 (16,5%)	43 (20,9%)	0,12
Patologías cardiacas	18 (17,5%)	13 (12,6%)	31 (15%)	0,33
Enfermedad renal	14 (13,6%)	10 (9,7%)	24 (11,7%)	0,39
Obesidad	14 (13,6%)	4 (3,9%)	18 (8,7%)	0,02
Patologías respiratorias	8 (7,8%)	8 (7,8%)	16 (7,8%)	1,00
Diálisis	8 (7,8%)	5 (4,9%)	13 (6,3%)	0,39
Daño hepático	2 (1,9%)	9 (8,7%)	11 (5,3%)	0,06
Consumo de drogas	1 (1%)	3 (2,9%)	4 (1,9%)	0,62
Alergia a penicilinas	1 (1%)	3 (2,9%)	4 (1,9%)	0,62
Otras co-morbilidades	62 (60,2%)	65 (63,1%)	127 (61,7%)	0,67
Antecedentes quirúrgicos	64 (62,1%)	64 (62,1%)	128 (62,1%)	1,00
<b>Factores de riesgo para resistencia bacteriana</b>				
Uso de ATB en los 3 meses previos	29 (28,2%)	27 (26,2%)	56 (27,2%)	0,75
Hospitalizaciones en los 3 meses previas	16 (15,5%)	18 (17,5%)	34 (16,5%)	0,71
Inmunosupresión	18 (17,5%)	14 (13,6%)	32 (15,5%)	0,44
Otros factores de riesgo	8 (7,8%)	8 (7,8%)	16 (7,8%)	1,00
<b>Foco de infección</b>				
Abdominal	32 (31,3%)	50 (48,5%)	82 (39,8%)	0,02
Respiratorio	38 (36,9%)	22 (21,4%)	60 (29,1%)	
Genitourinario	32 (31,1%)	29 (28,2%)	61 (29,6%)	
Sistema nervioso central	1 (1%)	1 (1,9%)	3 (1,5%)	

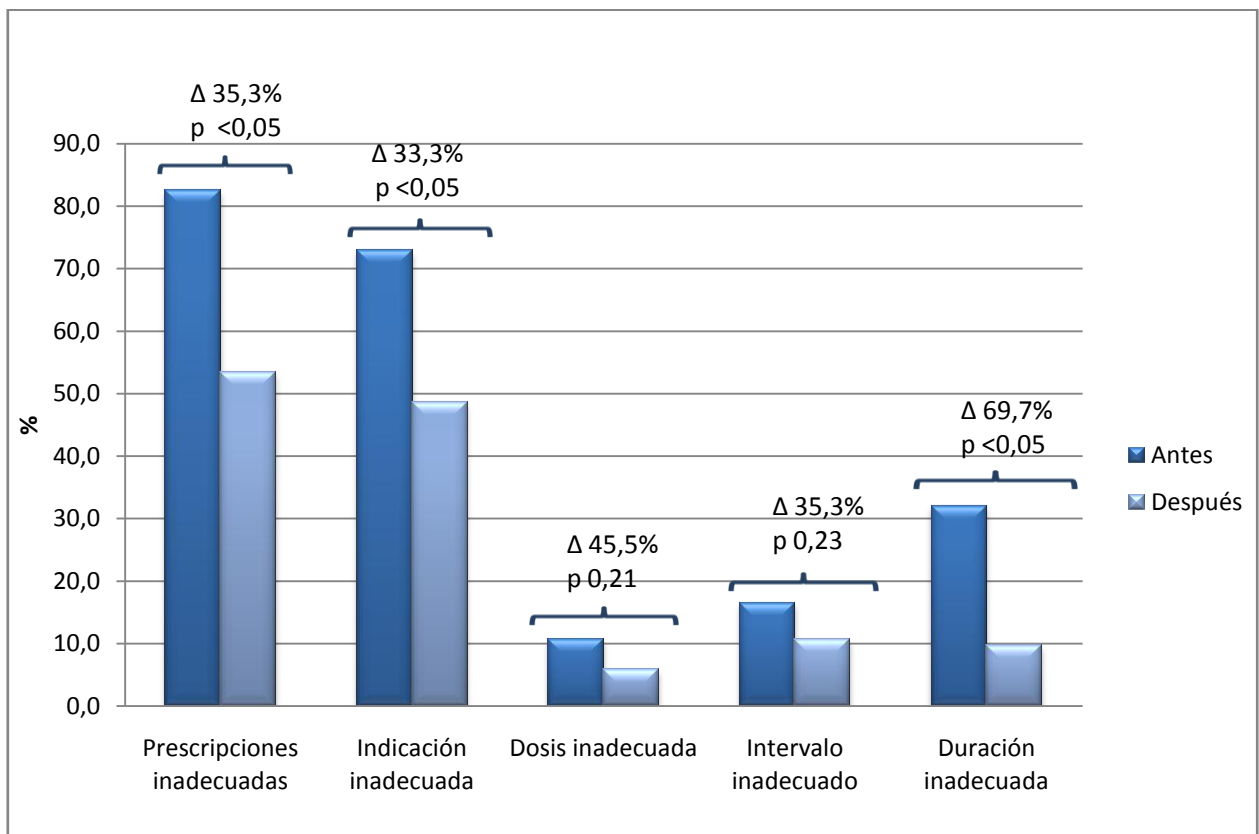
\*DE: desviación estándar. \*\*Otras co-morbilidades: dislipidemia, hipotiroidismo, depresión, cáncer, demencia, parkinson, entre otros.\*\*\*Otros factores de riesgo: infecciones de tracto urinario recurrentes, cuadros de *Clostridium difficile* tratados, paciente institucionalizado, entre otros.

*Evaluación del efecto de RU en la disminución de la proporción de prescripciones inadecuadas de ceftriaxona y FQ.*

Luego de la implementación de las RU, la proporción de prescripciones inadecuadas de ATB disminuyó en un 35%. Previa a la difusión, las prescripciones inadecuadas alcanzaban el 83%, disminuyendo luego de la intervención, de forma significativa a un 53% ( $p < 0,05$ ).

De todos los indicadores de calidad de uso de los ATB, el que presentó mayor variación fue el de duración inapropiada, registrando un valor inicial de 32%, disminuyendo significativamente a un 10% ( $p < 0,05$ ). Las diferencias obtenidas en total y para cada uno de los indicadores se muestran en la Figura 3.

**Figura 3.** Proporción de prescripciones inadecuadas antes y después de la difusión de las Recomendaciones de Uso.



$\Delta$ : Variación con respecto al porcentaje basal.

*Comparación de la calidad de la utilización de ceftriaxona y FQ antes y después de la implementación de las RU.*

Antes de la difusión de las RU el 100% de las prescripciones fueron inadecuadas tanto para el foco abdominal como respiratorio, siendo la indicación inadecuada el más frecuente (ver Tabla 2).

Se observó una disminución significativa en el promedio de días de hospitalización luego de la implementación de las RU (19,8 antes de la implementación vs  $8,9 \pm 7,2$  días post intervención). (Ver Tabla 2)

En cuanto a la cura clínica entre el grupo pre y post intervención, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo los esquemas de tratamientos utilizados antes y después de la intervención igualmente efectivos en cuanto a esta variable.(Ver Tabla 2)

Antes de la implementación de las RU, el 97% de los pacientes con diagnóstico o sospecha de IIA recibió terapia combinada, disminuyendo a un 78% luego de la intervención. En el caso de las infecciones respiratorias, antes de la difusión de las RU el 79% de los sujetos recibió terapia combinada, reduciéndose a un 36% post intervención. (Ver Tabla 2)

Solo en las infecciones genitourinarias aumentó el porcentaje de pacientes a los cuales se les buscó el agente etiológico, de un 84% a un 90%. (Ver Tabla 2)

En general, se observó una disminución de la búsqueda de agentes etiológicos luego de la implementación de las RU.(Ver Tabla 2)

La conducta de escalación o de-escalación de terapia por parte de los prescriptores, no se vio afectada significativamente por la intervención. Lo mismo ocurrió para el promedio de días de tratamiento ATB que recibieron los pacientes.(Ver Tabla 2)

Sólo tres pacientes con infecciones de foco sistema nervioso central fueron incluidos en el estudio, uno en el grupo pre intervención y dos en el post intervención. Dichos resultados, debido a espacio y claridad de la tabla de resultados, no se muestran en la Tabla 2, pero se encuentran en extenso en el AnexoV.

**Tabla 2.** Indicadores y variables por foco de infección, antes y después de la difusión de las Recomendaciones de Uso.

VARIABLE	FOCO ABDOMINAL n = 82			FOCO RESPIRATORIO n = 60			FOCO GENITOURINARIO n = 61			TOTAL n = 206		
	Antes n=32 n (%)	Después n=50 n (%)	p	Antes n=38 n (%)	Después n=22 n (%)	p	Antes n=32 n (%)	Después n=29 n (%)	p	Antes n=102 n (%)	Después n=101 n (%)	p
<b>Prescripción inadecuada</b>	32 (100%)	37 (74%)	*	38 (100%)	6 (27,3%)	*	15 (46,9%)	12 (41,4%)	0,39	85 (83,3%)	55 (54,5%)	< 0,05
<b>Indicadores</b>												
Indicación inadecuada	32 (100%)	37 (74%)	*	38 (100%)	4 (18,2%)	*	5 (15,6%)	9 (31%)	0,01	75 (73,5%)	50 (49,5%)	< 0,05
Dosis inadecuada	2 (6,3%)	4 (8%)	0,66	7 (18,4%)	1 (4,5%)	0,004	2 (6,3%)	1 (3,4%)	0,50	11 (10,8%)	6 (5,9%)	0,21
Intervalo inadecuado	5 (15,6%)	6 (12%)	0,42	7 (18,4%)	1 (4,5%)	0,004	5 (15,6%)	4 (13,8%)	0,69	17 (16,7%)	11 (10,9%)	0,23
Duración inadecuada	6 (18,8%)	5 (10%)	0,07	18 (47,4%)	2 (9,1%)	< 0,05	9 (28,1%)	3 (10,3%)	0,001	33 (32,4%)	10 (9,9%)	< 0,05
<b>Promedio días hospitalizado ± DE**</b>	12,6 ± 9,5	8,2 ± 7,4	0,02	25,8 ± 56,3	9,5 ± 6	0,18	20,2 ± 29,4	9,5 ± 7,6	0,06	19,8 ± 38,5	8,87 ± 7,2	0,005
<b>Cura clínica</b>	27 (84,4%)	42 (84%)	1	26 (68,4%)	15 (68,2%)	1	25 (78,1%)	24 (82,8%)	0,37	78 (76,5%)	81 (80,2%)	0,52
<b>Esquema de tratamiento</b>												
Monoterapia	1 (3,1%)	11 (22%)	< 0,05	8 (21,1%)	14 (63,6%)	< 0,05	25 (78,1%)	22 (75,9%)	0,74	34 (33,3%)	47 (46,5%)	0,06
Terapia combinada	31 (96,9%)	39 (78%)		30 (78,9%)	8 (36,4%)		7 (21,9%)	7 (24,1%)		68 (66,7%)	54 (53,5%)	
<b>Promedio días de tratamiento ATB ± DE**</b>	11,9 ± 6,9	9,5 ± 6,6	0,12	10 ± 4,5	8,91 ± 3,8	0,36	9,5 ± 4,5	10 ± 6,5	0,69	10,4 ± 5,4	9,5 ± 6	0,27
<b>Búsqueda de agente etiológico</b>	17 (53,1%)	14 (28%)	0,0003	29 (76,3%)	14 (63,6%)	0,046	27 (84,4%)	26 (89,7%)	0,21	73 (71,6%)	54 (53,5%)	0,01
<b>Identificación agente etiológico</b>	4 (12,5%)	6 (12%)	0,83	15 (39,5%)	3 (13,6%)	< 0,05	23 (71,9%)	20 (69%)	0,64	42 (41,2%)	29 (28,7%)	0,06
<b>Conducta</b>												
Escalación	3 (9,4%)	4 (8%)		3 (7,9%)	0		4 (12,5%)	2 (6,9%)		10 (9,8%)	6 (5,9%)	
De-escalación	3 (9,4%)	4 (8%)	0,93	19 (50%)	2 (9,1%)	*	5 (15,6%)	4 (13,8%)	0,41	27 (26,5%)	10 (9,9%)	0,003
Sin cambios	26 (81,3%)	42 (84%)		16 (42,1%)	20 (90,9%)		23 (71,9%)	23 (79,3%)		65 (63,7%)	85 (84,2%)	

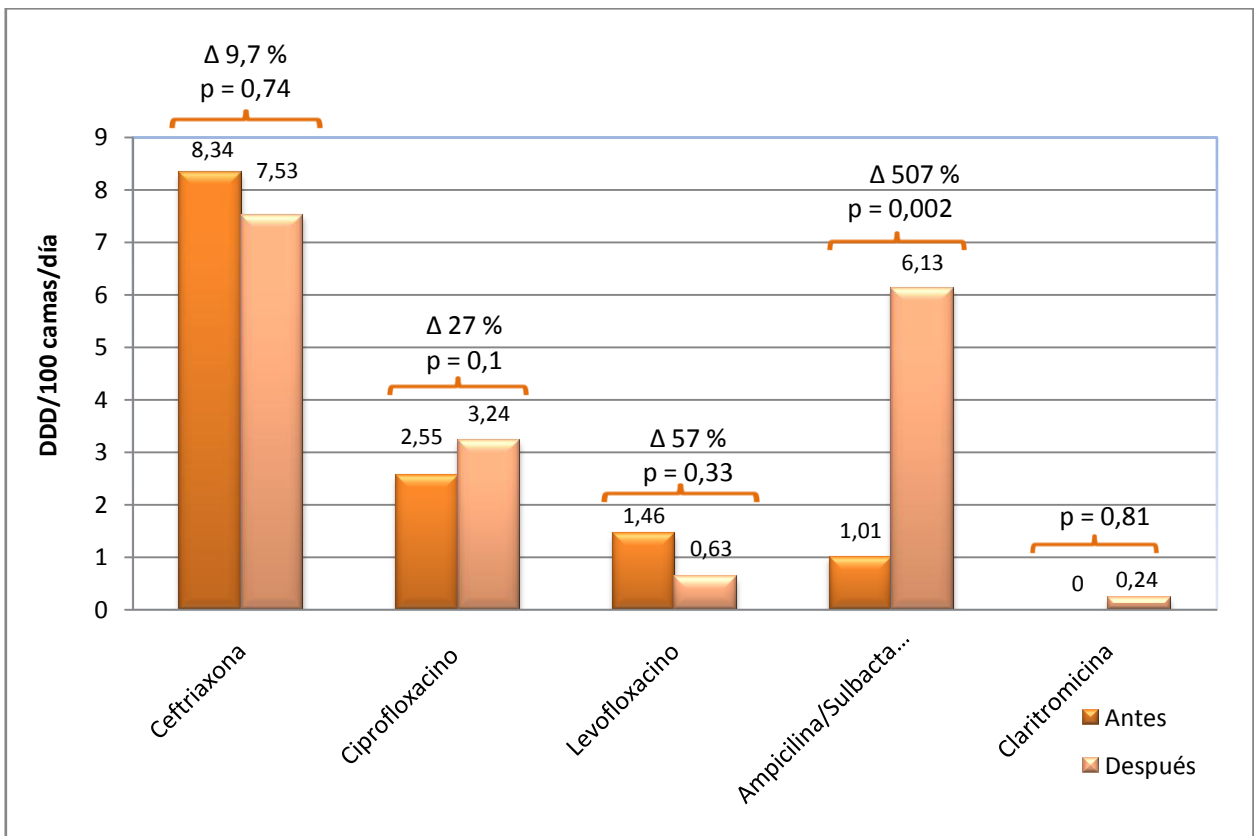
\*Valores no disponibles. \*\*DE: desviación estándar. Los conceptos de cura clínica, escalación y de-escalación se definen en el Anexo II. Sólo 3 pacientes con infecciones de foco en el sistema nervioso central se incluyeron en el presente trabajo: 1 en el grupo pre intervención y 2 en el grupo post intervención. Dichos resultados no se incluyen en esta tabla. Ver Anexo V

*Comparación de la cantidad de ceftriaxona y FQ utilizadas antes y después de la implementación de las RU.*

Posterior a la intervención, se observó un aumento del uso de ciprofloxacino (de 2,55 a 3,24 DDD/100 camas/día, equivalente a un 27% de aumento) y de ampicilina/sulbactam (de 1,01 a 6,13 DDD/100 camas/día, equivalente a un 507% de aumento). Además, se observó una disminución en el uso de ceftriaxona (de 8,34 a 7,53 DDD/100 camas/día, equivalente a un 9,7% de reducción) y de levofloxacino (de 1,46 a 0,63 DDD/100 camas/día, equivalente a un 57% de reducción). Sin embargo, solamente fue estadísticamente significativo el aumento en la cantidad de consumo de ampicilina/sulbactam. En cuanto a claritromicina, agregada al arsenal terapéutico del hospital después de la intervención, se registró un consumo total de 0,24 DDD/100 camas/día.

En la Figura 4 se muestran las variaciones en el consumo de los ATB involucrados en las RU.

**Figura 4.** Consumo de antibióticos estudiados en DDD/100 camas/día antes y después de la difusión de las Recomendaciones de Uso.



Δ: Variación con respecto al porcentaje basal.

De los resultados de consumo de ATB según el tipo de servicio clínico (Tabla 3), se observó una disminución de la utilización de ceftriaxona en unidades críticas, de 26,5 a 10,31 DDD/100 camas/días, al igual que en el caso de ciprofloxacino, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Levofloxacino disminuyó su consumo en todas las unidades, no siendo significativo para ningún tipo de servicio.

El aumento del consumo de ampicilina/sulbactam y claritromicina fue estadísticamente significativo en todos los servicios.

**Tabla 3.** Consumo de antibióticos en DDD/100 camas/día según tipo de servicio clínico, antes y después de la difusión de las Recomendaciones de Uso.

ANTIBIÓTICO	UNIDADES NO CRÍTICAS				UNIDADES CRÍTICAS				UNIDADES QUIRÚRGICAS			
	Antes	Después	Δ%	p	Antes	Después	Δ%	p	Antes	Después	Δ%	p
Ceftriaxona	4,86	5,04	4	0,89	26,47	10,31	61	0,12	7,23	12,06	67	0,19
Ciprofloxacino	3,05	3,84	26	0,15	2,40	1,92	20	0,81	1,45	2,50	72	0,22
Levofloxacino	0,94	0,56	40	0,57	4,72	2,17	54	0,09	1,00	0	100	0,35
Ampicilina/Sulbactam	0,12	4,26	3450	0,01	3,24	13,81	326	0,02	1,99	6,61	232	0,03
Claritromicina	*	0,30			*	0,42			*	0		

Δ: Variación con respecto al porcentaje basal.

\*Antibiótico no disponible en el establecimiento antes de la implementación de las RU

## DISCUSIÓN

Este trabajo es el primero en su tipo realizado en Chile que buscó cambiar los esquemas de tratamientos de primera línea de infecciones adquiridas en la comunidad por terapias más ecológicas. Con los resultados obtenidos, se demostró, al igual que otros estudios internacionales publicados, que intervenciones que buscan mejorar las prescripciones de ATB son efectivas<sup>78</sup>. Los presentes resultados demuestran que por medio de las RU implementadas se logró disminuir en un 35% las prescripciones inadecuadas de ATB.

Entre las medidas que señalan las agencias reguladoras para contener la resistencia bacteriana y sus consecuencias se menciona el preferir ciertas clases de ATB más ecológicos por sobre ceftriaxona y FQ, promover el cambio de terapia endovenosa a vía oral lo antes posible y disminuir los días de tratamiento y por tanto la presión selectiva, entre otras<sup>32</sup>.

En nuestro caso, luego de la implementación de las RU, se observó que el indicador “duración de la terapia” logró una diferencia con respecto al basal de 69,7%. Un ejemplo de ello se observó en el manejo de las IIA, en las cuales se logró disminuir de 11,9 a 9,5 los días de tratamiento ATB, sin embargo, esto no consiguió ser significativo. Recientemente se publicó un estudio para IIA que demostró que cursos cortos de 4 días de tratamiento ATB parecen ser igualmente efectivos que terapias con mayor tiempo de duración (8 días)<sup>79</sup>, ya que la remoción del foco infeccioso quirúrgicamente es la principal intervención que permite la cura de los pacientes<sup>79-81</sup>.

Parece importante que próximas intervenciones se dirijan en acortar los días de tratamientos de IIA y por tanto disminuir la presión selectiva, ya que la evidencia indica que terapias más cortas no se asocian con menor cura clínica<sup>79</sup>.

Previo a la intervención los médicos indicaban principalmente terapias combinadas, esencialmente para IIA y respiratorias, que en la práctica habitual de este establecimiento correspondía a ceftriaxona o ciprofloxacino con metronidazol y ceftriaxona con levofloxacino, respectivamente.

Posterior a la intervención se observó que, en infecciones de foco respiratorio, los tratantes prefirieron la monoterapia. Durante la difusión de las RU, se promovió el cambio temprano a terapia oral y se enfatizó en preferir la monoterapia ya que la frecuencia de aislamiento de agentes atípicos causante de NAC en Chile es inferior a las tasas de EE.UU<sup>82</sup>. Cabe destacar que recientemente se publicó un trabajo en pacientes con NAC hospitalizados en salas no críticas, que demostró

que cuando se tratan con beta-lactámicos en monoterapia o asociaciones con ATB que ofrecen cobertura sobre agentes atípicos (FQ o macrólidos) no existirían diferencias significativas en la mortalidad a 90 días<sup>83</sup>.

Durante el período post intervención, se pudo apreciar un aumento significativo de la utilización de monoterapia en el manejo de IIA, no obstante, no superó la terapia combinada. Una probable explicación puede ser atribuida a que en servicios quirúrgicos, en donde se concentran los pacientes con IIA, la difusión de las RU no tuvo tanta acogida por parte de los prescriptores que ahí trabajan, por lo que el cambio de ceftriaxona metronidazol a ampicilina/sulbactam no fue lo esperado.

El uso de la monoterapia en el manejo de ITU fue de elección antes y después de la intervención. Esto concuerda con la literatura sobre la baja utilidad de usar terapias asociadas en el tratamiento de ITU<sup>84-86</sup>. No obstante el bajo porcentaje de terapias combinadas en este foco se debió a la asociación de amikacina y ceftriaxona en sospechas de sepsis urinarias, ya que los aminoglicósidos poseen excelente actividad a nivel sanguíneo y urinario, además de potenciar los efectos del beta-lactámico principalmente frente a bacterias Gram negativas<sup>87,88</sup>.

La conducta de los tratantes frente al tratamiento ATB indicado y la evolución de los pacientes, registró una disminución significativa tanto para la escalación como la de-escalación, aumentando el número de pacientes a los cuales no se realizaron cambios. Esto nos podría indicar que los esquemas sugeridos en las RU ofrecen buena cobertura y no es necesario aumentar el espectro antimicrobiano.

En el grupo analizado previo a la implementación de las RU, el principal foco de infección fue el pulmonar, a diferencia del grupo post intervención donde el foco abdominal fue el más frecuente. Esta diferencia puede deberse a que durante el período en que se ingresaron pacientes luego de la intervención, las tasas de virus respiratorios, que en general coinfectan con bacterias<sup>82</sup>, fue menor que durante el mismo período del año anterior<sup>89</sup>, lo que podría haber provocado la disminución en el número de consultas y hospitalizaciones por infecciones respiratorias.

De los 206 pacientes incluidos en ambos grupos, solo se ingresaron 3 con foco infeccioso en el sistema nervioso central, representando menos del 2% de la muestra, por lo que sacar conclusiones con respecto a este subgrupo se vuelve difícil, no obstante fue precisamente para MB en donde las RU no sugirieron cambios con respecto a la práctica habitual de los tratantes, dejando aceftriaxona como el tratamiento de elección. Cabe destacar que el 100% de las prescripciones para este foco fueron adecuadas, antes y después de la difusión de las RU.



Al analizar el efecto de las RU en el consumo de los ATB, se observó que ceftriaxona registró el mayor valor de DDD/100 camas/día comparado con los otros ATB medidos. Este fenómeno ha sido descrito en múltiples trabajos tanto chilenos como internacionales que midieron el consumo en DDD/100 camas/día de ATB a nivel hospitalario, demostrando que las cefalosporinas en general, debido a su amplio espectro y excelente perfil de seguridad, son un grupo de ATB ampliamente utilizados<sup>12,66-68</sup>.

Con la implementación de las RU se observó, como era de esperar, una disminución de la utilización de ceftriaxona y levofloxacino. Ambos ATB se prescribían como tratamiento de elección en NAC, los cuales fueron reemplazados por ampicilina/sulbactam y claritromicina, respectivamente de acuerdo a las RU.

Para el caso de claritromicina, solo se observó consumo post intervención, ya que éste hasta antes de la implementación de las RU, no era parte del arsenal terapéutico del centro asistencial y solo fue ingresado posterior a la intervención, tanto en su forma oral como endovenosa. Previamente solo se encontraba disponible el macrólido eritromicina, el cual presenta mala tolerancia en los pacientes<sup>90</sup> por lo que no representaba una buena alternativa de tratamiento para NAC. Posterior a la difusión de las RU ambos ATB macrólidos estaban disponibles en el establecimiento.

El consumo de ciprofloxacino presentó un aumento luego de la intervención, lo que podría deberse a su mayor utilización en las ITU bajas, como es el caso de pacientes adultos mayores<sup>91</sup> y con clearance de creatinina menor a 50 ml/min<sup>92</sup>, donde la nitrofurantoína no es segura por su riesgo de toxicidad pulmonar<sup>70,91</sup>. Particularmente se observó un aumento en el consumo de ciprofloxacino en su forma endovenosa en el servicio de nefrología luego de la implementación de las RU.

Ampicilina/sulbactam registró un aumento significativo de su consumo luego de la implementación de las RU, esto debido a que dentro de ellas se sugería como tratamiento de elección para las NAC y las IIA. En general, este ATB por la resistencia desarrollada ha disminuido su consumo, siendo su principal utilización en casos de *Enterococo spp.* y *Acinetobacter baumannii* sensibles<sup>93</sup>. Con la difusión de las RU, representó una alternativa más ecológica que da cobertura sobre los tres principales agentes etiológicos de NAC, además de bacterias anaerobias en IIA<sup>70</sup>.

A partir de los resultados obtenidos, podemos decir que el éxito de intervenciones como la desarrollada en la presente investigación, depende principalmente de la

difusión de las RU elaboradas, ya que permite socializar las sugerencias, discutir las, conocer la evidencia en la cual están basadas y la opinión tanto de los creadores como de quienes las llevarán a cabo. Basándose en este concepto, el proceso de difusión desarrollado en este trabajo se dirigió principalmente en tres sectores: el Servicio de Urgencias, en donde se inicia gran parte de los tratamientos empíricos de enfermedades infecciosas adquiridas en la comunidad; en el Departamento de Medicina, donde se encuentra la mayoría de los pacientes con patologías incluidas en las RU; y en los Médicos en formación, tanto Internos de medicina como Becados de especialidades u subespecialidades.

A pesar de los esfuerzos realizados, no se consiguió una difusión homogénea de las RU en todo el establecimiento, principalmente por disposición de tiempos y acogida de la intervención, lo que podría haber afectado los resultados. Parece importante para este tipo de estudios contar con períodos más prolongados de difusión, además de un constante refuerzo de modo de mantener los cambios en los tratamientos ATB propuestos.

El presente trabajo de investigación tiene algunas limitaciones tales como el haber sido realizado en un solo centro, lo que podría afectar la validez externa del trabajo, ya que podría ser válido sólo para centros hospitalarios universitarios de alta complejidad. Además el tamaño de la muestra, a pesar de ser adecuado según el cálculo, fue pequeño lo que podría afectar la representatividad de los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad. El diseño del proyecto, antes y después, tiene desventajas en comparación con el ensayo clínico controlado aleatorizado de muestras paralelas, por lo tanto es posible que no se pueda establecer la importancia relativa de la intervención en la modificación de las prácticas de prescripción.

Para lograr que la intervención y sus resultados perduren en el tiempo y queden incluidas dentro de la práctica habitual del establecimiento, se deberán implementar otras estrategias tales como una mejor y constante difusión de las RU y analizar la posible utilidad de ciclado o heterogeneidad de ATB que, según la evidencia sería la mejor estrategia para disminuir la resistencia bacteriana<sup>94,95</sup>.

Intervenciones que buscan racionalizar el uso de los ATB tienen como principal beneficio una mejoría en la susceptibilidad bacteriana, por lo que será interesante medir a largo plazo los efectos de las RU implementadas en la flora del establecimiento, como también el evaluar la efectividad y los costos asociados a los nuevos esquemas ATB propuestos durante períodos más prolongados de tiempo.

## CONCLUSIONES

Las medidas de intervención implementadas, permitieron evaluar el efecto de RU en la disminución de prescripciones inadecuadas de ceftriaxona y FQ.

En relación al primer objetivo específico de comparar la calidad de la utilización de ceftriaxona y FQ antes y después de la intervención, podemos decir que la implementación RU basadas en la evidencia científica disponible y en la susceptibilidad bacteriana nacional y del propio establecimiento, permitió disminuir significativamente la proporción de prescripciones inadecuadas, obteniéndose el efecto más notorio en lo referente a la indicación y la duración de las terapias.

Con respecto al segundo objetivo específico propuesto, de comparar el consumo de los ATB, la intervención logró disminuir la utilización de aquellos que se asocian en mayor medida con la resistencia bacteriana como los son ceftriaxona y FQ, y aumentar el uso de medicamentos considerados más ecológicos.

La difusión de las RU fue uno de los factores fundamentales para lograr los objetivos del estudio. Para implementar las intervenciones desarrolladas es necesario que sean consensuadas por todos los que participan en la farmacoterapia de los pacientes, logrando una intervención persuasiva más que restrictiva, las cuales tienen mayor aceptación.

Luego de la realización de este trabajo queda la inquietud para que futuras iniciativas de investigación midan el efecto en la resistencia bacteriana a largo plazo, analizar los costos asociados a este tipo de intervenciones, como también el promover esfuerzos por mejorar el uso de los ATB de primera línea.

## REFERENCIAS

1. Guanche H, Pisonero JJ. Programa de control de antibióticos en instituciones de salud. *Rev Cuba Cirugía*. 2011;50(3):401-412.
2. Nigam A, Gupta D, Sharma A. Treatment of infectious disease: Beyond antibiotics. *Microbiol Res*. 2014;169(9-10):643-651.
3. Cabrera 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 Infectol*. 2012;29(1):7-13.
4. John J, Fishman N. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis*. 1997;24:471-485.
5. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(3):864-867..
6. Cabrera S. Uso racional y responsable de los antimicrobianos. *Arch Med Interna*. 2009;31(1):74-80.
7. World Health Organization. *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*.; 2001. [http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001\\_2\\_EN/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2_EN/en/). Acceso Enero, 2014.
8. Livermore D. Bacterial Resistance:Origins, Epidemiology, and Impact. *Clin Infect Dis*. 2003;36(Suppl 1):11-23.
9. BBC Mundo. Seis recomendaciones para evitar la resistencia a antibióticos. 2013. [http://www.bbc.co.uk/mundo/noticias/2013/11/131120\\_salud\\_antibiotico\\_resistencia\\_recomendaciones\\_gtg.shtml](http://www.bbc.co.uk/mundo/noticias/2013/11/131120_salud_antibiotico_resistencia_recomendaciones_gtg.shtml). Acceso Enero, 2014.
10. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis Comm*. 2013;13:1057-1098.
11. Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart--Then Focus. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67 Suppl 1:51-63.

12. Ávila F. Consumo de antibióticos de uso restringido y semi-restringido en un hospital público de alta complejidad. Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico. 2012.
13. Gottesman B, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin Infect Dis*. 2009;49:869-875.
14. Goldstein R, Husk G, Jodlowski T, Mildvan D, Perlman DC, Ruhe J. 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.
15. Polk R, Johnson C, McClish D, Wenzel R, Edmond M. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis*. 2004;39(4):497-503.
16. Richard P, Delangle M, Raffi F, Espaze E, Richet H. Impact of fluoroquinolone administration on the emergence of fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli from gastrointestinal flora. *Clin Infect Dis*. 2001;32(1):162-166.
17. Cosgrove S, Kaye K, Eliopoulos G, Carmeli Y. Health and Economic Outcomes of the Emergence of Third-Generation Cephalosporin Resistance in *Enterobacter* Species. *Arch Intern Med*. 2002;162:185-190.
18. Kaye K, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos G. Risk Factors for Emergence of Resistance to Broad-Spectrum Cephalosporins among *Enterobacter* spp . *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(9):2628-2630..
19. Chow J, Fine M, Shlaes D, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med*. 1991;115(8):585-590.
20. Kee V. *Clostridium difficile* Infections in Older Adults: a Review and Update on Its Managements. *Am J Geriatr Pharm*. 2012;10(1):14-24.
21. Jacoby G, Muñoz-Price L. The new  $\beta$ - lactamases. *N Engl J Med*. 2005;(352):380-391.
22. Harris P, Tambyah P, Paterson D.  $\beta$ -lactam and  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? *Lancet Infect Dis*. 2015;3099(14):1-11.

23. Choi S, Chung J, Kim B, et al. Clinical implication of extended-spectrum cephalosporin nonsusceptibility in *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:3029-3034.
24. Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos (RAM). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/es/>. Acceso Junio, 2014.
25. Lob S, Badal R, Bouchillon S, Hawser S, Hackel M, Hoban D. Epidemiology and susceptibility of Gram-negative appendicitis pathogens: SMART 2008-2010. *Surg Infect (Larchmt)*. 2013;14(2):203-208.
26. Chen Y, Hsueh P, Badal R, et al. Antimicrobial susceptibility profiles of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region according to currently established susceptibility interpretive criteria. *J Infect*. 2011;62:280-291.
27. Muzahed, Doi Y, Adams-Haduch JM, et al. High prevalence of CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* among inpatients and outpatients with urinary tract infection in Southern India. *J Antimicrob Chemother*. 2008:1393-1394.
28. US Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. 2013.
29. Cifuentes M, Silva F, García P, Bello H, Briceño I, Calvo-a M. Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(2):123-130.
30. Servicio de Laboratorio Clínico. *Tarjeta de Susceptibilidad Bacteriana 2013. Hospital Clínico de La Universidad de Chile. Servicio de Laboratorio Clínico.*; 2013.
31. Piacenti F, Leuthner K. Antimicrobial stewardship and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Pharm Pract*. 2013;26(5):506-513.
32. Chalmers J, Al-Khairalla M, Short P, Fardon T, Winter J. Proposed changes to management of lower respiratory tract infections in response to the *Clostridium difficile* epidemic. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(4):608-618.
33. Gardilic M, Fica A, Chang M, Llanos C, Luzoro A. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de adultos. Estudio descriptivo. *Rev Chil Infectol*. 2000;17(4):307-312.
34. Magill S, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-1208.

35. Kwon J, Olsen M, Dubberke E. The Morbidity, Mortality, and Costs Associated with *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29(1):123-134.
36. Dallal R, Harbrecht B, Boujoukas A, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg.* 2002;235(3):363-372.
37. Garey K, Sethi S, Yadav Y, DuPont H. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2008;70(4):298-304.
38. Fekety R, McFarland L, Surawicz C, Greenberg R, Elmer G, Mulligan M. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis.* 1997;24:324-333.
39. Pepin J, Alary M-E, Valiquette L, et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis.* 2005;40(11):1591-1597.
40. McFarland L. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: What really works? *J Med Microbiol.* 2005;54(2):101-111.
41. McFarland L., Elmer G, Surawicz C. Breaking the cycle: Treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(7):1769-1775.
42. Smith M, Edgar G, Groom G. Health expectancies in the United Kingdom, 2004-06. *Heal Stat Q.* 2008;(40):77-80.
43. Labbé A, Poirier L, MacCannell D, et al. *Clostridium difficile* infections in a Canadian Tertiary Care Hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(9):3180-3187.
44. McDonald L, Owings M, Jernigan D. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(3):409-415.
45. Herrera P, Cotera A, Fica A, Galdo T, Alvo M. Alta incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes nefrológicos. *Rev Med Chil.* 2003;131(4):397-403.
46. Comité de Prevención y Control de las IAAS. Hospital Clínico Universidad de Chile. *Informe de vigilancia epidemiológica de las IAAS. Indicadores: IV trimestre 2013 y II semestre 2013.*; 2013.

47. Instituto de Salud Pública de Chile. *Boletín Instituto de Salud Pública, Vigilancia de Laboratorio de Clostridium Difficile. Chile, 2012-2013.; 2014.* [http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin\\_Clostridium\\_difficile\\_0.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin_Clostridium_difficile_0.pdf). Acceso Julio, 2015.
48. Pakyz A, Carroll N, Harpe S, Oinonen M, Polk R. Economic Impact of *Clostridium difficile* Infection in a Multihospital Cohort of Academic Health Centers. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2011;31(6):546-551.
49. Asensio Á, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Coste de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* en España. *Rev Esp Salud Pública.* 2013;87(1):25-33.
50. Schwaber M, Navon-venezia S, Kaye K, Ben-ami R, Schwartz D, Carmeli Y. Clinical and Economic Impact of Bacteremia with Extended-Spectrum-beta-lactamase Producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1257-1262.
51. Lee S, Kotapati S, Kuti J, Nightingale C, Nicolau D. Impact of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species on clinical outcomes and hospital costs: a matched cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27(11):1226-1232.
52. Paterson D. “ Collateral Damage ” from Cephalosporin or Quinolone Antibiotic Therapy how can we identify collateral. *Clin Infect Dis.* 2004;38(Suppl 4):341-345.
53. Medina J, Paciel D, Berro M, Gerez J. Ceftriaxone and ciprofloxacin restriction in an intensive care unit: less incidence of *Acinetobacter spp.* and improved susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Panam Salud Pública.* 2011;30(6):603-609.
54. Cabrera 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 Infectol.* 2012;29(1):7-13.
55. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (Review). *Cochrane Libr.* 2013;(4).
56. Pisonero J, Guanache H, Mir Narbona I, Enseñat Sánchez R, Fiterre Lancis I, García Arzola B. Implementación de un programa de control de antibióticos a nivel hospitalario: efecto económico. *Rev Cuba Cirugía.* 2014;53(1):52-59.



57. Meyer E, Buttler J, Schneider C, et al. Modified guidelines impact on antibiotic use and costs: duration of treatment for pneumonia in a neurosurgical ICU is reduced. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:1148-1154.
58. Hatler C, Mast D, Corderella J, et al. Using evidence and process improvement strategies to enhance healthcare outcomes for the critically ill: a pilot project. *Am J Crit Care.* 2006;15(6):546-555.
59. Fica C, Cabello M, Juliet L, Prado D, Bavestrello F. Consumo de antimicrobianos parenterales en diferentes hospitales de Chile durante el año 2005. *Rev Chil infectología.* 2008;25(6):419-427.
60. Álvarez Luna F. Farmacoepidemiología . Estudios de Utilización de Medicamentos . Parte I : Concepto y metodología and methodology. *Seguim Farm.* 2004;2(3):129-136.
61. Arnau J, Vallano A. Estudio de Utilización de Medicamentos. *Medicam y Salud.* 2003;3(2):72-77.
62. Bavestrello L, Cabello M. Estudio del consumo de antimicrobianos en la comunidad. Chile, 10 años después. *Rev Chil Infectol.* 1999;16:185-190.
63. Bavestrello L, Cabello M, Casanova D. Impacto de medidas reguladoras en las tendencias de consumo de antibióticos en Chile. *Rev Med Chil.* 2002;130:1265-1272.
64. Brieva J, Danhier A, Villegas G, Yates T, Pérez H. Modalidades del uso de antibióticos en Concepción, Chile. *Bol Sanit Panam.* 1987;103:363-372.
65. Lira G, Giglio MS, Zúñiga M, Pinto ME. Consumo de antimicrobianos y variación de resistencia en bacilos Gram negativos en un período de 10 años: Hospital San Juan de Dios, Chile. *Rev Chil Infectol.* 1999;16:199-210.
66. Hosoglu S, Esen S, Ozturk R, et al. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;61(10):727-731.
67. Cook PP, Catrou PG, Christie JD. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53:853-859.
68. Weinberger M, Sweet S, Leibovici L, Pitlik S, Samra Z. Correlation between candiduria and departmental antibiotic use. *J Hosp Infect.* 2003;53:183-186.

69. World Health Organization Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2015. 2015. ([http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Acceso Abril, 2015).
70. Gilbert D, Moellering R, Chambers H, Saag MS. *La Guía Sanford Para El Tratamiento Antimicrobiano 2013*. 43th ed. México; 2013.
71. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines - A commentary and a alternative european approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res*. 2011;16:115-126.
72. Wong P, Gilliam A, Kumar S, Shenfine J, O Dair G, Leaper D. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults (Review). *Cochrane Libr*. 2012;(5).
73. Silva F. *Reporte de Susceptibilidad Bacteriana 2014. Laboratorio Clínico. Hospital Clínico Universidad de Chile.*; 2014.
74. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, et al. Rational use of aminoglycosides — Review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *J Infect Dis*. 2013;45:161-175.
75. Chaudhuri A, Martin P, Kennedy P, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008;15:649-659.
76. Bamberger D. Diagnosis, Initial Management, and Prevention of Meningitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(12):1491-1498.
77. Tunkel A, Hartman B, Kaplan S, et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1267-1284.
78. Garcell H, José J, Socias P, et al. Impacto de un programa de control de la calidad de la prescripción de antibióticos en un hospital de La Habana, Cuba. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30(6).
79. Sawyer R, Claridge J, Nathens A, et al. Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection. *N Engl J Med*. 2015;372(21):1996-2005.
80. Bosscha K, van Vroonhoven TJ, van der Werken C. Surgical management of severe secondary peritonitis. *Br J Surg*. 1999;86(11):1371-1377.

81. Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg.* 1994;81(7):989-991.
82. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, et al. Community-acquired pneumonia in Chile : the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax.* 2013;68:1000-1006.
83. Postma D, Werkhoven C, Elden LJR, et al. Antibiotic Treatment Strategies for Community-Acquired Pneumonia in Adults. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1312-1323.
84. Gupta K, Hooton T, Naber K, 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.
85. Chairman M, Bishop M, Botto H, et al. *Guidelines on Urological Infections.*; 2009.
86. Warren J, Abrutyn E, Hebel J, Johnson J, Schaeffer A, Stamm W. Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. *Clin Infect Dis.* 1999;29:745-758.
87. Giamarellou H. Aminoglycosides plus beta-lactams against gram-negative organisms. Evaluation of in vitro synergy and chemical interactions. *Am J Med.* 1986;80:126-137.
88. Leibovici L, Vidal L, Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63(2):246-251.
89. Sociedad Chilena de Infectología. *Vigilancia Virus Respiratorios.* 2015. [http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2015/vigilancia\\_jul\\_1\\_2015.pdf](http://www.sochinf.cl/portal/templates/sochinf2008/documentos/2015/vigilancia_jul_1_2015.pdf). Acceso Julio, 2015.
90. Almaraz G, Cabedo C, Calvelo R, Gómez F. Nuevos macrólidos ¿Superan a eritromicina? *Farm hosp.* 1995;19(5):259-265.
91. Journal T, Geriatrics A. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012.
92. Geerts A, Eppenga W, Heerdink R, et al. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69:1701-1707.

93. Adnan S, Paterson DL, Lipman J, Roberts J a. Ampicillin/sulbactam: Its potential use in treating infections in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(5):384-389.
94. Bal M, Kumar A, Gould M. Antibiotic heterogeneity: From concept to practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1213(1):81-91.
95. Masterton R. Antibiotic heterogeneity. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(Suppl 3).

## **ANEXOS**

## ANEXO I: Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS						
PACIENTE						
Servicio/Código				Ingreso/Egreso HCUCH		
Fecha Ingreso				Fecha Egreso/ Traslado		
Código pacientes				Edad	años	
Sexo	MASCULINO	FEMENINO		Alergias		
Peso / Talla	kg	cm				

Co-morbididades	DM	HTA	Enfermedad renal	Diálisis ( )	Obesidad
	Tabaco (IPA)	Alcohol	Drogas	Daño hepático	Patología cardíaca
	Enfermedades respiratorias	Otros			
Antecedentes Qx:					

Factores de susceptibilidades a infección	Tratamiento ATB previo	Hospitalizaciones previas	Inmuno supresión	Otro
OBSERVACIONES				

ANTIBIÓTICO					
Antibiótico				v.o	i.v
Dosis indicada / Intervalo	mg/gramos			horas	
Esquema de tratamiento	Monoterapia	Terapia Combinada		¿Cuál? / v.a	
Motivo de indicación	Diagnósticos:		Foco:	Indicación:	
				Abdominal	Cutáneo
				Respiratorio	Genitourinario
				Oseo	Sistémico
			Foco no identificado	Otro	
Tipo de tratamiento	Empírico	Empírico/Microbiológico		Microbiológico	
		Obs:		Obs.	
Fecha inicio		Fecha término		Días tto	
Microorganismo aislado				No aislado	
Búsqueda de agente etiológico	SI	NO			
Cambio de dosis	/	/	/	/	/
Fecha - Indicación					
Suspensión de tratamiento	NO	SI	Motivo:	No primera Línea	Fracaso clínico
			No indicado	Resistencia al ATB	Reducción espectro
			RAM	Microorganismo no cubierto	Cambio de tratamiento al ALTA
			Otro		
Cura clínica	NO	SI	Descalación	Escalación	
OBSERVACIONES					

EXÁMENES					
PCR	/	/	/	/	/
<10 mg/L					
PCT	/	/	/	/	/
ng/mL					
Leucocitos	/	/	/	/	/
4000-10000					
Temperatura	/	/	/	/	/
°C					
HGT	/	/	/	/	/
mg/dL					
Cultivo	/	/	/	/	/
Tipo de cultivo - Resultado					
Creatinina	/	/	/	/	/
0.7-1.2 mg/dL					
Velocidad Filtración Glomerular	/	/	/	/	/
ml/min Método					
OBSERVACIONES					

## **ANEXO II: Definiciones**

- Cura clínica: Normalización de parámetros inflamatorios, mejoría de síntomas y ausencia de fiebre en el paciente
- De - escalación: Cambio del tratamiento ATB por uno de espectro más reducido o disminución del número de ATB prescritos.
- Escalación: Cambio del tratamiento ATB por uno de mayor espectro o aumento en el número de ATB prescritos.

# ANEXO III: Tríptico para difusión

**AJUSTE DE DOSIS SEGÚN CLEARANCE DE CREATININA**

Antibiótico	Ci>30-30 ml/min	Ci 10-30 ml/min	Ci<10 ml/min	Hemodiálisis (HD) / Peritoneodiálisis (PD)
Linezolidina	750 mg cada 24 hrs.	750 mg cada 48 hrs.	<50ml/min: 750 mg una vez y luego 500 mg cada 48 hrs. 300 mg cada 48 hrs.	HD y PD: 750 mg una vez y luego 500 mg cada 48 hrs. PD: 500 mg cada 48 hrs.
Clarithromicina	100%	75%	50-75%	HD: Dosis post dilúisis PD: Ninguna
Moxifloxacil	100%	100%	50%	HD: 30% post dilúisis PD: 50%
Amoxicilina/ác. clavulánico	870/125 mg cada 12 hrs. 10/2 g cada 6-8 hrs.	5-30 ml/min: 500 mg de amoxil. cada 12 hrs. <50 ml/min: 10/2 g de amoxil. luego 500 mg cada 12 hrs.	500 mg de amoxil. cada 24 hrs. y dosis extra post dilúisis	HD: 500 mg de amoxil. cada 24 hrs. y dosis extra post dilúisis
Amoxicilina/ sulbactam	Cada 6 hrs.	Cada 8-12 hrs.	Cada 24 hrs.	HD: Dosis post dilúisis PD: 2g amoxicilina/1 g sulbactam cada 24 hrs.
Piperacilina/ tosuxetam	100%	2.25g cada 6 hrs. <50ml/min: cada 8 hrs.	2.25g cada 8 hrs.	HD: 2.25g cada 8 hrs. más 0.75g post dilúisis PD: 4.5g cada 12 hrs.
Ceftriaxona	2g cada 8-12 hrs.	2g cada 12-24 hrs.	2g cada 24-48 hrs.	HD: 1g Extra post dilúisis PD: 0.5g cada 24 hrs.
Ampicilina	2g cada 6 hrs.	2g cada 6-12 hrs.	2g cada 12-24 hrs.	HD: Dosis post dilúisis PD: 250 mg cada 12 hrs.
Benzatona	1.7-2.5 mg/kg cada 8 hrs.	1.7 mg/kg cada 12-4 00 hrs.	1.7 mg/kg cada 48-72 hrs.	HD: 2 mg/kg post dilúisis. PD: 3-4 mg se pueden por cada hora con dosis al día.
Minciclentina	100%	Editar	Editar	HD: No aplicable
Ciprofloxacil	100%	400 mg v.o. cada 24 hrs.	50%	HD: 250 mg v.o a 200 mg o.v cada 12 hrs. PD: 200 mg v.o a 200 mg v.o cada 8 hrs.
Ceftriaxonal (base en trietilamina)	500 mg de dosis	30-50. Sin ajuste de dosis	No se recomienda, pero si se emplea: 5-10 mg/kg cada 24 hrs.	HD: No se recomienda, pero si se emplea: 5-10 mg/kg cada 24 hrs. post dilúisis.
Ceftriaxone	1g cada 12 hrs.	25-50 ml/min: 10-15 mg/kg cada 24 hrs.	Cada 28 hrs.	Cada 24 hrs. post dilúisis.

**AJUSTE DE DOSIS PARA AMINGLICISIDOS EN MONODOSIS**

ATB	Ci>40 ml/min	Ci 10-40 ml/min	Ci 5-20 ml/min	Ci 0-5 ml/min
Amoxicilina	15 mg/kg cada 24 hrs.	12 mg/kg cada 24 hrs.	7.5 mg/kg cada 48 hrs.	4 mg/kg cada 72 hrs. Zinc. Post dilúisis
Benzatona	3.1	4	2.5	4

**AJUSTE DE DOSIS DE AMINGLICISIDOS SEGÚN PESO**  
Fórmula de Devine

PC ideal mujeres:  $45.5 + 0.91(\text{altura en cm} - 152.4)$   
PC ideal hombres:  $50kg + 0.91(\text{altura en cm} - 152.4)$

PC ajustado:  $PC \text{ ideal} + 0.4 (PC \text{ real} - PC \text{ ideal})$

0.4: Constante que representa el porcentaje del exceso de peso en el que se estima que se distribuye el fármaco.

Título de Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas.



Universidad de Chile

Residencia Hospital Clínico Universidad de Chile  
Sección de Infectología  
Departamento de Medicina  
Proyecto: "Efecto de recomendaciones de uso en la utilización de ceftriaxona y quinolonas"

Autor principal: Fernanda Ávila Oesterle  
Colaboradores: Alejandra Rivas Santelices  
Dr. Roberto Olivares Castillo  
Dr. Pablo Gaete Guillfranz  
Dr. Mario Luppi Norambuena

fdavaian@gmail.com



2014



**NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD  
PACIENTE CON NAC LEVE CURB-65-0-1. TRATAMIENTO AMBULATORIO.**

Tratamiento empírico de elección	Amoxicilina/ác. clavulánico v.o. <sup>1</sup> 875/125 mg cada 12 hrs. Por 5 a 7 días	Nivel de evidencia I
2ª Alternativa de tratamiento	Clarithromicina v.o. <sup>1</sup> 500 mg cada 12 hrs. Por 5 a 7 días	Nivel de evidencia Ib
3ª Alternativa de tratamiento	Levofloxacino v.o./e.v. <sup>1</sup> 500-750 mg cada 24 hrs. Por 5 a 7 días	Nivel de evidencia I

<sup>1</sup> Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

<sup>2</sup> Alternativa de tratamiento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

**PACIENTE CON NAC MODERADA CURB-65-2-3. SMART-COP-0-4. HOSPITALIZADO EN SALA.**

Tratamiento empírico de elección	Amoxicilina/ác. clavulánico v.o. <sup>1</sup> 875/125 mg cada 12 hrs. Por 5 a 7 días	Nivel de evidencia Ib
2ª Alternativa de tratamiento	Clarithromicina v.o. <sup>1</sup> 500 mg cada 12 hrs. Por 5 a 7 días	Nivel de evidencia Ib
3ª Alternativa de tratamiento	Levofloxacino v.o./e.v. <sup>1</sup> 500 mg cada 12 hrs. Por 5 a 7 días	Nivel de evidencia I

<sup>1</sup> Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

<sup>2</sup> Alternativa de tratamiento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

**PACIENTE CON NAC SEVERA EN UCI: CURB-65->4-SMART-COP->5 SIN RIESGO DE INFECCIÓN POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

Tratamiento empírico de elección	Amoxicilina/ác. clavulánico v.o. <sup>1</sup> 1/0.2 g cada 6 hrs. Por 7 a 10 días	Nivel de evidencia I
2ª Alternativa de tratamiento	Clarithromicina v.o. <sup>1</sup> 500 mg cada 12 hrs. Por 7 a 10 días	Nivel de evidencia I
3ª Alternativa de tratamiento	Levofloxacino v.o. <sup>1</sup> 750 mg cada 24 hrs. Por 7 a 10 días	Nivel de evidencia I

<sup>1</sup> Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

**PACIENTE CON NAC SEVERA EN UCI: CURB-65->4-SMART-COP->5 CON RIESGO DE INFECCIÓN POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA**

Tratamiento empírico de elección	Piperacilina/tazobactam e.v. <sup>1</sup> 4.5 g cada 8 hrs. Por 7 a 14 días	Nivel de evidencia II
2ª Alternativa de tratamiento	Clarithromicina v.o. <sup>1</sup> 500 mg cada 12 hrs. Por 7 a 14 días	Nivel de evidencia III
3ª Alternativa de tratamiento	Ceftriaxona e.v. <sup>1</sup> 2 g cada 8 hrs. Por 7 a 14 días	Nivel de evidencia III

<sup>1</sup> Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

Alergia a penicilinas: En caso de pacientes alérgicos a penicilinas, la opción de claritromicina con levofloxacino y de ceftriaxona con claritromicina podrían ser las alternativas de tratamiento, ya que la reactividad cruzada de alergia a penicilinas con cefalosporinas de 3ª y 4ª generación es cercana al 2%.

**MENINGITIS BACTERIANA  
TRATAMIENTO EMPÍRICO DE MENINGITIS BACTERIANA**

Pacientes < 50 años:	Ceftriaxona e.v. 2 g cada 12 hrs. Por 10 a 14 días	Nivel de evidencia IIIA
Pacientes ≥ 50 años:	Ceftriaxona e.v. 2 g cada 12 hrs. Por 10 a 14 días	Nivel de evidencia IIIA
2ª Alternativa de tratamiento	Ceftriaxona e.v. + Ampicilina e.v. <sup>1</sup> 2 g cada 4 hrs.	Nivel de evidencia IIIA

<sup>1</sup> Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

**TRATAMIENTO POR AGENTE ETIOLÓGICO**

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxona e.v. 2 g cada 12 hrs. Por 10 a 14 días	Nivel de evidencia IIIA
<i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriaxona e.v. 2 g cada 12 hrs. Por 7 días	Nivel de evidencia IIIA
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicilina e.v. <sup>1</sup> 2 g cada 4 hrs. Por 21 días	Nivel de evidencia IIIA
<i>Haemophilus influenzae</i>	Gentamicina e.v. <sup>1</sup> 1.7 mg/kg cada 8 hrs. Por 21 a 28 días	Nivel de evidencia IIIA
<i>Neisseria meningitidis</i>	Ceftriaxona e.v. 2 g cada 12 hrs. Por 21 a 28 días	Nivel de evidencia IIIA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxona e.v. <sup>1</sup> 2 g cada 8 hrs. Por 21 a 28 días	Nivel de evidencia IIIA

<sup>1</sup> Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

<sup>2</sup> Alternativa de tratamiento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

Alergia a penicilinas: Para pacientes con antecedentes de alergia severa a penicilinas, la alternativa de tratamiento será vancomicina en dosis de 1 g cada 12 hrs., no obstante según los reportes la reactividad cruzada de alergia a penicilina con cefalosporinas de 3ª y 4ª generación es cercana al 2%, por lo tanto ceftriaxona podría ser una alternativa de tratamiento si la severidad de la reacción es baja o el antecedente es dudoso. En el caso de pacientes mayores de 50 años, la terapia empírica será vancomicina, 1 g cada 12 hrs. junto a sulfametoxazol/trimetoprim en dosis de 5 mg/kg cada 6-8 hrs.

**INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES:  
TRATAMIENTOS EMPÍRICO DE INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD**

Tratamiento empírico de elección	Ampicilina/sulbactam e.v. <sup>1</sup> 3 g cada 8 hrs. <sup>1</sup> 5 a 7 días <sup>2</sup>	Nivel de evidencia AI
2ª Alternativa de tratamiento	Ceftriaxona e.v. 1 g cada 12 hrs. 5 a 7 días <sup>2</sup>	Nivel de evidencia AI
3ª Alternativa de tratamiento	Metrónidazol e.v. <sup>1</sup> 500 mg cada 8 hrs.	Nivel de evidencia AI

<sup>1</sup> En casos con mayor severidad se puede utilizar 3 g de ampicilina/sulbactam cada 6 hrs.

<sup>2</sup> La duración del tratamiento se evaluará caso a caso.

Es de vital importancia la toma de cultivos para el posterior ajuste de tratamiento.

<sup>1</sup> Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

<sup>2</sup> La duración del tratamiento se evaluará caso a caso.

Alergia a penicilinas: En caso de antecedentes severos de alergia a penicilina, el tratamiento recomendado es ciprofloxacino asociado a metronidazol en dosis de 400 mg cada 12 hrs. y 500 mg cada 8 hrs. endovenoso respectivamente. Sin embargo, los reportes de reactividad cruzada de alergia a penicilina con cefalosporinas de 3ª y 4ª generación es cercana al 2%, por lo que ceftriaxona podría ser una alternativa en casos de baja severidad o antecedente dudoso de alergia.

**INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO  
TRATAMIENTO EMPÍRICO DE CISTITIS**

Tratamiento empírico de elección	Nitrofurantoina macrocristales <sup>1</sup> v.o. 100 mg cada 8 hrs. Por 5 días	Nivel de evidencia IA
----------------------------------	--	-----------------------

En pacientes adultos mayores y con Cl Cr menor a 50 ml/min, nitrofurantoina no será de elección

2ª Alternativa de tratamiento

Ciprofloxacino <sup>1</sup> v.o. 250-500 mg cada 12 hrs. Por 3 días	Nivel de evidencia IA
---	-----------------------

3ª Alternativa de tratamiento

Ceftriaxona v.o. 1 g cada 12 hrs. De 3 a 5 días	Nivel de evidencia IA
---	-----------------------

Cobimetaxol será de elección en pacientes con uréteres susceptibles a este ATB.

180 mg trimetoprim y 900 mg de sulfametoxazol cada 12 hrs. por 3 días, evitando el uso de FQ

<sup>1</sup> Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

**TRATAMIENTO EMPÍRICO DE PIELONEFRITIS AGUDA**

Tratamiento empírico de elección	Gentamicina e.v. <sup>1</sup> 5 mg/kg cada 24 hrs. Hasta resultado de antibiograma y IIIB	Nivel de evidencia IIIB
2ª Alternativa de tratamiento	Amikacina e.v. <sup>1</sup> 15 mg/kg cada 24 hrs. AJUSTAR	Nivel de evidencia IIIB

En pacientes adultos mayores, embarazadas, deshidratados.com deterioro de la función renal, con falla renal previa, pérdida de la audición o tratamiento concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos los aminoglucósidos no serán de elección.

2ª Alternativa de tratamiento

Ceftriaxona e.v. 1 g cada 12 hrs. de antibiograma y AJUSTAR	Nivel de evidencia IIIB
---	-------------------------

Cobimetaxol será de elección en pacientes con uréteres susceptibles a este ATB.

180 mg trimetoprim y 900 mg de sulfametoxazol cada 12 hrs. por 7 a 14 días, evitando el uso de cefalosporinas.

<sup>1</sup> Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

<sup>2</sup> Alternativa de tratamiento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

Alergia a penicilinas: Paciente con antecedentes de alergia severa a penicilina, la alternativa de tratamiento será ciprofloxacino en dosis de 400 mg cada 12 hrs. Sin embargo, los reportes de reactividad cruzada de alergia a penicilina con cefalosporinas de 3ª y 4ª generación es cercana al 2%, por lo que ceftriaxona podría ser una alternativa de tratamiento en caso de baja severidad o antecedente dudoso de alergia.

**CRITERIOS DE SWITCH TERAPIA ORAL**

Calidad de la liberación de los primeros 48 hrs.	Diminución de parámetros inflamatorios.	Buena tolerancia oral.	Ausencia de hemocultivos positivos.
--	---	------------------------	-------------------------------------

Amoxicilina/ác. clavulánico e.v. = Ampicilina/sulbactam e.v. = Amoxicilina/sulbactam e.v.

Ceftriaxona e.v. = Ceftriaxona e.v.

Estos medicamentos serán equivalentes en caso de ausencia de los primeros.

NAC: Neumonia Adquirida en la Comunidad. v.o.: vía oral.

FDA: Food and Drugs Administration.

FC: Fluorocinolonas e.v.: endovenosa.

ATB: Antibióticos

PC: Peso Corporal.

# ANEXO IV: Afiche para difusión

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE  
SECCIÓN DE INFECTOLOGÍA

## Recomendación para tratamientos empíricos de enfermedades infecciosas adquiridas en la comunidad.

### NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

PACIENTE CON NAC MODERADA CURB-65:2-3-SMART-COP-D-4.  
HOSPITALIZADO EN SALA.

Tratamiento empírico de elección		Nivel de evidencia
Amoxicilina/ác. clavulánico v.o.*	875/125 mg cada 12 hrs.	IVb
Clarithromicina v.o.*	500 mg cada 12 hrs.	
2ª Alternativa de tratamiento		IVb
Amoxicilina/ác. clavulánico v.v.*	1/0,2 g cada 8 hrs.	
Clarithromicina v.v.*	500 mg cada 12 hrs.	
3ª Alternativa de tratamiento		I
Levofloxacino v.o./v.v.*	750 mg cada 24 hrs.	

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.  
Si en el momento del paciente no se encuentra disponible,  
se podrá optar por la segunda alternativa de tratamiento.

PACIENTE CON NAC SEVERA EN UCI: CURB-65:≥4-SMART-COP:≥5  
SIN RIESGO DE INFECCIÓN POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA

Tratamiento empírico de elección		Nivel de evidencia
Amoxicilina/ác. clavulánico v.v.*	1/0,2 g cada 6 hrs.	I
Clarithromicina v.v.*	500 mg cada 12 hrs.	
2ª Alternativa de tratamiento		I
Ceftriaxona v.v.	1 g cada 12 hrs.	
Levofloxacino v.v.*	750 mg cada 24 hrs.	

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

### INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

#### TRATAMIENTO EMPÍRICO DE CISTITIS

Tratamiento empírico de elección		Nivel de evidencia
Nitrofurantoina macrocristales* v.o.	100 mg cada 8 hrs.	IA
2ª Alternativa de tratamiento		IA
Ciprofloxacino* v.o.	250-500 mg cada 12 hrs.	
3ª Alternativa de tratamiento		IA
Cefadroxilo v.o.	1 g cada 12 hrs.	

Ceftriaxozol será de elección en pacientes con uropatógenos susceptibles a este ATB.  
100 mg trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol cada 12 hrs. por 3 días, evitando el uso de FO.

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

#### TRATAMIENTO EMPÍRICO DE PIELONEFRITIS AGUDA

Tratamiento empírico de elección		Nivel de evidencia
Gentamicina v.v.* <sup>1</sup>	5 mg/kg cada 24 hrs.	IIb
Amikacina v.v.* <sup>2</sup>	15 mg/kg cada 24 hrs.	
2ª Alternativa de tratamiento		IIb
Ceftriaxona v.v.	1 g cada 12 hrs.	

En pacientes adultos mayores, embarazadas, deshidratados, con deterioro de la función renal, con falla renal previa, pérdida de la audición o tratamiento concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos los aminoglucósidos no serán de elección.

Ceftriaxozol será de elección en pacientes con uropatógenos susceptibles a este ATB.  
100 mg trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol cada 12 hrs. por 7 a 14 días, evitando el uso de cefalosporinas.

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.  
<sup>1</sup>Gentamicina y amikacina se deben administrar en monodosis.

### INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES:

#### TRATAMIENTOS EMPÍRICO DE INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

Tratamiento empírico de elección		Nivel de evidencia
Ampicilina/sulbactam v.v.*	3 g cada 8 hrs. <sup>1</sup>	A1
2ª Alternativa de tratamiento		A1
Ceftriaxona v.v. + Metronidazol v.v.*	1 g cada 12 hrs. 500 mg cada 8 hrs.	

Es de vital importancia la toma de cultivos para el posterior ajuste de tratamiento.

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatilina.

<sup>1</sup> En casos con mayor severidad se puede utilizar 3 g ampicilina/sulbactam cada 8 horas.  
<sup>2</sup> La duración del tratamiento se evaluará caso a caso.

Amoxicilina/ác. clavulánico v.v. = Ampicilina/sulbactam v.v. = Amoxicilina/sulbactam v.v.  
Ceftriaxona v.v. = Cefepime v.v.  
Estos medicamentos serán equivalentes en caso de ausencia de los primeros  
NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad  
PI: Pielonefritis  
ATB: Antibióticos  
v.o.: vía oral  
v.v.: endovenoso

Título de Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica

Facultad de Ciencias Clínicas y Farmacéuticas.

Residencia Hospital Clínico Universidad de Chile

Proyecto: "Efecto de recomendaciones de uso en la utilización de ceftriaxona y quinolonas"

Autor principal: Fernanda Ávila Desterle Colaboradores: Alejandra Blass Santelices Dr. Roberto Olivares Carillo Dr. Pablo Barja Galfrin Dr. Mario Lippi Mercuriano

## ANEXO V: Resultados porfoco de infección, antes y después de la difusión de las Recomendaciones de Uso.

VARIABLE	FOCO ABDOMINAL			FOCO RESPIRATORIO			FOCO GENITOURINARIO			FOCO SNC			TOTAL		
	Antes n (%)	Después n (%)	p	Antes n (%)	Después n (%)	p	Antes n (%)	Después n (%)	p	Antes n (%)	Después n (%)	p	Antes n (%)	Después n (%)	p
<b>Prescripción inadecuada</b>	32 (100%)	37 (74%)	*	38 (100%)	6 (27,3%)	*	15 (46,9%)	12 (41,4%)	0,39	0	0	*	85 (82,5%)	55 (53,4%)	< 0,05
<b>Indicadores</b>															
Indicación inadecuada	32 (100%)	37 (74%)	*	38 (100%)	4 (18,2%)	*	5 (15,6%)	9 (31%)	0,01	0	0	*	75 (72,8%)	50 (48,5%)	< 0,05
Dosis inadecuada	2 (6,3%)	4 (8%)	0,66	7 (18,4%)	1 (4,5%)	0,004	2 (6,3%)	1 (3,4%)	0,50	0	0	*	11 (10,7%)	6 (5,8%)	0,21
Intervalo inadecuado	5 (15,6%)	6 (12%)	0,42	7 (18,4%)	1 (4,5%)	0,004	5 (15,6%)	4 (13,8%)	0,69	0	0	*	17 (16,5%)	11 (10,7%)	0,23
Duración inadecuada	6 (18,8%)	5 (10%)	0,07	18 (47,4%)	2 (9,1%)	< 0,05	9 (28,1%)	3 (10,3%)	0,001	0	0	*	33 (32%)	10 (9,7%)	< 0,05
<b>Promedio días hospitalizado ± DE</b>	12,6 ± 9,5	8,2 ± 7,4	0,02	25,8 ± 56,3	9,5 ± 6	0,18	20,2 ± 29,4	9,5 ± 7,6	0,06	9	25,5 ± 16,3	*	19,8 ± 38,4	9,2 ± 7,6	0,007
<b>Cura clínica</b>	27 (84,4%)	42 (84%)	1	26 (68,4%)	15 (68,2%)	1	25 (78,1%)	24 (82,8%)	0,37	1 (100%)	1 (50%)	*	79 (76,7%)	82 (79,6%)	0,61
<b>Esquema de tratamiento</b>															
Monoterapia	1 (3,1%)	11 (22%)	< 0,05	8 (21,1%)	14 (63,6%)	< 0,05	25 (78,1%)	22 (75,9%)	0,74	1 (100%)	0	*	35 (34%)	47 (45,6%)	0,09
Terapia combinada	31 (96,9%)	39 (78%)		30 (78,9%)	8 (36,4%)		7 (21,9%)	7 (24,1%)		0	2 (100%)		68 (66%)	56 (54,4%)	
<b>Promedio días de tratamiento ATB ± DE</b>	11,9 ± 6,9	9,5 ± 6,6	0,12	10 ± 4,5	8,91 ± 3,8	0,36	9,5 ± 4,5	10 ± 6,5	0,69	2	14	*	10,3 ± 5,4	9,6 ± 6,01	0,37
<b>Búsqueda de agente etiológico</b>	17 (53,1%)	14 (28%)	0,0003	29 (76,3%)	14 (63,6%)	0,046	27 (84,4%)	26 (89,7%)	0,21	0	2 (100%)	*	74 (71,8%)	56 (54,4%)	0,01
<b>Identificación agente etiológico</b>	4 (12,5%)	6 (12%)	0,83	15 (39,5%)	3 (13,6%)	< 0,05	23 (71,9%)	20 (69%)	0,64	0	0	*	42 (40,8%)	29 (28,2%)	0,06
<b>Conducta</b>															
Escalación	3 (9,4%)	4 (8%)		3 (7,9%)	0		4 (12,5%)	2 (6,9%)		0	0		10 (9,7%)	6 (5,8%)	
De-escalación	3 (9,4%)	4 (8%)	0,93	19 (50%)	2 (9,1%)	*	5 (15,6%)	4 (13,8%)	0,41	1 (100%)	0	*	28 (27,2%)	10 (9,7%)	0,003
Sin cambios	26 (81,3%)	42 (84%)		16 (42,1%)	20 (90,9%)		23 (71,9%)	23 (79,3%)		0	2 (100%)		65 (63,1%)	87 (84,5%)	

**ANEXO VI**  
**Recomendaciones de Uso diseñadas.**



Título de Especialista en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica  
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas  
Universidad de Chile.

**RECOMENDACIONES DE USO  
PARA TRATAMIENTOS EMPÍRICOS  
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS  
ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD**

**Residencia Hospital Clínico Universidad de Chile  
Sección de Infectología  
Departamento de Medicina  
Proyecto: “Efecto de recomendaciones de uso en la utilización de de  
ceftriaxona y fluoroquinolonas”**

Q.F Fernanda Ávila Oesterle

El mal uso de los antibióticos (ATB) es un problema a nivel mundial <sup>1</sup>. Durante las últimas décadas se ha determinado que hasta el 50% de la utilización de ATB a nivel hospitalario son inapropiadas <sup>2-4</sup>, es decir los pacientes pueden recibir tratamientos ATB innecesarios, por períodos prolongados y/o en dosis inadecuadas, generando selección de cepas resistentes<sup>5</sup>. Dicho fenómeno puede aumentar la morbilidad y la estadía hospitalaria, llegando a incrementar la mortalidad y los costos <sup>1</sup>, además de provocar escasez de ATB eficaces<sup>6</sup>.

Tanto las cefalosporinas como la fluoroquinolonas (FQ) son ATB de amplio uso a nivel mundial<sup>7</sup>. Las FQ han sido extensamente utilizadas a nivel comunitario, debido a su gran espectro antimicrobiano, a la buena absorción oral y la excelente tolerancia que poseen <sup>8</sup>. Por otra parte, la ceftriaxona, cefalosporina de tercera generación ha sido establecida como el ATB más consumido en un hospital de nuestro país durante el año 2012<sup>9</sup>.

En la literatura se ha descrito ampliamente el impacto del uso elevado de esta clase de ATB. La expresión de mecanismos de resistencias de bacterias Gram negativas se ha asociado esencialmente con el uso de FQ<sup>8</sup>. Además, su utilización desmedida se asocia positivamente con un aumento de la resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*, lo que a su vez se relaciona con mayor resistencia a otra clase de ATB <sup>10</sup>. También se ha descrito que 63 de 206 pacientes hospitalizados, en tratamiento con FQ, presentaron colonización posterior de su tracto gastrointestinal con bacterias resistentes<sup>11</sup>.

Por su parte el uso de cefalosporinas se ha relacionado con un aumento de bacterias productoras de  $\beta$ - lactamasas de espectro extendido (BLEE)<sup>7</sup>. En promedio, un 10% de los pacientes que reciben algún tratamiento ATB presentan resistencia bacteriana a cefalosporinas de tercera generación<sup>12</sup>, mientras que un 34% de las infecciones causadas por *Enterobacter spp.* en pacientes críticos son resistentes a cefalosporinas de tercera generación<sup>13,14</sup>.

Adicionalmente, tanto cefalosporinas de segunda y tercera generación, como FQ han sido establecidas como factores de riesgo para infecciones por *Clostridium difficile* (CD)<sup>15</sup>.

Frente a lo anterior, los actuales programas de control de ATB buscan minimizar las consecuencias de su mal uso, incluyendo toxicidad, selección de cepas y la emergencia de la resistencia bacteriana<sup>16</sup>. Ha quedado demostrado que intervenciones que buscan mejorar las prescripciones son exitosas y pueden reducir la resistencia y las infecciones adquiridas en los hospitales <sup>17</sup>.

Entre las sugerencias de los programas de control de ATB se mencionan los formularios de pre autorización de uso de ATB, la educación al cuerpo médico acompañada de intervenciones activas de los expertos, la de-escalación de terapias de acuerdo al resultado de los cultivos, la optimización por medio del análisis farmacocinético y farmacodinámico, ajustando dosis según las características de los pacientes, del patógeno y del sitio de infección, el traslape precoz de terapia endovenosa a oral y el desarrollo multidisciplinario de recomendaciones de uso basadas en la evidencia, incorporando patrones de microbiología y de resistencia local, entre otras medidas<sup>16</sup>.

En base a lo anterior la Sección de Infectología del Hospital Clínico del Universidad de Chile ha desarrollado Recomendaciones de Uso (RU) para cuatro patologías en las que existe una alta prescripción de ceftriaxona y FQ. Dichas recomendaciones buscan racionalizar el uso de estos ATB debido a su alto impacto ecológico<sup>7</sup>.

A continuación se exponen las RU de tratamiento para Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC), Meningitis Bacteriana (MB), Infecciones del Tracto Urinario (ITU) e Infecciones Intra-Abdominales (IIA).

## RECOMENDACIÓN DE USO PARA EL TRATAMIENTO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

La NAC es una patología que se asocia con alta mortalidad y morbilidad a nivel mundial: posee un 23% de mortalidad a los 30 días en países como Canadá y EE.UU, siendo la primera causa de hospitalización por infecciones y la octava causa de muerte<sup>18</sup>. En Chile, corresponde a la tercera causa específica de muerte y comprende casi la mitad de los egresos hospitalarios<sup>19</sup>.

Los microorganismos etiológicos de NAC más frecuentemente aislados son *Streptococcus pneumoniae*, representando cerca de 2/3 de las NAC con agente etiológico conocido<sup>20</sup>, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* en menor porcentaje. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp.*, son bacterias atípicas que se presentan con menor frecuencia en NAC<sup>21-23</sup>. En nuestro país el *Streptococcus pneumoniae* es el agente etiológico de cerca del 21% de las NAC, mientras que *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* no superan el 2% por si solas. Como segundo agente etiológico más frecuente se encuentran los microorganismos atípicos, registrando en conjunto cerca del 20%<sup>24,25</sup>.

Es importante mencionar que en las infecciones del tracto respiratorio se produce un alto abuso de prescripciones de ATB. Cefalosporinas y FQ, medicamentos ampliamente utilizados en este tipo de patologías<sup>26</sup>, se han asociado con infecciones por CD y colonización e infecciones clínicas por microorganismos multiresistentes, por lo que se hace de vital importancia controlar y racionalizar su uso<sup>27</sup>.

Existen diversas guías clínicas para NAC, las que son ajustadas tanto por las características de los pacientes, ya sea su severidad y sus comorbilidades, como también por la epidemiología local. Otros factores que las diferencian son los especialistas que las desarrollan, la disponibilidad local de los medicamentos recomendados, los costos asociados a cada uno y la evidencia local<sup>20</sup>.

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Para desarrollar las RU de uso, se realizó una búsqueda de las siguientes bases biomédicas electrónica desde el año 2000 hasta la actualidad: MEDLINE y LILACS. Para modificar la estrategia de búsqueda y aumentar su sensibilidad se aplicaron filtros en los tipos de estudio, enfocándose en meta-análisis, revisiones



sistemáticas y estudios clínicos controlados. La búsqueda se realizó restringiéndose a idioma inglés y español.

Para seleccionar los estudios a analizar se evaluó que cumplieran los criterios de inclusión para la población a la cual estarían dirigidas las RU: Pacientes adultos con NAC de manejo ambulatorio, hospitalizados en sala o en unidades críticas en tratamiento ATB. Los principales *outcomes* que se buscaron fueron cura clínica, mortalidad y/o éxito microbiológico. Las palabras claves utilizadas fueron: *Community acquired pneumonia,  $\beta$ -lactam antibiotics, macrolide, fluoroquinolone, cephalosporin, mortality*, neumonía adquirida en la comunidad, antibióticos  $\beta$  lactámicos, macrólidos, cefalosporinas y mortalidad.

### GUÍAS CLÍNICAS DE NAC:

Se analizaron las siguientes guías clínicas de tratamiento de NAC: La desarrollada por la Sociedad Americana de Tórax, el año 2001<sup>28</sup>; el consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad Americana de Tórax del año 2007<sup>29</sup>; la diseñada por la Sociedad Británica de Tórax el año 2009<sup>30</sup>; la guía clínica AUGÉ del Ministerio de Salud Chileno del año 2011<sup>21</sup>; y la desarrollada por el ConsenSur II (Consenso del Cono Sur) el año 2010<sup>20</sup>.

En general, al comparar las diversas guías clínicas se destaca que para un paciente con NAC ambulatorio con comorbilidades (CURB-65: 0-1), se recomienda como tratamiento un único agente ATB beta-lactámico (BL) con un inhibidor de beta lactamasas (iBL), o en ocasiones, asociado a un macrólido o una FQ en monoterapia. Para el paciente hospitalizado con NAC en una unidad de menor complejidad que la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), las primeras alternativas de tratamiento son un ATB BL con un iBL, en asociación con un macrólido o una FQ. Para pacientes severos, hospitalizados en UCI, las guías clínicas coinciden en preferir regímenes de asociaciones entre BL con iBL y macrólidos.

Los espectros antimicrobianos de macrólidos y FQ, ilustrados en la Figura 1, son similares en cuanto a los patógenos etiológicos atípicos más frecuentemente aislados en NAC<sup>31,32</sup>.

**Figura 1:** Espectro antimicrobiano sobre microorganismos etiológicos de neumonía adquirida en la comunidad, extraído de la Guía Sanford de terapia antimicrobiana<sup>33,34</sup>.

ATB	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Legionella spp.</i>
Amoxicilina/AC	+	+	+	0	0	0
Ampicilina/SB	+	+	+	0	0	0
Levofloxacino	+	+	+	+	+	+
Eritromicina	±	±	+	+	+	+
Azitromicina	±	+	+	+	+	+
Claritromicina	±	+	+	+	+	+

ATB: Antibiótico, AC: Ácido Clavulánico, SB: Sulbactam.  
 +: Generalmente susceptibles; ±: Sensibilidad/resistencia variable;  
 0: por lo general resistentes

### **PACIENTE CON NAC LEVE: CURB-65: 0-1 (<3% de riesgo mortalidad)**

Para el paciente con NAC leve, el principal microorganismo que requiere cobertura mediante el tratamiento ATB empírico es *Streptococcus pneumoniae* puesto que estudios etiológicos locales han demostrado que es el agente causal más frecuente de las NAC del adulto<sup>25</sup>.

Según los últimos resultados publicados por el Instituto de Salud Pública (ISP) chileno a través de su Red Nacional de vigilancia de resistencia a antimicrobianos, la sensibilidad de este patógeno en casos no relacionados a meningitis, alcanza un 99% a penicilina (Figura 2)<sup>35</sup>. Por lo tanto, para este tipo de pacientes es apropiado plantear como tratamiento de primera línea el uso de amoxicilina. En casos que se sospeche resistencia se proponen aumentar la dosis de amoxicilina, dado que el mecanismo de resistencia del *Streptococcus pneumoniae* es mediante la disminución de la afinidad debido a la modificación de las PBP (Penicillin Binding Protein)<sup>36</sup>.

**Figura 2:** Susceptibilidad in vitro a penicilina y cefotaxima en cepas de *Streptococcus pneumoniae*. Información extraída del Boletín del Instituto Salud Pública, Vigilancia de enfermedades invasoras por *Streptococcus pneumoniae*, Chile, 2007-2013 <sup>35</sup>.

Antimicrobiano			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Penicilina	Meningitis	% S	72%	78%	69%	67%	73%	75%	76%
		% R	28%	22%	31%	33%	28%	25%	24%
		n	109	102	97	105	80	73	85
	No meningitis	% S	97%	99%	97%	94%	98%	98%	99%
		% I	3%	2%	3%	5%	1%	2%	1%
		% R	0%	0%	0%	1%	1%	0%	0%
n		776	767	804	670	644	598	605	
Cefotaxima	Meningitis	% S	90%	93%	89%	89%	86%	95%	96%
		% I	6%	4%	10%	4%	13%	5%	4%
		% R	5%	3%	1%	8%	1%	0%	0%
		n	109	102	97	105	80	73	85
	No meningitis	% S	96%	98%	98%	92%	98%	98%	99%
		% I	3%	2%	1%	6%	2%	1%	1%
		% R	0%	0%	0%	1%	0%	0%	0%
		n	776	767	804	670	644	598	605

%S, %I, %R: Porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.

Las cepas provenientes de LCR y/o con diagnóstico de meningitis se consideraron casos de meningitis.

Hasta el año 2006, diversas publicaciones señalaban que *Haemophilus influenzae* era el segundo agente etiológico de NAC con mayor prevalencia en Chile<sup>37</sup>. Sin embargo, en el año 2013 Luchsinger et al. reportaron que los casos de NAC relacionados a *Haemophilus influenzae* y *Moraxella Catarrhalis* solo alcanzaron un 0,8 y 1,7% respectivamente<sup>25</sup>. A pesar de estos resultados, si se requiere dar cobertura a dichos agentes el uso de amoxicilina/ácido clavulánico o ampicilina/sulbactam parece una alternativa adecuada, ya que estudios han dejado en evidencia que su mecanismo de resistencia es por la presencia de  $\beta$ -lactamasas <sup>35,38</sup>.

Otro grupo de bacterias que han tomado relevancia son los llamados agentes atípicos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp*. Los últimos estudios en Chile han demostrado una incidencia de 9% para *Mycoplasma pneumoniae*, 7,9% para *Chlamydia pneumoniae* y 5,1 % para *Legionella spp*. (Figura 3)<sup>25</sup>.

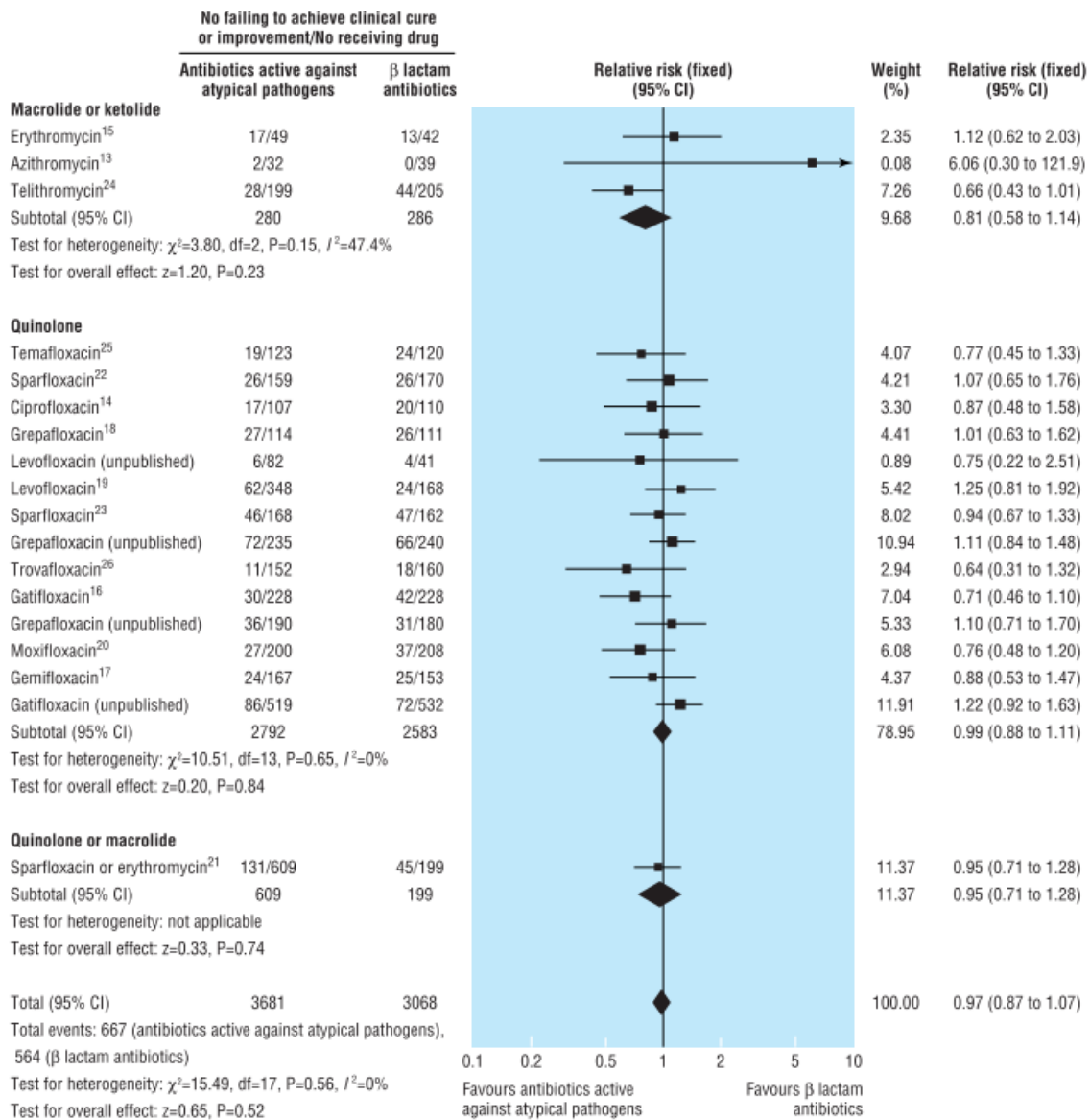
**Figura 3:** Resultados de Luchsinger et al. Distribución de uno y varios agentes virales y bacterianos detectados en 356 adultos con neumonía adquirida en la comunidad <sup>25</sup>.

Bacterial agents						
	Only bacteria (n=92)		Mixed bacterial and viral infections (n=60)		Total	
	Only one	Plus other bacteria	Plus virus	Plus virus and other bacteria	N	%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	38	6	25	6	75	21.1
<i>Haemophilus influenzae</i>	3				3	0.8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	3	2		6	1.7
Gram(-)bacillus	1	2		2	5	1.4
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	1	2	2	8	2.2
<i>Streptococcus agalactiae</i>			1		1	0.3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	13	5	13	1	32	9.0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	13	5	4	6	28	7.9
<i>Legionella pneumophila</i>	7	2	4		13	5.07*
Subtotal cases with bacteria	80				152†	42.7
Viral agents						
	Only viruses (n=80)		Mixed viral and bacterial infections (n=60)		Total	
	Only one	Plus other virus	Plus bacteria	Plus bacteria and other virus	N	%
RSV	18	8	12	10	48	13.5
hMPV	8	14	10	9	41	11.5
Flu	12	5	7	3	27	7.6
HCoV	3	9	3	5	20	5.6
Picornavirus	17	11	9	4	41	11.5
ADV	1		2		3	0.8
Subtotal cases with viruses	59				140‡	39.3
No agent					124	34.8

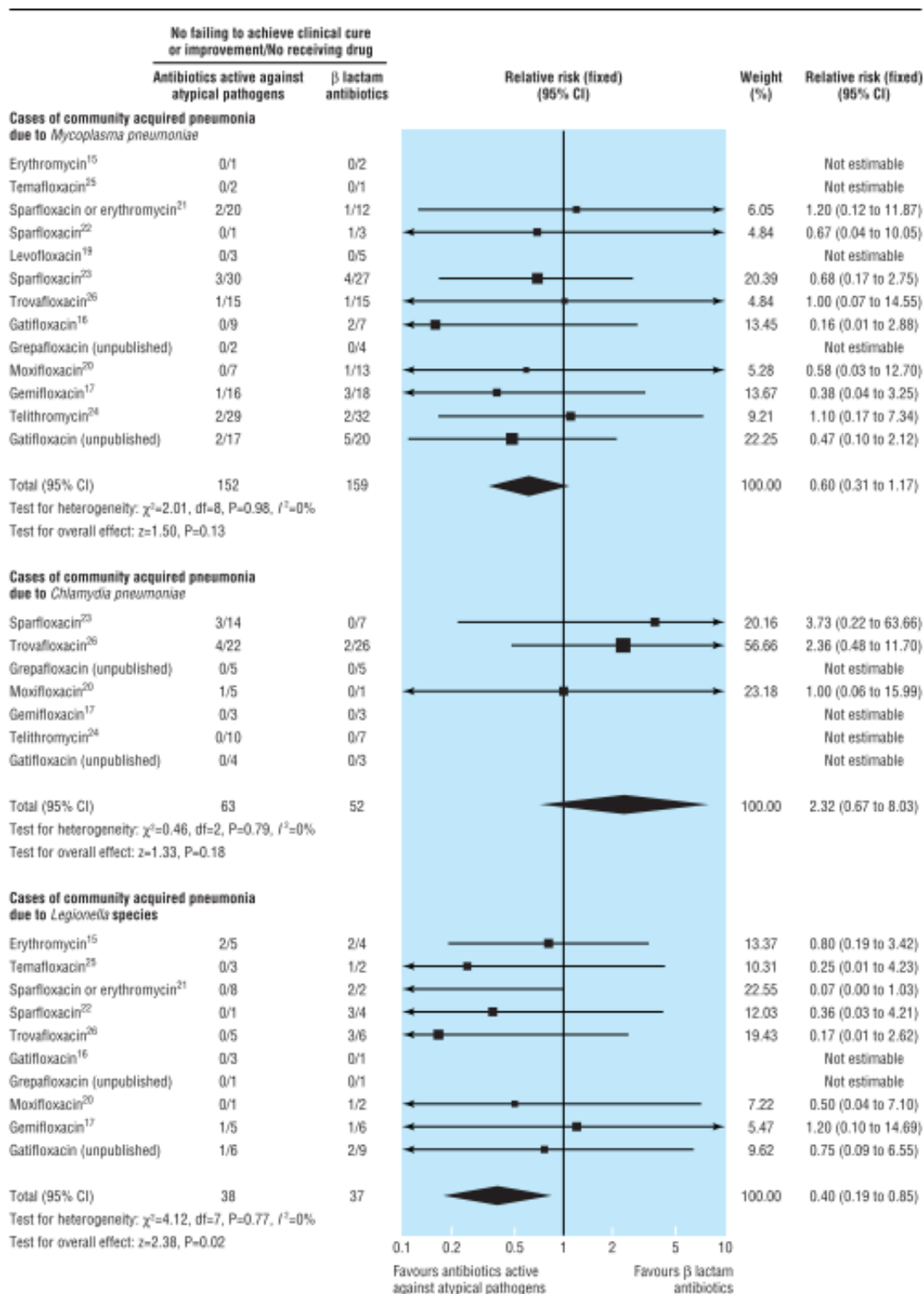
Santiago, Chile, February 2005–December 2007.  
\*13/256 cases=5.07%.  
†Cases with unique bacteria or with bacteria plus other agent were counted as one individual case.  
‡Cases with unique virus or with virus plus other agent were counted as one individual case.  
ADV, adenovirus; HCoV, human coronavirus; hMPV, human metapneumovirus; RSV, respiratory syncytial virus.

Sobre la cobertura de agentes atípicos, Mills et al. publicaron un meta-análisis que comparó la efectividad de tratamientos basados en BL con respecto a ATB activos sobre patógenos atípicos (macrólidos o FQ) en pacientes con NAC leves y moderadas. El trabajo no mostró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la falla de tratamiento al utilizar ATB BL, macrólidos o FQ (Figura 4. RR: 0,97, IC: 0,87-1,97)<sup>39</sup>. Sin embargo, al comparar la efectividad de este mismo grupo de ATB en casos confirmados de *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp.*, se evidenció que solo en cuadros provocados por *Legionella spp.* hubo mayor falla clínica al utilizar un BL (Figura 5); Por lo tanto, la recomendación sugiere que frente a casos confirmados de *Legionella spp.* es necesario utilizar un ATB con cobertura sobre este microorganismo, como lo es levofloxacin.

**Figura 4:** Resultados de Mills et al. Número de pacientes con falla en la cura clínica en tratamiento con  $\beta$ -lactámicos, comparado con antibióticos activos sobre agentes atípicos, en todas las causas de neumonía adquirida en la comunidad <sup>39</sup>.



**Figura 5:** Resultados de Mills et al. Número de pacientes con falla en la cura clínica en tratamiento con  $\beta$ -lactámicos, comparado con antibióticos activos sobre agentes atípicos, en casos confirmados de neumonía adquirida en la comunidad por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Legionella spp.* <sup>39</sup>.



Basándose en la evidencia expuesta la RU para el tratamiento de pacientes con NAC leve y vía oral disponible es utilizar amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg cada 12 horas por 5-7 días. En el caso de sospecha de NAC por agentes atípicos o como segunda opción se propone el uso de claritromicina 500 mg cada 12 horas por 5-7 días y como tercera alternativa, utilizar levofloxacino 500-750 mg una vez al día por 5-7 días<sup>40</sup>. Si el paciente no tuviera la vía oral disponible, la alternativa al uso de amoxicilina/ácido clavulánico sería ampicilina/sulbactam 1000/500 mg cada 8 horas endovenoso.

**PACIENTE CON NAC LEVE CURB-65:0-1 (<3% mortalidad):**

<b>1° Alternativa de tratamiento:</b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Amoxicilina/ácido clavulánico v.o*	875/125 mg cada 12 horas.	Por 5 a 7 días	I
<b>2° Alternativa de tratamiento:</b>			
Claritromicina v.o* <sup>1</sup>	500 mg cada 12 horas.	Por 5 a 7 días	IVb
<b>3° Alternativa de tratamiento</b>			
Levofloxacino v.o /e.v*	500-750 mg cada 24 horas.	Por 5 a 7 días	I

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

<sup>1</sup> azitromicina 500 mg cada 24 horas v.o podría ser una alternativa de tratamiento a la claritromicina.

**Alergia a penicilinas:** En el caso de pacientes alérgicos a los BL, se propone el uso de claritromicina 500 mg cada 12 horas por 5-7 días.

**Embarazadas:** Utilizar amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg cada 12 horas por 5-7 días será la alternativa de tratamiento para embarazadas con NAC leve. Según la FDA, es un medicamento con categoría B en el embarazo, es decir, se puede aceptar su utilización ya que estudios en animales no han mostrado o han reportado riesgos menores, pero no hay información en humanos<sup>33,34</sup>.

## **PACIENTE CON NAC MODERADA: CURB-65:2-3 (9% de riesgo mortalidad)-SMART-COP: 0-4**

Tanto en pacientes con NAC moderada como con NAC leve, se deben considerar como principales causantes de la patología los mismos microorganismo etiológicos, sin embargo, se debe contemplar la presencia de otras bacterias, como: bacilos Gram negativos entéricos, *Staphylococcus aureus* y agentes atípicos<sup>20</sup>. La cobertura de éstos últimos patógenos se debe a la presencia de cuadros más severos y con mayor riesgo de mortalidad. Además, se ha demostrado que puede existir infección por más de un agente etiológico en NAC, por lo que tratar a los pacientes con terapias combinadas con dos ATB de diferentes familias, sería beneficioso<sup>24,25</sup>.

Asadi et al. por medio de un meta-análisis comparó la mortalidad a 30 días de pacientes con NAC moderada tratados con regímenes que incluían un ATB macrólido versus otros esquemas antimicrobianos. Se incluyeron 23 estudios, con 137.574 pacientes, evaluándose trabajos hasta el año 2011, incluyendo 18 estudios de cohorte y 5 estudios clínicos controlados<sup>18</sup>.

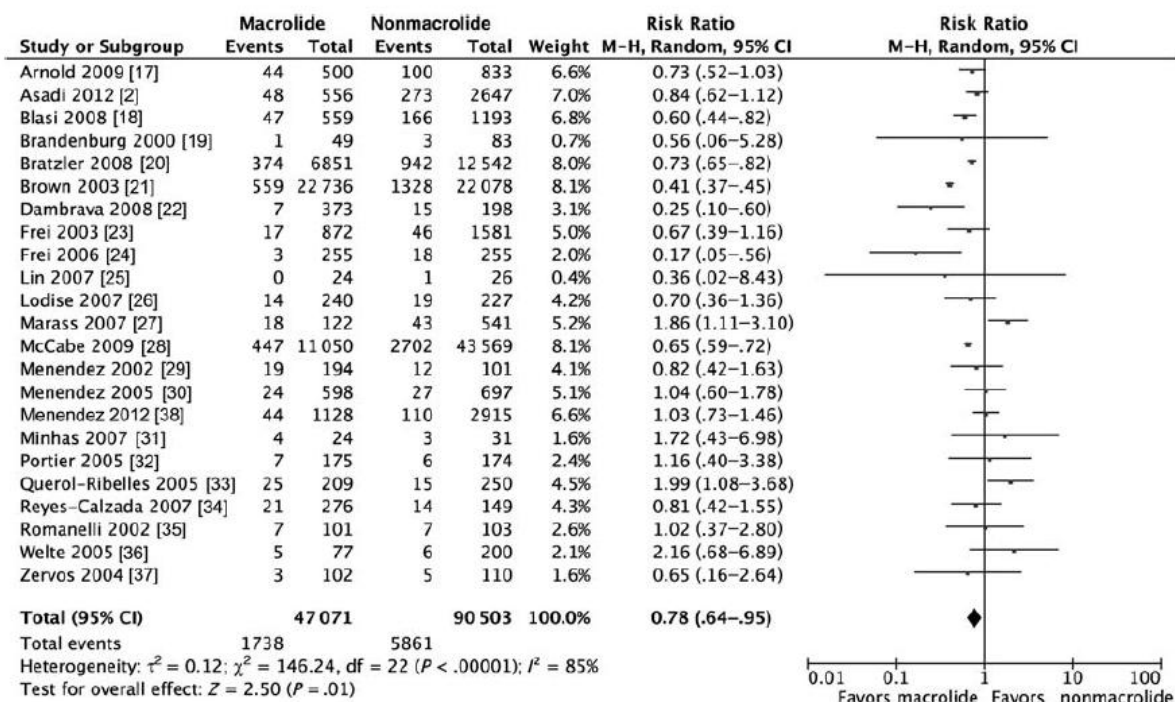
En la Figura 6, se muestran los resultados obtenidos al comparar tratamiento con macrólidos versus otros regímenes, observándose una disminución estadísticamente significativa del riesgo de mortalidad a 30 días con los tratamiento basados en macrólidos en pacientes con NAC moderada (3,7% versus 6,5%, RR: 0,78, IC: 0,64-0,95,  $p$ : 0,01)<sup>18</sup>.

En el análisis por sub-grupo (Tabla 1), no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la mortalidad de regímenes con macrólidos y tratamientos con FQ (5,3% y 5,8% respectivamente). Al incluir solo los estudios clínicos controlados, se obtuvo un 4,3% y un 4,1% de mortalidad para los regímenes BL + macrólidos y FQ respectivamente. Similares resultados se obtuvieron al incluir solo los estudios observacionales, 5,6% de mortalidad para tratamientos con macrólidos y 7,2% para otros regímenes<sup>18</sup>.

El mínimo beneficio evidenciado se justificaría por los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios de los macrólidos, sin embargo los autores concluyen que la heterogeneidad de los estudios comparados no permite demostrar superioridad de un régimen ATB sobre otro y la elección se basará en las preferencias y evidencia local<sup>18</sup>.



**Figura 6:** Resultados de Asadi et al. Mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad moderada en tratamiento con macrólidos versus otros regímenes <sup>18</sup>.



**Tabla 1:** Resultados de análisis por subgrupo de Asadi et al. en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad moderada <sup>18</sup>.

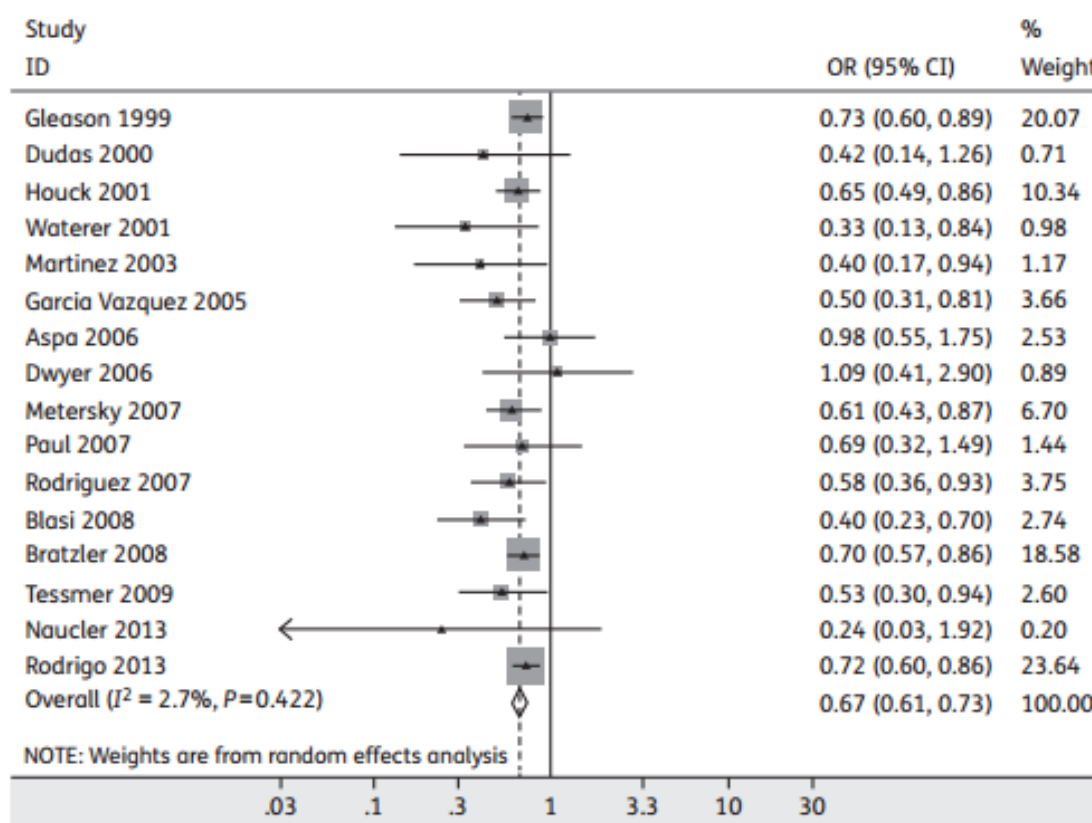
Medición	Riesgo relativo Intervalo de confianza	P value
BL + Macrólido v/s FQ	RR: 1.17 IC: 0.91-1.5	P : 0.22
Terapias con macrólidos v/s FQ Sólo estudios clínicos controlados	RR: 1.13 IC: 0.65-1.98	P: 0.66
Terapias con macrólidos v/s otro regímenes Sólo estudios observacionales	RR:0.86 IC: 0.69-1.07	P: 0.17

RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza, BL: Beta-lactámico, FQ: Fluoroquinolonas.

Entre los efectos inmunomoduladores de los macrólidos se menciona la disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos y su infiltración en el epitelio respiratorio, la disminución de la producción de citoquinas pro inflamatorias, la inhibición de factores de virulencia microbiana, evitando la formación de biofilm, disminuyendo la formación de radicales libres de oxígeno y la hipersecreción de mucus, además de aumentar la apoptosis de neutrófilos <sup>41</sup>.

Recientemente, en enero del 2014 se publicó un meta análisis que tuvo como objetivo determinar el tratamiento más efectivo para NAC, el cual incluyó 4 estudios de cohorte prospectivos y 12 estudios de cohortes retrospectivos, con un total del 42.942 pacientes. En éste trabajo se demostró que utilizar tratamientos con un BL más un ATB macrólido en pacientes con NAC moderada, disminuye el riesgo de mortalidad comparado con un tratamiento en monoterapia con un BL (Figura 7. OR: 0.67, 95% CI 0.61–0.73, P < 0.001) <sup>42</sup>.

**Figura 7:** Resultados Nie et al. Comparación de los efectos de la terapia dual con  $\beta$ -lactámicos – macrólidos y  $\beta$ -lactámicos en monoterapia en la reducción de la mortalidad <sup>42</sup>.



Frente a la evidencia analizada, las RU para pacientes con NAC moderada son:

**PACIENTE CON NAC MODERADA CURB-65:2-3- SMART-COP: 0-4**

° Alternativa de tratamiento:			Nivel de evidencia
Amoxicilina/ ácido clavulánico v.o*	875/125 mg cada 8 horas.	Por 5 a 7 días	IVb
+ Claritromicina v.o*	500 mg cada 12 horas.		
2° Alternativa de tratamiento:			
Amoxicilina/ácido clavulánico e.v*	1/0.2 g cada 8 horas.	Por 5 a 7 días	IVb
+ Claritromicina e.v*	500 mg cada 12 horas.		
3° Alternativa de tratamiento			
Levofloxacino v.o /e.v*	750 mg cada 24 horas.	Por 5 a 7 días	I

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

Sólo si la vía oral del paciente no se encuentra disponible se recomienda la segunda alternativa de tratamiento.

Alergia a penicilinas: En caso de pacientes alérgicos a penicilinas, la opción de tratamiento será una FQ o un macrólido administrado ya sea por vía oral o endovenosa (levofloxacino o claritromicina).

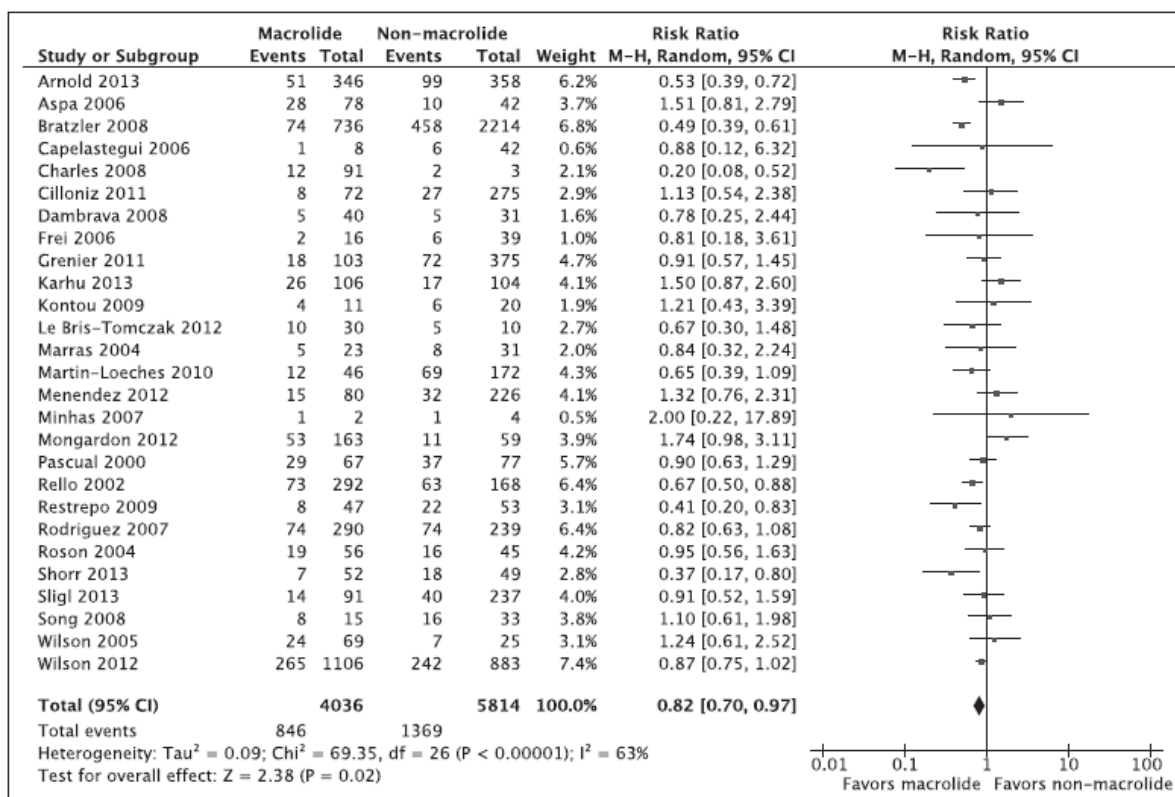
Embarazadas: amoxicilina/ ácido clavulánico con azitromicina (250-500 mg v.o cada 24 horas o 500 mg e.v cada 24 horas.) serán la alternativa de tratamiento para embarazadas con NAC moderada. Según la FDA, ambos medicamentos tienen categoría B en el embarazo<sup>33,34</sup>.

**PACIENTE CON NAC SEVERA HOSPITALIZADO EN UNIDADES CRÍTICAS:  
CURB-65:≥4 (15-40% de riesgo de mortalidad)- SMART-COP: ≥5**

Debido a la alta mortalidad de pacientes con NAC hospitalizados en unidades críticas, parece obligatorio la cobertura de patógenos atípicos, ya sea con ATB macrólidos o FQ <sup>20,28,30</sup>.

El año 2014, Sligl et al.<sup>43</sup> publicó un meta-análisis que tuvo por objetivo revisar y comparar la mortalidad de pacientes críticos con NAC tratados con regímenes ATB que incluían macrólidos, con respecto a otros esquemas antimicrobianos. La revisión contempló trabajos hasta el año 2013, incluyendo 28 estudios observacionales el cual reunió a un total de 9.850 pacientes con NAC hospitalizados en UCI. Los resultados de los tratamientos con macrólidos mostraron un beneficio en la mortalidad a 28-30 días (RR: 0,82, IC 0,70-0,97,  $p$ : 0,02), obteniendo éstos un 21% de mortalidad, versus un 24% con otros regímenes. Al excluir la mono terapia con macrólidos, resultó una diferencia marginal en mortalidad (21% para tratamientos con macrólidos y 23% para otros regímenes, RR: 0,84, IC: 0,71-1,  $p$ : 0.05).

**Figura 8:** Resultados de Slighl et al. Mortalidad en pacientes críticos con neumonía adquirida en la comunidad en tratamiento con macrólidos versus otros regímenes <sup>43</sup>.



En la Tabla 2 se muestran los datos del análisis por subgrupo, mostrando una tendencia a un beneficio en pacientes con ventilación mecánica y de la terapia de macrólidos por sobre tratamientos asociados de BL con FQ, pero sin obtener una diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 2:** Resultados de análisis por subgrupo de Sligl et al. en pacientes críticos con neumonía adquirida en la comunidad <sup>43</sup>.

<b>Medición</b>	<b>Riesgo relativo Intervalo de confianza</b>	<b>P value</b>
BL + Macrólido v/s BL + FQ	RR: 0.83 IC: 0.7-1.03	P : 0.09
Terapias con macrólidos v/s otro regímenes Sólo estudios prospectivos	RR: 0.9 IC: 0.73-1.11	P: 0.32
Terapias con macrólidos v/s otro regímenes Sólo pacientes con VM	RR:0.79 IC: 0.61-1.01	P: 0.06
Terapias con macrólidos v/s otro regímenes Sólo pacientes con shock séptico	RR:0.82 IC:0.49-1.37	P: 0.45

RR: Riesgo relativo, IC: Intervalo de confianza, BL:  $\beta$ -lactámico, FQ: Fluoroquinolonas.

Sligl et al. propone que el mínimo beneficio de los macrólidos sobre otra clase de ATB en NAC, se justificaría por los efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios que éstos poseen <sup>41</sup>, los que cobrarían importancia en pacientes críticos que poseen mayor cantidad de factores proinflamatorios que otra clase de pacientes. Por lo tanto, se sugiere que el uso de macrólidos, en combinación con otra clase de ATB, podría ser beneficioso en pacientes críticos con NAC y que no habría una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad con respecto a regímenes de BL y FQ.

Karhu et al.<sup>44</sup>, el año 2013, comparó los resultados en mortalidad a 30 y 60 días de pacientes críticos con NAC tratados con la combinación de BL/FQ o BL/macrólidos. Desarrollaron un estudio de cohorte con 210 pacientes con diagnóstico de NAC hospitalizados en UCI desde el año 2000 al 2010; ambos grupos fueron tratados con los mismos agentes BL: cefuroximo, ceftriaxona o piperacilina con tazobactam, en combinación con FQ (moxifloxacino o levofloxacino) o macrólidos (azitromicina o eritromicina). En los resultados obtenidos no se mostraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables medidas (Figura 9)

**Figura 9:** Resultados de Karhu et al. Mortalidad y estadía hospitalaria de pacientes críticos con neumonía adquirida en la comunidad tratados con  $\beta$ -lactámicos y fluoroquinolonas, o  $\beta$ -lactámicos y macrólidos <sup>44</sup>.

Outcome and length of stay among patients receiving either  $\beta$ -lactam- quinolone ( $\beta$ Q) or  $\beta$ -lactam- macrolide ( $\beta$ M) combination therapy. Values are presented either mean (standard deviation, SD) or number (%).

Variable	$\beta$ Q (n = 104)	$\beta$ M (n = 106)	P value
ICU* LOS†, days, mean (SD)	5.3 (4.3)	5.3 (5.2)	> 0.9
ICU LOS, surviving patients, mean, days (SD)	5.3 (4.2)	5.7 (5.3)	0.59
Hospital LOS, days, mean (SD)	16.1 (18.3)	13.4 (10.3)	0.2
Hospital LOS, surviving patients, days, mean (SD)	17.6 (19.4)	14.2 (10.1)	0.15
ICU mortality, n (%)	11 (10.6)	12 (11.3)	> 0.9
ICU mortality with septic shock	10 (17.9)	9 (28.7)	0.80
30 d mortality, n (%)	17 (16.3)	26 (24.5)	0.17
30 d mortality with bacteremia on admission, n (%)	6 (20.7)	10 (31.2)	0.40
30 d mortality with septic shock, n (%)	11 (19.6)	14 (32.6)	0.16
60 d mortality, n (%)	21 (20.2)	30 (28.3)	0.20
60 d mortality with septic shock, n (%)	14 (25)	16 (37.2)	0.27

\*Unidad de Cuidados Intensivos. † Duración de la estadía

En base a los resultados, los autores concluyen que las ambas combinaciones de tratamiento son igualmente efectivas en cuanto a mortalidad y estadía hospitalaria, ya que una y otra ofrecen doble cobertura sobre *Streptococcus pneumoniae*, dos mecanismos de acción distintos y cobertura sobre agentes atípicos.

Frente a la evidencia analizada, y siguiendo la clasificación según ausencia o presencia de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* dada en las guías clínicas, las RU pacientes críticos con NAC son:

**PACIENTE CON NAC SEVERA EN UNIDADES CRÍTICAS: CURB-65:≥4 - SMART-COP: ≥5**  
**SIN RIESGO DE INFECCIÓN POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***

<b>1° Alternativa de tratamiento:</b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Amoxicilina/ ácido clavulánico e.v.* +	1/0,2 g cada 6 horas.	Por 7 a 10 días	I
Claritromicina e.v.*	500 mg cada 12 horas.		
<b>2° Alternativa de tratamiento:</b>			
Ampicilina/sulbactam e.v.* +	1/0,5 g. cada 6 horas.	Por 7 a 10 días	I
Claritromicina e.v.*	500 mg cada 12 horas.		
<b>3° Alternativa de tratamiento</b>			
Ceftriaxona e.v +	1 g cada 12 horas.	Por 7 a 10 días	I
Levofloxacino e.v.*	750 mg cada 24 horas.		

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

**PACIENTE CON NAC SEVERA EN UNIDADES CRÍTICAS: CURB-65:≥4 - SMART-COP: ≥5**  
**CON RIESGO DE INFECCIÓN POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA***  
**Pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias <sup>20</sup>.**

<b>1° Alternativa de tratamiento:</b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Piperacilina/tazobactam e.v.* +	4,5 g cada 8 horas.	Por 7 a 14 días	II
Claritromicina e.v.*	500 mg cada 12 horas.		
<b>2° Alternativa de tratamiento:</b>			
Ceftazidima e.v.* +	2 g cada 8 horas.	Por 7 a 14 días	III
Claritromicina e.v.*	500 mg cada 12 horas.		

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina



Alergia a penicilinas: En caso de pacientes alérgicos a las penicilinas, la opción de ceftriaxona con levofloxacino y de ceftazidima con claritromicina podrían ser las alternativas de tratamiento, ya que la reactividad cruzada de alergia a penicilinas con cefalosporinas de 3° y 4° generación es cercana al 2% <sup>45</sup>.

Embarazo: Ceftriaxona en combinación con azitromicina (500 mg cada 24 horas) sería la alternativa para embarazadas con NAC severa, ya que según la FDA, ambos medicamentos tienen categoría B en el embarazo <sup>33,34</sup>.

## RIESGOS ASOCIADO AL USO DE FQ Y CEFALOSPORINAS

El uso de ATB de amplio espectro se han asociado a con infecciones por CD y microorganismos multiresistentes <sup>26</sup>.

El uso especialmente de cefalosporinas y FQ alteran la flora bacteriana normal del cuerpo facilitando la colonización por CD del tracto intestinal. Este fenómeno se produce principalmente en hospitales e instituciones de cuidados prolongados, debido a la alta prescripción de esta clase de ATB <sup>46</sup>.

En un estudio de cohorte retrospectivo, publicado recientemente, se señala que el uso de FQ se asocia con un mayor riesgo de aislamiento posterior e infección clínica de microorganismos multiresistentes tales como *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, *Enterococcus* resistente a vancomicina, bacilos Gram negativo y CD <sup>26</sup>. Por otra parte, el uso de FQ se ha asociado con epidemias de cepas de CD hipervirulentas <sup>47</sup>.

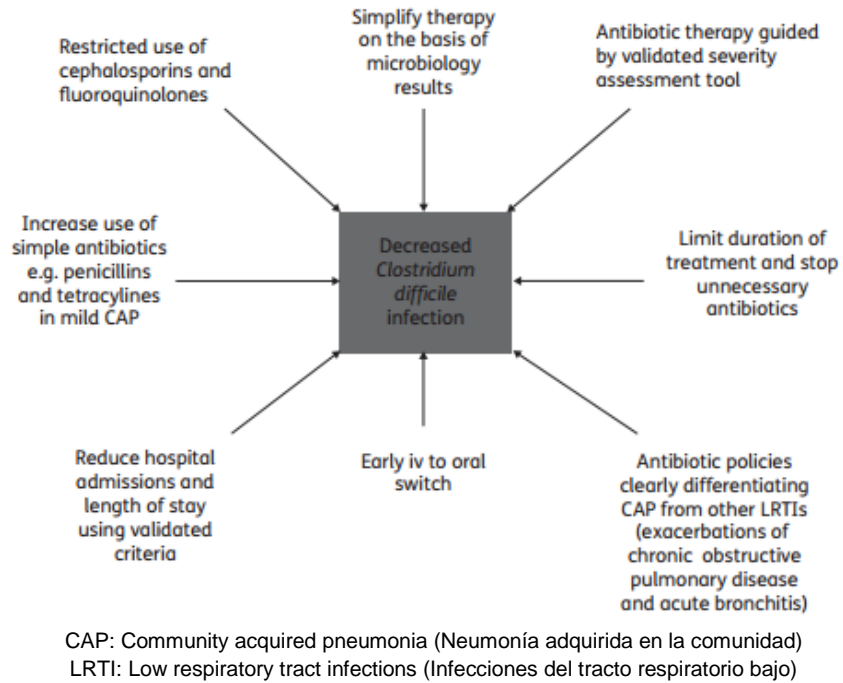
Debido a la gran cantidad de ATB prescritos a pacientes con infecciones respiratorias del tracto bajo, Chalmers et al. propone intervenciones para su adecuado manejo, en respuesta a las epidemias de CD<sup>48</sup>. Entre las medidas destaca la restricción del uso de FQ y cefalosporinas, especialmente de segunda y tercera generación, lo que ha demostrado una reducción sostenida en los casos CD <sup>49</sup>.

Otra medida propuesta es acortar los días de tratamiento, ya que las terapias prolongadas se han asociado a CD, por lo tanto, esta medida podría tener un rol en la reducción de los casos por CD y de infecciones por organismos multiresistentes <sup>48</sup>. Existe evidencia que sugiere que pacientes con NAC leve o moderada pueden tratarse con seguridad y eficacia con terapias ATB de 7 días o menos<sup>50</sup>. En casos de Legionelosis, se ha demostrado que dosis de 750 mg de levofloxacino por 5 días son equivalentes, en cuanto a eficacia, a tratamientos con levofloxacino de 500 mg por 7-14, días, permitiendo acortar los días de tratamiento y por ende reduciendo el riesgo de infecciones por CD<sup>51</sup>.

Como medida de reducción de riesgo por CD o infecciones por organismos multiresistentes se sugiere hacer un cambio de terapia endovenosa a oral tan pronto como el paciente se encuentre estable, dado que permitiría disminuir el uso de ATB endovenosos, reducir los días de hospitalización y el riesgo de colonización por CD <sup>48</sup>.

Éstas y otras medidas (Figura 10) son parte del trabajo que se debe realizar para optimizar el uso de ATB, que tienen como objetivo disminuir el potencial daño colateral asociado principalmente al excesivo uso de cefalosporinas y FQ (Figura 11) <sup>49</sup>.

**Figura 10:** Extraída de Chalmers et al. Prácticas que podrían contribuir a reducir las infecciones por *Clostridium difficile* en neumonía adquirida en la comunidad <sup>48</sup>.



**Figura 11:** Extraída de Paterson et al. Resumen del potencial daño colateral del uso de cefalosporinas y fluoroquinolonas <sup>49</sup>.

Class of agent, pathogen(s) selected for
Third-generation cephalosporins
Vancomycin-resistant enterococci
Extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing <i>Klebsiella</i> species
$\beta$ -lactam-resistant <i>Acinetobacter</i> species
<i>Clostridium difficile</i>
Quinolones
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
Quinolone-resistant gram-negative bacilli, including <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

## AJUSTE DE DOSIS PARA MEDICAMENTOS DEL TRATAMIENTO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

34.  
:

ANTIBIÓTICO	CI >50-90 ml/min	CI >10-50 ml/min	CI < 10 ml/min	Hemodiálisis (HD) / Peritoneodiálisis (PD)
Levofloxacino	750 mg cada 24 h.	<b>20-49ml/min:</b> 750 mg cada 48 h.	<b>&lt;20ml/min:</b> 750 mg una vez y luego 500 mg cada 48 h.	<b>HD y PD:</b> 750 mg una vez y luego 500 mg cada 48 h.
Claritromicina	100%	75%	50-75%	<b>HD:</b> Dosis post diálisis <b>PD:</b> Ninguna
Amoxicilina/ ác. clavulánico	875/125 mg cada 12 h  1/0,2 g cada 6-8 h.	<b>≤30 ml/min:</b> 500 mg de amoxicilina cada 12 h.  <b>≤30 ml/min:</b> 1/0,2 g de carga, luego 600 mg cada 12 h.	500 mg de amoxicilina cada 24 h.  1/0,2 g e carda y luego 600 mg cada 12 h.	<b>HD:</b> 500 mg de amoxicilina cada 24 h y dosis extra post diálisis
Ampicilina/sulbactam	Cada 6 h.	Cada 8- 12 h.	Cada 24 h.	<b>HD:</b> Dosis post diálisis <b>PD:</b> 2 g ampicilina/ 1 g Sulbactam cada 24 h.
Piperacilina/ tazobactam	100%	2.25 g cada 6 h. <b>&lt;20 ml/min:</b> cada 8 h.	2.25 g cada 8 h.	<b>HD:</b> 2.25 g. cada 8 h, más 0.75 g post diálisis <b>PD:</b> 4.5 g. cada 12 h.
Ceftazidima	2 g cada 8 -12 h.	2 g cada 12-24 h.	2 g cada 24-48 h.	<b>HD:</b> 1 g. Extra post diálisis <b>PD:</b> 0.5 g. cada 24 hr.

## RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO PARA MENINGITIS BACTERIANA

La incidencia de MB es de 4-6 casos por cada 10.000 adultos en occidente<sup>52</sup>, siendo una de las principales causas de muerte por infecciones en el mundo<sup>53</sup>. La MB registra aproximadamente un 20% de mortalidad<sup>54</sup> y cerca del 30% de los pacientes sobreviven con secuelas<sup>53,54</sup>. En Chile, en la década de los 90' la letalidad de MB en el Hospital Calvo Mackenna fue de 10-20%<sup>54</sup>.

Los principales agentes causantes de MB son: *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, representando cerca del 80% de los casos<sup>52</sup>. En menor porcentaje se pueden encontrar microorganismos como *Listeria monocytogenes*, bacilos Gram negativos (<10% de los casos) y *Haemophilus influenzae*<sup>53</sup>. Hasta antes del año 1996, este último agente era causal del 70% de las MB agudas, con una incidencia de 43 casos cada 100.000 niños menores de 5 años en Chile. Con la introducción de la vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b, se ha logrado una protección mayor al 90% para infecciones invasoras por este agente, siendo una de las intervenciones más trascendentes en la salud pública en los últimos años<sup>55</sup>.

Características de los pacientes como la edad, comorbilidades, presencia de enfermedades inmunes y ciertos factores predisponentes (alcoholismo, trasplante de órganos, embarazo, malignidad hematológica, gastrointestinal, pulmonar; quimioterapia, VIH, etc.)<sup>56</sup> permiten sospechar el agente etiológico de la MB<sup>53,57,58</sup>.

**Figura 12:** Patógenos etiológicos más comúnmente asociados a meningitis bacteriana <sup>52,53,57-59</sup>

<b>Factores pre disponibles del paciente</b>	<b>Patógeno asociado</b>
<b>2- 50 años</b>	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>&gt;50 años</b>	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> BGN aeróbicos: <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i>
<b>Con co-morbilidades o factores de riesgo</b>	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> BGN aeróbicos

Co-morbilidades o factores de riesgo: alcoholismo y alteración de la inmunidad.  
BGN: Bacilos Gram negativos

### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Para desarrollar las RU de uso, se realizó una búsqueda de las siguientes bases biomédicas electrónica desde el año 1990 hasta la actualidad: MEDLINE y LILACS. Para modificar la estrategia de búsqueda y aumentar su sensibilidad se aplicaron filtros en los tipos de estudio, enfocándose en meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos controlados. La búsqueda se realizó restringiéndose a idioma inglés y español.

Para seleccionar los estudios a analizar se evaluó que cumplieran los criterios de inclusión para la población a la cual estarían dirigidas las RU: pacientes adultos con MB en tratamiento ATB. Los principales *outcomes* que se buscaron fueron cura clínica, mortalidad y/o éxito clínico. Las palabras claves utilizadas fueron: *meningitis, adults, antibiotics, treatment, cephalosporins y mortality*

### GUÍAS CLÍNICAS Y EVIDENCIA:

Se analizaron las guías clínicas desarrolladas por la Federación Europea de Sociedades neurológicas (EFNS) el año 2008 <sup>53</sup>, la diseñada por la Academia Americana de Médicos de Familia el año 2010<sup>58</sup> y la de la IDSA del año 2004<sup>57</sup>. En

base a la revisión realizada se desarrollaron RU para el tratamiento de pacientes con MB.

Hace algunos años las MB eran tratadas de forma empírica con penicilina o con una combinación de ampicilina y cloramfenicol, no obstante en la actualidad han surgido cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona y cefotaxima que representan una alternativa efectiva y segura, ofreciendo cobertura frente a los patógenos causantes de MB <sup>54</sup>.

**Figura 13:** Espectro antimicrobiano sobre microorganismos etiológicos de meningitis bacteriana extraída de la guía Sanford de terapia antimicrobiana <sup>33,34</sup>.

ATB	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
Cloramfenicol	+	+	+	+	±	0	0
Ampicilina	+	+	+	±	0	0	0
Ceftriaxona	+	+	0	+	+	±	+
Cefotaxima	+	+	0	+	+	±	+
Vancomicina	+	0	+	0	0	0	0
Gentamicina	S	0	S	+	+	+	+
Ceftazidima	+*	±	0	+	+	+	+
Cotrimoxazol	+	+	+	±	±	0	

Cotrimoxazol: timetroprim y Sulfametoxazol

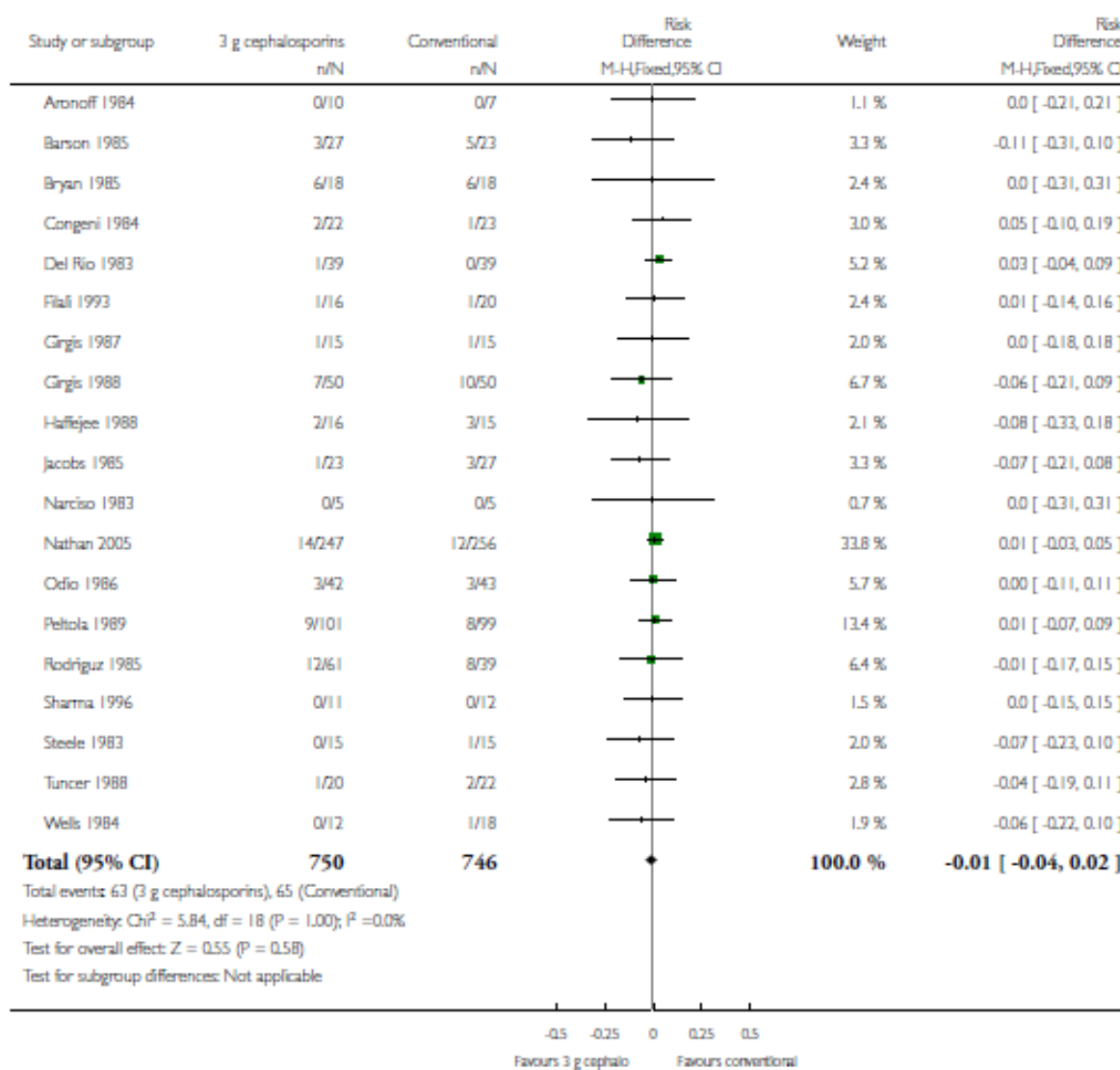
\*Ceftazidima es 8 a 16 veces menos activa que ceftriaxona y cefotaxima, efectiva solo frente a cepas sensibles a penicilina. ATB: Antibiótico.+: Generalmente susceptibles; ±: Sensibilidad/resistencia variable; 0: por lo general resistentes; S: Potencial sinergia en combinación con penicilinas, ampicilina, vancomicina, teicoplanina

El uso de ceftriaxona y cefotaxima como tratamientos empíricos para MB han demostrado similar efectividad y seguridad a las terapias con cloramfenicol y ampicilina. Sólo en tres casos cloramfenicol obtuvo resultados inferiores a ceftriaxona, cefotaxima y ampicilina. Con respecto a la ampicilina, actualmente no se recomienda de forma empírica por su alta resistencia <sup>60</sup>.

Se ha demostrado que con ceftriaxona la esterilidad del líquido cefalorraquídeo (LCR) se logra más rápidamente que con cefotaxima, lo que disminuiría el riesgo de complicaciones neurológicas <sup>61</sup>.

Al comparar cefalosporinas de tercera generación y la terapia convencional de penicilina o ampicilina con cloramfenicol en mortalidad, riesgo de sordera y falla de tratamiento, no se observan diferencias (Figura 14) <sup>54</sup>.

**Figura 14:** Resultados de Prasad et al. Falla de tratamiento de cefalosporinas de tercera generación versus terapia convencional <sup>54</sup>.



Las guías clínicas consultadas coinciden en recomendar como tratamiento empírico cefalosporinas de tercera generación para pacientes con MB que tengan entre 2 y 50 años <sup>53,57,58</sup>.

Tanto la guía clínica de la Academia Americana de Médicos de Familia del año 2010 como la de la IDSA coinciden en tratar a los pacientes menores de 50 años



con terapia combinada de vancomicina y alguna cefalosporina de tercera generación, al menos hasta obtener el resultado del antibiograma <sup>53,58</sup>.

No obstante, la EFNS recomienda la monoterapia con cefalosporinas de tercera generación y solo en lugares con más de un 10% de resistencia de *Streptococcus pneumoniae* a penicilinas y cefalosporinas, se aconseja adicionar vancomicina <sup>52,53</sup>. En Chile, la susceptibilidad de *Streptococcus pneumoniae* a cefotaxima es de un 94% en pacientes mayores de 15 años, por lo que no sería necesario adicionar vancomicina empíricamente al tratamiento para MB en pacientes adultos (Figura 15) <sup>35</sup>.

**Figura 15:** Susceptibilidad in vitro a penicilina y cefotaxima en cepas de *Streptococcus pneumoniae* por grupos etarios. Chile, 2007-2013 <sup>35</sup>.

Antimicrobiano			< 5	5 - 14	≥ 15	Total
Penicilina	Meningitis	% S	62%	73%	77%	72%
		% R	38%	27%	23%	28%
		n	188	60	364	612
	No meningitis	% S	96%	99%	98%	97%
		% I	4%	1%	2%	2%
		% R	0%	0%	0%	0%
		n	1628	415	2476	4519
Cefotaxima	Meningitis	% S	85%	87%	94%	91%
		% I	10%	10%	4%	7%
		% R	5%	3%	2%	3%
		n	188	60	364	612
	No meningitis	% S	95%	99%	98%	97%
		% I	5%	0%	1%	3%
		% R	0%	0%	0%	0%
n	1628	415	2476	4519		

%S, %I, %R: porcentaje de cepas sensibles, con sensibilidad intermedia, y resistentes. n: total cepas analizadas.  
Las cepas provenientes de LCR y/o con diagnóstico de meningitis se consideran casos de meningitis.

En pacientes mayores de 50 años o con alteraciones de la inmunidad, el riesgo de infecciones por *Listeria monocytogenes* se ve incrementado <sup>56,62</sup>. Debido a la resistencia intrínseca de dicho agente a las cefalosporinas de tercera generación, se vuelve necesario adicionar al tratamiento empírico ampicilina <sup>63</sup>. Es por esto que las guías clínicas consultadas coinciden en adicionar ampicilina al tratamiento con cefalosporinas en pacientes con factores de riesgo para infección por *Listeria monocytogenes* <sup>53,57,58</sup>.

En casos que el agente identificado sea *Listeria monocytogenes*, se recomienda adicionar aminoglicósidos debido al efecto sinérgico con ampicilina durante todo el tratamiento <sup>64,65</sup>. La gentamicina se debe administrar en dosis convencionales, ya

que no existen trabajos in vivo que demuestren efectividad en monodosis<sup>66</sup>. La segunda alternativa recomendada de tratamiento para dicho agente es sulfametoxazol/trimetoprim. También se han visto buenos resultados con imipenem<sup>65,67</sup>.

Los resultados clínicos de la MB se han asociado con la severidad de la inflamación del espacio subaracnoideo, por lo que se ha sugerido utilizar corticoides que puedan disminuir esta condición y con ello reducir el edema cerebral, la presión intracraneana, la alteración del flujo sanguíneo cerebral, vasculitis cerebral e injuria neuronal<sup>68,69</sup>. El año 2013, The Cochrane Collaboration realizó un meta-análisis que incluyó 25 estudios clínicos controlados, con un total de 4.121 pacientes con MB aguda, con el fin de evaluar el efecto de la terapia adyuvante con corticoides versus placebo en la mortalidad, pérdida de audición y secuelas neurológicas. Así, se demostró que los corticoides permiten disminuir la pérdida de la audición (RR: 0,67, IC: 0,51-0,88) y las secuelas neurológicas (RR: 0,83, IC: 0,69-1) de los pacientes con MB de forma significativa, sin embargo no se observó un beneficio en la mortalidad (RR: 0,99, IC: 0,8-1,01,  $p=0,07$ ). Sólo en infecciones por *Streptococcus pneumoniae* se registró una disminución de la mortalidad. (RR: 0,84, IC: 0,72-0,98)<sup>70</sup>. Por lo anterior, las recomendaciones internacionales mencionan la terapia con corticoides como adyuvante en el tratamiento de los pacientes con MB aguda en una dosis de 10 mg/kg cada 6 horas de dexametasona por 4 días. La primera dosis debe ser administrada 15 a 20 minutos antes que la primera de ATB<sup>53,57,58</sup>.

En cuanto a los días de tratamiento de pacientes con MB existe consenso en recomendar 5 a 7 días para MB causadas por *Neisseria meningitidis*, 10 a 14 días para MB causadas por *Streptococcus pneumoniae*, 21 días para MB debida a *Listeria monocytogenes* y 21 a 28 días para MB por bacilos Gram negativos<sup>53,57,58</sup>, pudiendo variar dichos períodos de acuerdo a la severidad y a la presencia o ausencia de bacteriemia. Por lo que será de vital importancia lograr identificar el agente etiológico de la patología, ajustar la terapia según la susceptibilidad de éste y determinar los días de tratamiento.

## TRATAMIENTO EMPÍRICO DE MENINGITIS BACTERIANA

<b>Pacientes 2 – 50 años:</b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Ceftriaxona e.v	2 g cada 12 horas.	Por 10 a 14 días	III A

<b>Pacientes ≥ 50 años:</b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Ceftriaxona e.v	2 g cada 12 horas.	Por 10 a 14 días	III A
Ampicilina e.v *	2 g cada 4 horas.		

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

## TRATAMIENTOS POR AGENTE ETIOLÓGICO

<b><i>Streptococcus pneumoniae:</i></b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Ceftriaxona e.v	2 g cada 12 horas.	Por 10 a 14 días	III A

<b><i>Neisseria meningitidis:</i></b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Ceftriaxona e.v	2 g cada 12 horas.	Por 5 a 7 días	III A

<b><i>Listeria monocytogenes</i></b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Ampicilina e.v*	2 g cada 4 horas.	Por 21 días	III A
Gentamicina e.v*	1,7 mg/kg cada 8 horas.		

<b>Bacilos Gram negativos</b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Ceftriaxona e.v	2 g cada 12 horas.	Por 21 a 28 días	II A

<b>*<i>Pseudomona aeruginosa</i></b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Ceftazidima e.v*	2 g cada 8 horas.	Por 21 a 28 días	II A

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

Alergia a penicilinas: Para pacientes con antecedentes de alergias a penicilinas severas, la alternativa de tratamiento será vancomicina en dosis de 1 gramo cada 12 horas. No obstante, según los reportes la reactividad cruzada de alergia a penicilinas con cefalosporinas de 3° y 4° generación es cercana al 2%<sup>45</sup>, por lo

tanto ceftriaxona podría ser una alternativa de tratamiento si la severidad de la reacción es baja. En el caso de pacientes mayores de 50 años, la terapia empírica será vancomicina, 1 gramo cada 12 horas, junto a sulfametoxazol/trimetoprim en dosis de 5 mg/kg cada 6 -8 horas.

Embarazadas: Según la FDA, ceftriaxona es un medicamento con categoría B en el embarazo, por lo tanto sería una alternativa segura para embarazadas<sup>33,34</sup>.

### **AJUSTE DE DOSIS PARA MEDICAMENTOS DEL TRATAMIENTO DE MENINGITIS:**

Las siguientes dosis se ajustan al tratamiento para meningitis bacteriana

<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>Cl &gt;50-90 ml/min</b>	<b>Cl &gt;10-50 ml/min</b>	<b>Cl &lt; 10 ml/min</b>	<b>Hemodiálisis (HD) / Peritoneodiálisis (PD)</b>
Ampicilina	2 g cada 4 h.	2 g cada 6 h.	2 g cada 12 h.	<b>HD:</b> 2 g cada 12 h.
Gentamicina	100% cada 8 h.	100% cada 12-24 h.	100% cada 48 h.	<b>HD:</b> ½ Dosis normal post diálisis <b>PD:</b> 3-4 mg se pierden por cada litro dializado al día
Ceftazidima	2 g cada 8 -12 h.	2 g cada 12-24 h.	2 g cada 24-48 h.	<b>HD:</b> 1 g. Extra post diálisis <b>PD:</b> 0,5 g. cada 24 h.

## RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO PARA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

En Estados Unidos se registran cerca de 8 millones de visitas anuales al médico por ITU siendo las más recurrentes las del tracto urinario bajo (cistitis). Las admisiones hospitalarias son aproximadamente 100.000 anuales, correspondiendo principalmente a Pielonefritis Agudas (PNA)<sup>71</sup>. Cerca del 15% de todas las prescripciones de ATB comunitarias son para tratamientos de ITU<sup>72</sup>. En Chile, los datos estadísticos no son diferentes, registrándose cerca de 70.000 ITU anuales, prolongando cada una de ellas en 10 días las estadías hospitalarias <sup>73</sup>.

El principal agente causante de ITU es *Escherichia coli*, representando entre el 75 y el 95% de los casos, seguido de *Enterobacterias* como *Proteus mirabilis* y *Klebsiella pneumoniae*, además de *Staphylococcus saprophyticus* (5-10%). Otros agentes Gram positivos y negativos son raramente aislados en ITU no complicadas <sup>71-75</sup>.

El problema de la resistencia microbiana también ha afectado a los agentes etiológicos de ITU, principalmente a las *Enterobacterias*, observándose baja susceptibilidad de *Escherichia coli* a los ATB habitualmente utilizados para su tratamiento <sup>75</sup>. Debido a la alta prevalencia de ITU por este agente, el tratamiento empírico debe ajustarse a su susceptibilidad la que varía considerablemente entre países y regiones <sup>71</sup>.

Los principales ATB utilizados para ITU y sus espectros antimicrobianos se muestran en la Figura 16.

**Figura 16:** Espectro antimicrobiano sobre los principales microorganismos etiológicos de infecciones del tracto urinario, extraído de la Guía Sanford de terapia antimicrobiana<sup>33,34</sup>.

ATB	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
Nitrofurantoína	+	±	0
Amoxicilina/ ácido clavulánico	+	+	+
Ampicilina/sulbactam	+	+	+
Amikacina	+	+	+
Gentamicina	+	+	+
Ceftriaxona	+	+	+
Cotrimoxazol	±	±	0
Ciprofloxacino	+	+	+

ATB: Antibiótico. Cotrimoxazol: timetroprim y sulfametoxazol  
 +: Generalmente susceptibles; ±: Sensibilidad/resistencia variable;  
 0: por lo general resistentes.

#### ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Para desarrollar las RU de uso, se realizó una búsqueda de las siguientes bases biomédicas electrónica desde el año 2005 hasta la actualidad: MEDLINE y LILACS. Para modificar la estrategia de búsqueda y aumentar su sensibilidad se aplicaron filtros en los tipos de estudio, enfocándose en meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos controlados. La búsqueda se realizó restringiéndose a idioma inglés y español.

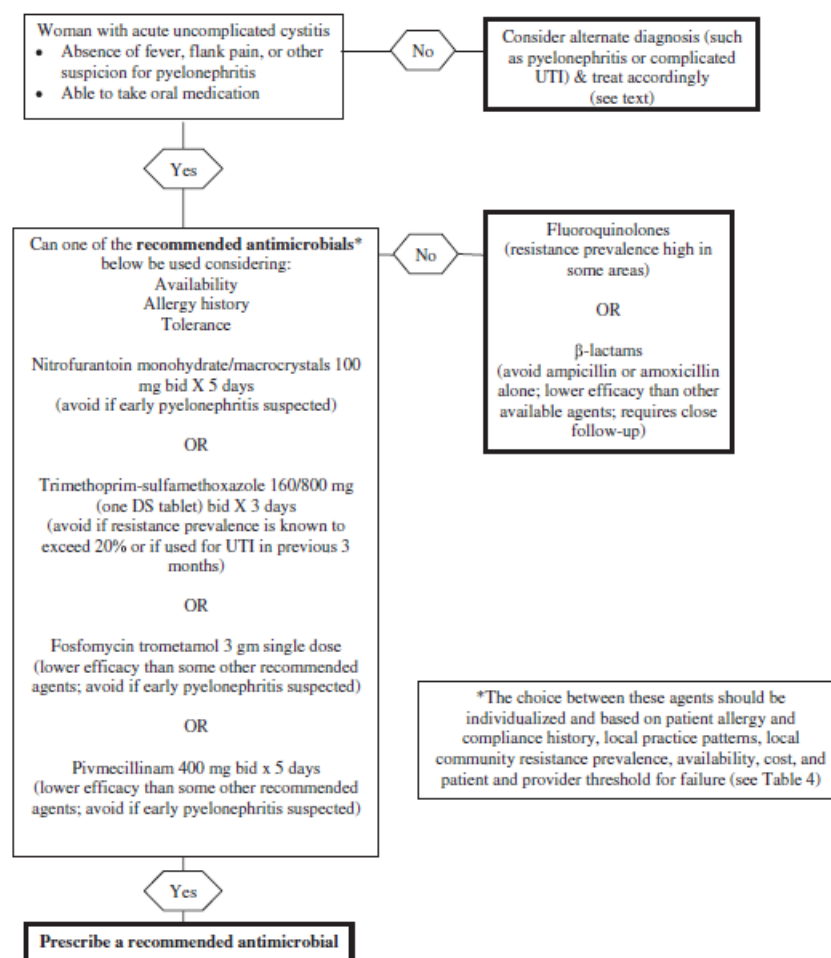
Para seleccionar los estudios a analizar se evaluó que cumplieran los criterios de inclusión para la población a la cual estarían dirigidas las RU: pacientes adultos, de ambos sexos con ITU bajas o PNA en tratamiento ATB. Los principales *outcomes* que se buscaron fueron cura clínica, mortalidad y/o éxito clínico. Las palabras claves utilizadas fueron: *urinary tract infections, antibiotics, treatment, mortality, aminoglycosides, cephalosporin, nitrofurantoin, fluoroquinolone* y *clinical cure*.

#### GUÍAS CLÍNICAS:

Para tratar la cistitis empíricamente y dar cobertura a los microorganismos causantes de la ITU, la IDSA en conjunto con la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, propone una variedad de ATB

presentados en la Figura 17. Se plantea como primera opción para el tratamiento de ITU el uso de nitrofurantoína y como alternativa el cotrimoxazol (considerando su uso solo si la susceptibilidad local es mayor al 80% o si se conoce la sensibilidad del patógeno específico a tratar). Además, se propone el uso de FQ, BL, fosfomicina y pivmecilina<sup>71</sup> sin embargo, los dos últimos ATB no se encuentran disponibles en nuestro país.

**Figura 17:** Flujograma extraído de la Guía Clínica desarrollada por la IDSA en conjunto con la Sociedad Europea de Microbiología y Enfermedades Infecciosas<sup>71</sup>, para la elección del agente antibiótico de tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada.



DS: de doble potencia. UTI: Urinary Tract Infection (Infección del tracto urinario)

La Asociación Europea de Urología, el año 2010 presenta como primeras alternativas de tratamiento fosfomicina, pivmecilina y nitrofurantoína y, al igual que la IDSA se propone el uso de cotrimoxazol, teniendo en cuenta que la resistencia local no exceda el 20%<sup>72</sup>.



Para el tratamiento de la PNA tanto la Guía de la IDSA del año 1999, su actualización el 2010, como la Asociación Europea de Urología recomiendan las FQ como primera alternativa de tratamiento si la resistencia microbiana local es menor al 10% <sup>71,72,76</sup>.

Las cefalosporinas, los aminoglicósidos y la combinación aminopenicilinas con iBL son opciones de tratamiento en caso de alta resistencia a FQ <sup>71,72</sup>. Estos últimos se prefieren esencialmente cuando hay presencia de bacterias Gram positivas. El cotrimoxazol representa una opción de tratamiento, siempre que se asegure la susceptibilidad del agente etiológico <sup>71,72</sup>.

Cabe destacar que todas las guías analizadas recomiendan ajustar el tratamiento empírico de acuerdo a la susceptibilidad local, siendo de vital importancia tomar urocultivos y adecuar la terapia según el antibiograma <sup>71,72</sup>.

### **CISTITIS:**

Dentro de las ITU se encuentra la infección del tracto urinario bajo no complicada o también llamada cistitis, la cual se caracteriza por ser una infección superficial de la mucosa de la vejiga. En mujeres adultas se considerada complicada si la paciente se encuentra embarazada, instrumentalizadas, bajo tratamiento ATB reciente o con anomalías anatómicas o funcionales <sup>77</sup>.

En este tipo de infección los principales microorganismos involucrados son *Escherichia coli* y especies de Enterobacterias <sup>71</sup>.

El Grupo Colaborativo de Resistencia Bacteriana (GCRB) chileno publicó recientemente los resultados de su estudio de susceptibilidad antimicrobiana durante el año 2012<sup>78</sup>, donde se exponen las sensibilidades in vitro de cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* aisladas desde urocultivos de pacientes adultos hospitalizados y ambulatorios.

Según estos datos las mayores tasas de resistencia de *Escherichia coli* en urocultivos ambulatorios la tienen ampicilina con un 56,3%, cefalotina con 37,6 %, ciprofloxacino con 22,8% y cotrimoxazol con 28,3%. Por otro lado, los ATB que evidencian mayor susceptibilidad son amikacina, nitrofurantoína y gentamicina, que alcanzan un 99,1%, 95,3% y 91,9% respectivamente. Con respecto a la sensibilidad de los urocultivos de pacientes hospitalizados, el orden de resistencia a los ATB se mantiene, sin embargo, la susceptibilidad de *Escherichia coli* a cada ATB es aún menor (Figura 18).

En relación a la susceptibilidad de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* expuestas en este mismo estudio se denota que la resistencia es aún mayor que la expresada para *Escherichia coli*, llegando en el caso de pacientes hospitalizados en sala a un 60,2% para ciprofloxacino y un 44,7 % para cotrimoxazol (Figura 19).

**Figura 18:** Susceptibilidad *in vitro* de *Escherichia coli* aisladas en el año 2012 en población adulta.<sup>78</sup>

Antimicrobiano	Urocultivos ambulatorios (N: 63.208) %	Urocultivos hospitalizados (N: 10.887) %	Hemocultivos (N: 1.298) %
Gentamicina	91,9	86,1	83,1
Amikacina	99,1	97,3	98,0
Ciprofloxacina	77,2	69,7	67,7
Nitrofurantoína	95,3	91,9	-
Cotrimoxazol	71,7	67,5	63,8
Ampicilina	43,7	37,0	36,9
Cefalotina	62,4	55,7	58,6
Cefotaxima	92,2	81,4	77,6
Piperacilina/tazobactam	95,3	90,4	92,9
Ertapenem	99,9	99,1	99,3
Imipenem	99,6	98,4	99,9
Meropenem	99,6	99,2	99,9

N: Número de muestras

Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles.

**Figura 19:** Susceptibilidad *in vitro* de *Klebsiella pneumoniae* aisladas en el año 2012 en población adulta.<sup>78</sup>

Antimicrobiano	Hospitalizados (N: 5.689) %	UPC (N: 1.746) %	No UPC (N: 3.352) %
Ertapenem	76,3	74,2	75,0
Imipenem	98,7	98,4	98,7
Meropenem	94,2	93,8	93,7
Amikacina	86,2	87,3	85,5
Ciprofloxacina	39,8	38,2	38,0
Piperacilina/tazobactam	44,6	39,7	42,3
Cefotaxima	31,7	27,0	31,4
Gentamicina	57,8	51,4	56,8
Cotrimoxazol	55,3	54,3	50,6

UPC: Unidad de Paciente Crítico. N: Número de muestras.

Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles.

Con respecto a los estudios de susceptibilidad llevados a cabo en el laboratorio del HCUCH durante el año 2013 (Figura 20), éstos indican que en pacientes ambulatorios y hospitalizados en servicio no críticos, la resistencia de cepas de *Escherichia coli* a ampicilina, cefalotina, ciprofloxacino y cotrimoxazol superan el 20%, mientras que la resistencia a amikacina, gentamicina y nitrofurantoína se encuentran por debajo de ese porcentaje <sup>79</sup>

Las cepas de *Klebsiella pneumoniae* presentan una susceptibilidad aun más disminuida que las cepas de *Escherichia coli*, alcanzando un 80% de resistencia para nitrofurantoína, 54,5% para ciprofloxacino y 36,4% para cotrimoxazol (Figura 20) <sup>79</sup>. Sin embargo, es importante reiterar que del 75 al 95% de los casos de ITU ambulatorias se deben al microorganismo *Escherichia coli* <sup>71</sup>.

**Figura 20:** Susceptibilidad de uropatógenos aislados en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. <sup>79</sup> a. Uropatógenos aislados desde servicios no críticos. b. Uropatógenos aislados desde servicios críticos. c. Uropatógenos aislados desde muestras ambulatorias

a. Susceptibilidad de uropatógenos aislados desde servicios no críticos.

	Ampicilina	Ampi/sul	Pip/taz	Cefazolina	Cefotaxima	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Amikacina	Gentamicina	Ciprofloxacina	Cotrimoxazol
<i>E. coli</i>	40	53	96	76	88	100	100	100	99	91	75	72
<i>K. pneumoniae</i>		33	54	39	42	93	100	96	87	67	46	64

b. Susceptibilidad de uropatógenos aislados desde servicios críticos.

	Ampi/sul	Pip/taz	Cefazolina	Cefotaxima	Ertapenem	Imipenem	Meropenem	Amikacina	Gentamicina	Ciprofloxacina	Cotrimoxazol	Nitrofurantoina
<i>E. coli</i>	47	89	65	83	99	100	100	100	91	65	71	87
<i>K. pneumoniae</i>	14	49	14	19	86	100	95	76	53	26	37	11

c. Susceptibilidad de uropatógenos aislados desde muestras ambulatorias

	Ampicilina	Cefalotina	Cefuroxima	Cefpodoxima	Gentamicina	Ciprofloxacina	Cotrimoxazol	Nitrofurantoina
<i>E. coli</i>	45	66	90	93	92	75	73	95
<i>K. pneumoniae</i>		67	78	87	88	76	82	43

*E. coli*: *Escherichia coli*. *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*. Amp/sul: Ampicilina/sulbactam. Pip/Taz: Piperacilina/tazobactam.

Los datos están expresados en porcentaje de cepas susceptibles.

En vista de los resultados expuestos es pertinente plantear como tratamiento empírico de primera elección para casos de cistitis el uso de nitrofurantoina macrocristales de 100 mg cada 8 horas por 5 días<sup>80</sup>.

Debido a la marcada eliminación renal de este medicamento, se ha planteado su falta de efectividad en pacientes con falla renal por la probabilidad de no lograr concentraciones adecuadas en la orina. Por otra parte, se ha reportado toxicidad pulmonar<sup>81</sup>.

Además se puede encontrar la nitrofurantoina clasificada como un medicamento potencialmente inadecuado (MPI) en los Criterios de Beers (Figura 21). Dentro de éstos, actualizados el año 2012, se recomienda evitar en pacientes adultos mayores inmunosuprimidos por períodos prolongados y en pacientes con clearance de creatinina (Cl Cr) menor a 60 ml/min debido a su potencial toxicidad pulmonar, inadecuada concentración en la orina en pacientes con falla renal y por encontrarse disponible otras alternativas más seguras<sup>82</sup>.

**Figura 21:** Criterios de Beers de la Sociedad Geriátrica Americana 2012 para el uso en adultos mayores de medicamentos potencialmente inapropiados<sup>82</sup>.

Organ System or Therapeutic Category or Drug	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity; safer alternatives available; lack of efficacy in patients with CrCl < 60 mL/min due to inadequate drug concentration in the urine	Avoid for long-term suppression; avoid in patients with CrCl < 60 mL/min	Moderate	Strong

Cr Cl: Clearance de creatinina

A comienzos del año 2013 se publicó una revisión que analizaba el riesgo de utilizar nitrofurantoína en pacientes con CI Cr menor a 60 ml/min demostrando ser evidencia débil. Sin embargo, se recomendó utilizarla con mayor seguridad solo en pacientes con CI Cr mayor a 40 ml/min y por tratamiento de no más de 7 días <sup>83</sup>. Otro estudio de cohorte retrospectivo publicado en abril del 2013 evaluó la pérdida de efectividad y la incidencia de eventos adversos asociados al uso de nitrofurantoína en pacientes con falla renal. Se demostró que pacientes con falla renal moderada (CI Cr 30–50 ml/min) no presentaron riesgo de ineffectividad, no obstante pacientes con velocidad de filtración glomerular menor a 50 ml/min, presentaron mayores eventos adversos pulmonares que llevaron a la hospitalización (Figura 22) <sup>81</sup>.

**Figura 22:** Resultados de Arjen et al. Asociación entre el uso de nitrofurantoína en pacientes con falla renal y eventos adversos serios <sup>81</sup>.

eGFR (ml/min/1.7 m <sup>2</sup> )	Adverse event, n (%)	Follow-up time (person-days)	Incidence density (per 1,000 person-days)	Crude HR (95 % CI)	AdjustedHR (95 % CI) <sup>b</sup>
<b>Nitrofurantoin</b>					
≥50	13 (0.35)	332,399	0.04	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
<50	4 (2.14)	16,618	0.24	6.14 (2.00–18.83)	4.13 (1.31–13.09)
Unknown	17 (0.10)	1,567,746	0.01	0.28 (0.14–0.57)	0.35 (0.17–0.73)
Overall	34 (0.16)	1,916,763	0.02		
<b>Trimethoprim</b>					
≥50	0 (NA)	106,740	NA	1.0 (Reference)	1.00 (Reference)
<50	0 (NA)	7,470	NA	NA	NA
Unknown	8 (0.12)	598,572	0.01	NA	NA
Overall	8 (0.10)	712,782	0.01		

<sup>a</sup> Adverse events during subsequent hospital admissions within 90 days after the start of a course of nitrofurantoin treatment: pulmonary reactions (n=33) and blood dyscrasias (n=1). Adverse events after the start of a course of trimethoprim treatment: pulmonary reactions (n=8)

<sup>b</sup> Adjusted for age

Frente a la evidencia, pacientes con CI Cr menor a 50 ml/min y en adultos mayores la nitrofurantoína no sería el ATB de elección, proponiendo como segunda alternativa el uso de ciprofloxacino de 250 mg cada 12 horas por 3 días, asumiendo que en pacientes hospitalizados, antes de comenzar el tratamiento se tomarán urocultivos para ajustar la terapia según la susceptibilidad del microorganismo. En caso de que el agente etiológico sea susceptible a cotrimoxazol, éste será de elección en dosis 160 mg trimetoprim y 800 mg sulfametoxazol cada 12 horas por 3 días, evitando el uso de fluoroquinolonas <sup>71,72</sup>.

## **TRATAMIENTO EMPÍRICO DE CISTITIS:**

<b>1° Alternativa de tratamiento</b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Nitrofurantoína macrocristales* v.o	100 mg cada 8 horas	Por 5 días	IA
<b>En pacientes adultos mayores y con clearance de creatinina menor a 50 ml/min, nitrofurantoína no será de elección.</b>			
<b>2° Alternativa de tratamiento</b>			
Ciprofloxacino* v.o <sup>1</sup>	500 mg cada 12 horas	Por 3 días	IA
<b>Cotrimoxazol será de elección en pacientes con uropatógenos susceptibles a este ATB. 160 mg trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas por 3 días, evitando el uso de fluoroquinolonas.</b>			

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina

<sup>1</sup>Ciprofloxacino 250 mg cada 12 horas es la dosis recomendada por las guías clínicas.

## **PIELONEFRITIS:**

Según la información entregada por el GCRB, en Chile la resistencia de *Escherichia coli* a FQ es mayor al 10%. Se ha reportado un 77,2% de susceptibilidad a ciprofloxacino en urocultivos ambulatorios y un 69,7% en hospitalizados (Figura 18). *Klebsiella pneumoniae* registró menores tasas de susceptibilidad a ciprofloxacino (39,8%) en pacientes hospitalizados<sup>78</sup>. Por lo anterior, en Chile las FQ no parecen ser una alternativa segura como tratamiento empírico para pacientes con PNA.

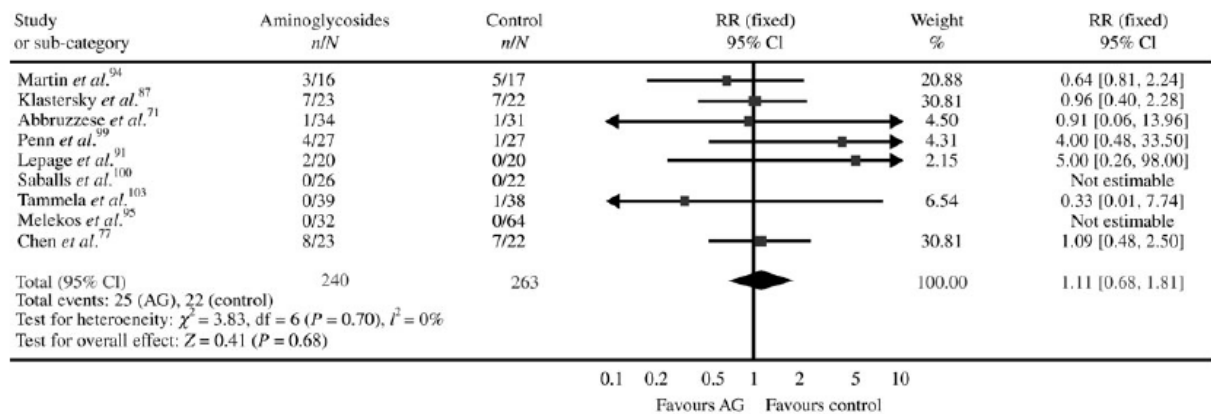
A nivel nacional, la susceptibilidad de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* a cotrimoxazol es de 67,5 y 55,3% respectivamente (Figura 18 y 19)<sup>78</sup>, convirtiéndose en una alternativa de baja seguridad como tratamiento empírico.

En la Figura 5 se presentan las susceptibilidades de los uropatógenos aislados en el HCUCH, observándose bajos niveles de resistencia a aminoglicósidos y cefalosporinas de tercera generación, convirtiéndose así en alternativas efectivas como tratamiento empírico para pacientes con PNA<sup>79</sup>.

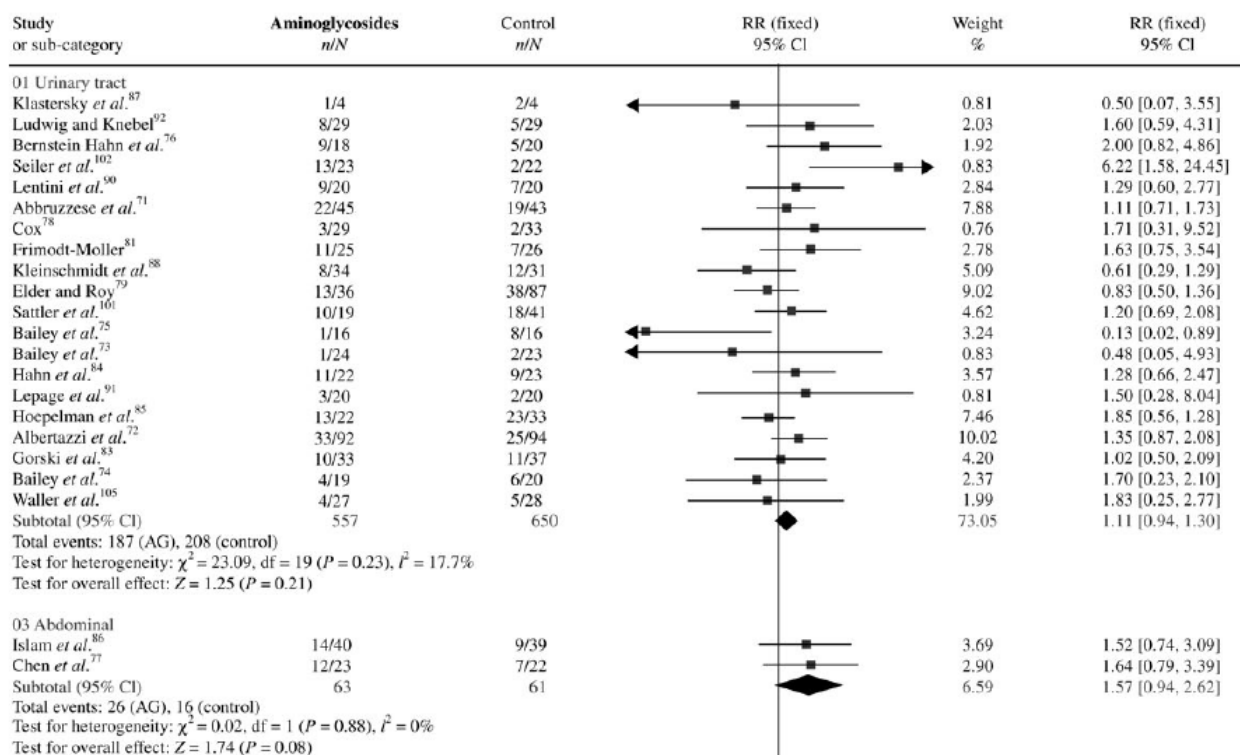
El tratamiento con aminoglicósidos en monodosis ha demostrado ser efectivo en PNA o sepsis urinaria, siendo igualmente seguros que los BL en pacientes sin factores de riesgo para toxicidad<sup>84</sup>. Dichos ATB son medicamentos de bajo costo,

a los cuales los uropatógenos conservan alta susceptibilidad ya que inducen resistencia en baja proporción, y de similar eficacia a otros fármacos<sup>84,85</sup>. Vidal et al. el año 2007 comparó la eficacia y los efectos adversos desarrollados con la monoterapia de aminoglicósidos con respecto a otros ATB en cualquier tipo de infección, por medio de un meta-análisis que incluyó 37 estudios clínicos controlados que evaluaron mortalidad a 30 días, fracaso de tratamiento y/o fracaso bacteriológico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en mortalidad (Figura 23. RR: 1,11, IC: 0,68-1,81) ni falla de tratamiento (Figura 24. RR: 1,11, IC: 0,94-1,3). En cuanto al desarrollo de resistencia, definido como el aislamiento de patógenos resistentes post tratamiento, se observó un beneficio de los aminoglicósidos por sobre los BL (RR: 0,44, IC: 0,23-0,83). Al contrastar los efectos adversos reportados con aminoglicósidos versus BL o FQ, se observó que la monodosis con aminoglicósidos fue más segura (Figura 25. RR: 0,46, IC: 0,33-0,63). Finalmente, no se evidenciaron diferencias al tratar con amikacina, tobramicina, gentamicina o netilmicina<sup>85</sup>.

**Figura 23:** Resultados de Vidal et al. Mortalidad de pacientes tratados con aminoglicósidos comparado con otros antibióticos<sup>85</sup>.

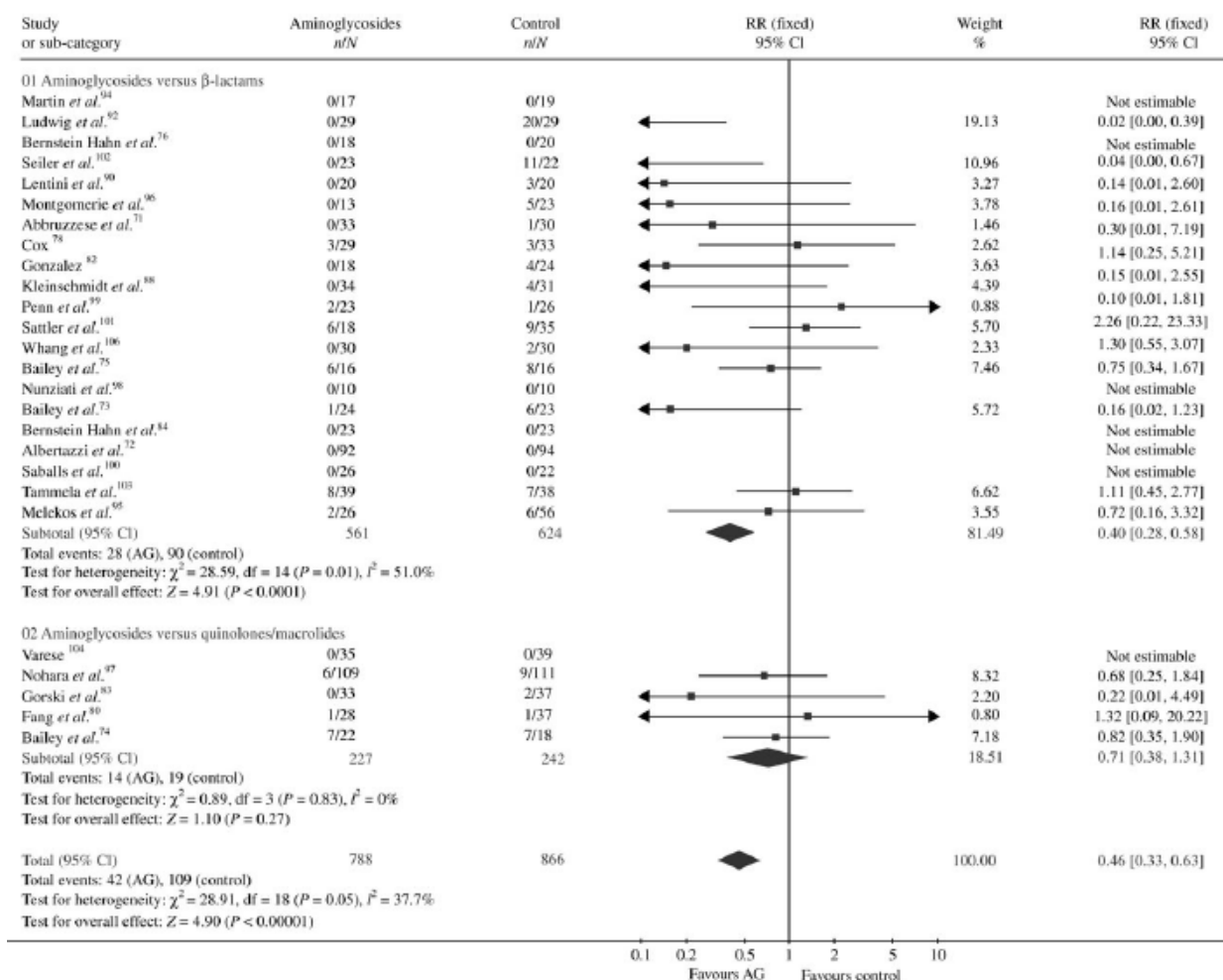


**Figura 24:** Resultados de Vidal et al. Falla de tratamiento en pacientes tratados con aminoglicósidos comparado con otros antibióticos en infecciones del tracto urinario <sup>85</sup>.





**Figura 25:** Resultados de Vidal et al. Efectos adversos de pacientes tratados con aminoglicósidos comparado con antibióticos  $\beta$ -lactámicos y fluoroquinolonas <sup>85</sup>.



Frente a la evidencia presentada se propone como primera alternativa de tratamiento empírico para pacientes con PNA, amikacina o gentamicina en monodosis.

Debido a la toxicidad asociada al uso de aminoglicósidos, no serán de elección en pacientes adultos mayores, embarazadas, pacientes deshidratados, con deterioro de la función renal, con falla renal previa, pérdida de la audición o tratamiento concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos <sup>86</sup>.

Como segunda alternativa de tratamiento para PNA se propone ceftriaxona con dosis de carga de 2 g y 1 g cada 12 horas de mantención <sup>71,72,76</sup>.

Ambas propuestas de tratamiento se sugieren de forma empírica mientras el resultado del antibiograma del urocultivo se encuentre disponible. Con los datos

de susceptibilidad de cada paciente se deberá ajustar el tratamiento. Cotrimoxazol se propone como alternativa de elección si la susceptibilidad del uropatógeno lo indica, en dosis de 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas por 14 días, evitando el uso de cefalosporinas <sup>71,72,74,76</sup>. Se recomienda mantener el tratamiento endovenoso con ceftriaxona por 3 a 5 días y posteriormente cambiar a un tratamiento vía oral.

Con respecto a la duración del tratamiento para PNA, Kleoniki et al. el año 2008 realizó un meta-análisis que buscó comparar regímenes de 7 a 14 días (corta duración), versus 14 días o más (larga duración), en cuanto a eficacia y tolerabilidad. Se incluyeron 4 estudios clínicos controlados que no demostraron diferencias estadísticas entre ambos regímenes en éxito clínico (RR: 1,27, IC: 0,59-2,7), eficacia bacteriológica (RR: 0,8, IC: 0,13-4,95) ni en recaídas (RR: 0,65, IC: 0,08-5,39)<sup>87</sup>. Posteriormente, en el año 2013 Eliakim et al. desarrolló una revisión sistemática que comparó tratamientos para PNA de 7 días o menos con respecto a terapias más prolongadas. No se observaron diferencias estadísticas en la falla clínica (RR: 0,63, IC: 0,33-1,18) ni en la falla microbiológica en pacientes sin anomalías urogenitales entre ambos tratamientos. En cuanto a los efectos adversos fueron similares en ambos grupos <sup>88</sup>.

Los tratamientos acortados con aminoglicósidos parecen ser más seguros ya que la nefrotoxicidad producida no depende de la dosis, sino más bien del tiempo de tratamiento. Con esta clase de regímenes se ha visto mejor efecto clínico y menor daño renal, sin embargo, si el tratamiento se extiende por más de 10 a 14 días, a pesar de la monodosis, la probabilidad de presentar falla renal aumenta <sup>86,89</sup>.

## **TRATAMIENTO EMPÍRICO DE PIELONEFRITIS AGUDA:**

<b>1° Alternativa de tratamiento</b>			<b>Nivel de evidencia</b>
Gentamicina e.v*	5-7 mg/kg cada 24 horas.	Hasta resultado de antibiograma y	IIIB
o Amikacina e.v*	(7,5 mg/kg de carga) 15 mg/kg cada 24 horas.	AJUSTAR	

**En pacientes adultos mayores, embarazadas, deshidratados, con deterioro de la función renal, con falla renal previa, pérdida de la audición o tratamiento concomitante con otros medicamentos nefrotóxicos los aminoglicósidos no serán de elección.**

<b>2° Alternativa de tratamiento</b>			
Ceftriaxona e.v	(2 g de carga) 1 g cada 12 horas.	Hasta resultado de antibiograma y AJUSTAR	IIIB

**Cotrimoxazol será de elección en pacientes con uropatógenos susceptibles a este ATB. 160 mg trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas por 7 a 14 días, evitando el uso de cefalosporinas.**

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina y/o en pacientes obesos

**Alergia a penicilinas:** En caso de que el paciente no sea candidato a tratar con aminoglicósidos y tenga antecedentes de alergia severa a penicilinas, la alternativa de tratamiento será ciprofloxacino en dosis de 400 mg cada 12 horas. Sin embargo, los reportes de reactividad cruzada de alergia a penicilinas con cefalosporinas de 3° y 4° generación es cercana al 2%<sup>45</sup>, por lo que ceftriaxona podría ser una alternativa de tratamiento en casos de baja severidad.

**Embarazadas:** Según la FDA, ceftriaxona es un medicamento con categoría B en el embarazo, por lo que representaría una alternativa segura en embarazadas<sup>33,34</sup>.

## **AJUSTE DE DOSIS PARA MEDICAMENTOS DEL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO:**<sup>33,34</sup>

ANTIBIOTICO	CI >50-90 ml/min	CI >10-50 ml/min	CI < 10 ml/min	Hemodiálisis (HD) / Peritoneodiálisis (PD)
Nitrofurantoína	100%	Evitar	Evitar	HD: No aplicable
Ciprofloxacino	100%	50-75% 400 mg e.v cada 24 h.	50%	HD: 250 mg v.o o 200 mg e.v cada 12 h. PD: 250 mg v.o o 200 mg e.v cada 8 h.
Cotrimoxazol (basado en trimetoprim)	Sin ajuste de dosis	30-50: Sin ajuste de dosis 10-29: Reducir dosis al 50%	No se recomienda, pero si se emplea: 5-10 mg/kg cada 24 h.	HD: No se recomienda, pero si se emplea: 5-10 mg/kg cada 24 h. post diálisis

\*El ajuste de dosis de los aminoglicósidos es para regímenes en monodosis.

**AJUSTE DE DOSIS EN PACIENTES OBESOS:** Los pacientes obesos poseen un volumen de distribución aumentado, lo que provoca que los aminoglicósidos al ser fármacos hidrosolubles con baja unión a proteína, estén sobredosificados si se calcula la dosis con respecto al peso total, asumiendo mayor eliminación y distribución de los fármacos. Debido a esto el cálculo de la dosis en pacientes con obesidad debe ser en base al Peso Corporal ajustado (PC ajustado)<sup>33,34,86</sup>.

ATB	CI >80 ml/min	CI 60-80 ml/min	CI 40-60 ml/min	CI 30-40 ml/min	CI 20-30 ml/min	CI 10-20 ml/min	CI <10-0 ml/min
		mg/kg cada 24 h.				mg/kg cada 48 h.	
Amikacina*	15	12	7,5	4	7,5	4	3
Gentamicina*	5,1	4	3,5	2,5	4	3	2

### **Fórmula de Devine**

***PC ideal mujeres:***  $45,5 + 0,91 (\text{altura en cm} - 152,4)$

***PC ideal hombres:***  $50 \text{ kg} + 0,91(\text{altura en cm} - 152,4)$

***PC ajustado = PC ideal + 0,4 (PC real - PC ideal)***

0,4: Constante que representa el porcentaje del exceso de peso en el que se estima que se distribuye el fármaco.

## RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO PARA INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES

Las IIA adquiridas en la comunidad corresponden a una inflamación del peritoneo secundaria a una perforación de una víscera hueca o necrosis del tracto gastrointestinal<sup>90,91</sup>. Esta clase de infecciones se han asociado con tasas de mortalidad entre un 20 a 60%<sup>92,93</sup>. La evidencia ha demostrado que el control de la fuente de infección o erradicación del foco quirúrgicamente es la principal intervención para lograr el éxito del tratamiento, reduciendo el inóculo, eliminando contaminaciones y previniendo el desarrollo de sepsis<sup>90,94</sup>.

Se ha demostrado que la terapia ATB por si sola es incapaz de lograr mejoría clínica y reducir la mortalidad de los pacientes<sup>95</sup>, además su uso inapropiado e indiscriminado aumenta los costos y selecciona cepas bacterianas resistentes<sup>96</sup>. Es por esto que el uso de ATB es complementario a la cirugía, sin embargo es de vital importancia la toma de cultivos para posteriormente ajustar la terapia antimicrobiana<sup>97,98</sup>.

Los principales agentes etiológicos de IIA adquiridas en la comunidad son *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus spp.*, *Enterobacter*, *Bacteroides fragilis*, otros anaerobiosy *Enterococo*<sup>99,100</sup>, aunque este último agente sólo adquiere importancia cuando se está frente una IIA terciaria o en pacientes con valvulopatías o inmunosuprimidos<sup>98,99</sup>.

**Figura 26:** Espectro antimicrobiano sobre los principales agente etiológicos de infecciones intra-abdominales, extraído de la Guía Sanford de terapia antimicrobiana<sup>33,34</sup>.

ATB	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	Bacterias anaerobias
Ampicilina/sulbactam	+	+	+	+	0	+	+	+
Piperacilina/tazobactam	+	+	+	+	+	+	±	+ <sup>1</sup>
Ciprofloxacino	+	+	+	0	+	±	0	0 <sup>2</sup>
Cefazolina	+	+	+ <sup>3</sup>	0	0	0		-
Ceftriaxona	+	+	+	0	+	0		+ <sup>4</sup>
Gentamicina	+ <sup>5</sup>	+	+	0	+	S	S	0
Ertapenem	+	+	+	+	+	0	0	+
Imipenem	+	+	+	+	+	+	±	+
Meropenem	+	+	+	+	+	±	0	+ <sup>6</sup>
Cotrimoxazol	±	±	0	0	-	0	0	-
Metronidazol	0	0	0	+	0	0	0	+ <sup>7</sup>
Clindamicina	0	0	0	±	0	0	0	+ <sup>8</sup>

Cotrimoxazol: timetroprim y Sulfametoxazol. ATB: Antibiótico.+: Generalmente susceptibles; ±: Sensibilidad/resistencia variable; 0: por lo general resistentes. S: Potencial sinergia en combinación con penicilinas, ampicilina, Vancomicina y teicoplanina. <sup>1</sup>Piperacilina/tazobactam: No hay información disponible sobre su cobertura sobre *Clostridium difficile* y *Actinomyces*.<sup>2</sup>Ciprofloxacino: Posee susceptibilidad/resistencia variable sobre *Clostridium no difficile* y *Peptostreptococcus spp.*<sup>3</sup>Cefazolina: Por lo general *Proteus vulgaris* es resistente <sup>4</sup>Ceftriaxona: No hay información disponibles sobre su cobertura sobre *Clostridium difficile*. Posee susceptibilidad/resistencia variable sobre *P. melaninogenica*.<sup>5</sup>Gentamicina: No hay información disponible sobre su cobertura sobre *Clostridium no difficile*.<sup>6</sup>Meropenem: No hay información disponible sobre su cobertura sobre *Actinomyces*.<sup>7</sup>Metronidazol: Por lo general *Actinomyces* es resistente. <sup>8</sup>Clindamicina: No hay información disponible sobre su cobertura sobre *Clostridium difficile* y *Clostridium no difficile*.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Para desarrollar las RU de uso, se realizó una búsqueda de las siguientes bases biomédicas electrónicas en los últimos 20 años: MEDLINE y LILACS. Para modificar la estrategia de búsqueda y aumentar su sensibilidad se aplicaron filtros en los tipos de estudio, enfocándose en meta-análisis, revisiones sistemáticas y estudios clínicos controlados. La búsqueda se realizó restringiéndose a idioma inglés y español.

Para seleccionar los estudios a analizar se evaluó que cumplieran los criterios de inclusión para la población a la cual estarían dirigidas las RU: pacientes adultos con IIA no complicadas adquiridas en la comunidad en tratamiento ATB. Los principales *outcomes* que se buscaron fueron cura clínica, mortalidad y/o éxito clínico. Las palabras claves utilizadas fueron: *intra-abdominal infection, antibiotics, treatment, cephalosporin, mortality y clinical cure*.

## GUÍAS CLÍNICAS Y EVIDENCIA

El año 2009 en España se publicó un artículo titulado “Recomendaciones en el tratamiento ATB empírico de las IIA” que reflejó la opinión contrastada de un conjunto de especialistas implicados en el tratamiento de los pacientes con IIA atendidos en los servicios de urgencia y en las salas de cirugía <sup>97</sup>.

Con respecto al esquema ATB inicial, se plantea la clasificación de las infecciones por su origen comunitario o nosocomial. Entre las infecciones comunitarias se encuentran dos tipos, leves-moderadas y graves, y se tipifican en presencia o ausencia de factores de riesgo de mala evolución (gravedad de la infección, existencia de comorbilidades, mayores de 65 años y tipo de infección). Para las infecciones leves-moderadas sin factores de riesgo de mala evolución, plantean el uso de amoxicilina - ácido clavulánico, cefalosporinas de tercera generación junto a metronidazol o ertapenem. En presencia de factores de riesgo sugieren como alternativas el uso de ertapenem o tigeciclina. En cuanto a los pacientes con infecciones graves sin factores de riesgo se propone el uso de piperacilina - tazobactam junto a fluconazol o tigeciclina con fluconazol, mientras que en presencia de factores de riesgo se plantea el uso de imipenem, meropenem o tigeciclina con fluconazol o equinocandinas <sup>97</sup>.

La guía clínica desarrollada por la IDSA y la Sociedad de Infecciones Quirúrgicas Americana del año 2010, recomienda como tratamiento empírico para IIA de leve a moderada severidad: cefoxitin, ertapenem, moxifloxacino, tigeciclina o terapias asociadas con dos fármacos, un  $\beta$ -lactámico tipo cefalosporina (cefazolina, cefuroxime, ceftriaxona, cefotaxima) o una FQ (ciprofloxacino o levofloxacino), en asociación con metronidazol. En casos de IIA de alta severidad se prefieren ATB carbapenémicos de amplio espectro, piperacilina/tazobactam o tratamientos asociados cefepime, ceftazidima, ciprofloxacino o levofloxacino con metronidazol. En ambos tipos, se destaca la importancia de tomar cultivos para el posterior ajuste del tratamiento <sup>98</sup>.

El año 2012 *The Cochrane Collaboration* desarrolló un meta-análisis que comparó la eficacia y los efectos adversos de diferentes tratamientos ATB en pacientes adultos con IIAA adquiridas en la comunidad, midiendo el éxito clínico y la efectividad en reducir la mortalidad. Se analizaron 40 estudios clínicos controlados y semi aleatorizados, incluyendo 5.094 pacientes. Se evaluaron 16 tipos de tratamientos ATB distintos mostrando resultados similares en éxito clínico y mortalidad. Debido a la heterogeneidad de la población estudiada, con respecto a la etiología, el control del origen de la infección y el tratamiento ATB administrado, los autores sugieren ajustar las terapias empíricas de acuerdo a factores como la

facilidad de administración, costos y disponibilidad de medicamentos ya que, desarrollar recomendaciones para tratamientos de primera línea en IIA se vuelve dificultoso con los datos obtenidos <sup>100</sup>.

Cefoxitín corresponde a una cefalosporina de segunda generación con actividad sobre microorganismos anaerobios que ha demostrado igual efectividad y menor toxicidad que los tratamientos convencionales para IIA como aminoglicósidos en asociación con metronidazol o clindamicina <sup>101</sup>. No obstante, dicho medicamento no se encuentra disponible en nuestro país por lo que las terapias empíricas para IIA se deben restringir a otra clase de fármacos <sup>102</sup>.

Ampicilina en asociación con sulbactam representa una alternativa de tratamiento, dado que éste último previene la inactivación de ampicilina por  $\beta$ -lactamasas, otorgando actividad sobre Enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas y anaerobias, al mismo tiempo de mantener la actividad de ampicilina sobre *Enterococo spp.*, el cual es típicamente resistente a cefalosporinas e imipenem <sup>103</sup>.

En base a lo anterior, en el año 1993 se desarrolló un estudio doble ciego, aleatorizado, prospectivo y multicéntrico que buscó determinar la eficacia y seguridad de ampicilina/sulbactam en pacientes con IIA por medio de la medición de la falla o el éxito del tratamiento, usando como control cefoxitín debido a su alto uso y demostrada eficacia en esta clase de infecciones. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, hospitalizados con IIA de origen bacteriano, conformando un grupo de 96 pacientes tratados con ampicilina/sulbactam y 101 pacientes con cefotixin, en dosis de 3 g y 2 g cada 6 horas respectivamente. Se observó la cura clínica del 88% versus el 79% y la erradicación microbiológica del 85% versus el 83% de los pacientes tratados con ampicilina/sulbactam y cefotixin respectivamente. Basándose en los resultados, se concluyó que ampicilina/sulbactam no demostró diferencia en cuanto al éxito del tratamiento ni a la erradicación microbiológica con respecto a cefoxitín y ambos parecen ser útiles en el tratamiento de IIA <sup>104</sup>.

Con respecto a la duración del tratamiento, la guía desarrollada en España plantea pautas en función del tipo de IIA, presentando tratamientos por 24 horas, 3 y 5 días, basándose en la evidencia que demuestra que pacientes con una apropiada respuesta inmune y luego de controlar el foco adecuadamente, el inóculo residual debería responder a un tratamiento ATB breve. Terapias de 24 horas se recomiendan para cuadros de menos de 12 horas de evolución, 3 días para IIA leves o moderadas sin factores de riesgo de mala evolución y 5 días para infecciones graves sin shock séptico <sup>97</sup>. En cuanto a las recomendaciones desarrolladas por la IDSA, sugieren terapia de 4 a 7 días a menos que no se logre



extraer quirúrgicamente la fuente de infección. Tratamientos más prolongados no se asocian con mejores resultados<sup>98</sup>. Si el paciente presenta mejoría clínica, se pueden suspender los tratamientos ATB para evitar selección de cepas bacterianas resistentes<sup>99</sup>. Pacientes recuperados clínicamente pueden finalizar sus terapias con ATB administrados por vía oral<sup>98</sup>.

Podría ser de utilidad evaluar marcadores biológicos, como la concentración de Proteína C Reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) en la respuesta al tratamiento ATB para así reducir la posibilidad de súper infección por patógenos resistentes y para reducir los efectos adversos de la terapia ATB prolongada<sup>97</sup>. Evidencia actualizada apoya el uso de PCT, siendo el aumento de ésta un signo indirecto de peritonitis secundaria y asociación con un incremento del riesgo de shock séptico<sup>105</sup>. Además, por medio de su seguimiento sería posible suspender el tratamiento ATB de forma precoz<sup>106</sup>.

Por lo tanto, en nuestro centro el tratamiento recomendado empíricamente para IIA de origen ambulatorio es ampicilina/sulbactam endovenoso en dosis de 3 g cada 6 u 8 horas según severidad, durante 5 a 7 días.

### **TRATAMIENTO EMPÍRICO DE INFECCIONES INTRA-ABDOMINALES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD:**

			<b>Nivel de evidencia</b>
Ampicilina/sulbactam e.v*	3 g cada 8 horas <sup>1</sup>	5 a 7 días <sup>2</sup>	AI <sup>3</sup>
Ceftriaxona e.v + Metronidazol e.v*	1 g cada 12 horas  500 mg cada 8 horas	5 a 7 días <sup>2</sup>	AI

\*Medicamento que requiere ajuste de dosis según clearance de creatinina. <sup>1</sup>En casos de mayor severidad se puede utilizar 3 g ampicilina/sulbactam cada 6 horas.

<sup>2</sup>La duración del tratamiento se evaluará caso a caso. <sup>3</sup>Nivel de evidencia de la guía Europea del año 2011<sup>99</sup>.

**Alergia a penicilinas:** En casos de antecedentes severos de alergia a penicilinas, el tratamiento recomendado es ciprofloxacino asociado a metronidazol en dosis de 400 mg cada 12 horas y 500 mg cada 8 horas endovenoso respectivamente. Sin embargo, los reportes de reactividad cruzada de alergia a penicilinas con cefalosporinas de 3° y 4° generación es cercana al 2%<sup>45</sup>, por lo que ceftriaxona podría ser una alternativa en casos de baja severidad.

Embarazadas: Según la FDA, ampicilina/sulbactam es un medicamento con categoría B en el embarazo, es decir, se puede aceptar su utilización <sup>33,34</sup>.

**AJUSTE DE DOSIS DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES INTRA ABDOMINALES:**

<b>ANTIBIÓTICO</b>	<b>CI &gt;50-90 ml/min</b>	<b>CI &gt;10-50 ml/min</b>	<b>CI &lt; 10 ml/min</b>	<b>Hemodiálisis (HD) / Peritoneodiálisis (PD)</b>
Ampicilina/sulbactam	Cada 6 h.	Cada 8 – 12 h.	Cada 24 h.	<b>HD:</b> Dosis post diálisis <b>PD:</b> 250 mg cada 12 horas.
Metronidazol	100%	100%	50%	<b>HD:</b> 50% <b>PD:</b> 50%

## ANEXOS

**ANEXO 1: Fuerza de la evidencia científica que respaldan las recomendaciones de neumonía adquirida en la comunidad. Extraídas de la Guía para Neumonía desarrollada por el ConsenSur II <sup>20</sup>.**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Definición</b>
I	Datos de al menos un estudio adecuadamente con asignación al azar y controlado
II	Resultados claros de al menos un estudio bien diseñado (incluyendo estudios de cohorte o caso control)
III	Evidencias de opiniones de expertos, series de casos o estudios descriptivos.

**ANEXO 2: Fuerza de la evidencia científica que respaldan las recomendaciones de neumonía adquirida en la comunidad. Extraída de la Guía clínica para el manejo de neumonía adquirida en la comunidad de la Sociedad Británica de Tórax el año 2009 <sup>30</sup>.**

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Definición</b>
Ia	Una adecuada y reciente revisión sistemática de estudios diseñados para responder la pregunta de interés.
Ib	Uno o más estudios rigurosamente diseñados para responder la pregunta
II	Uno o más estudios clínicos prospectivos que aclaren, pero no responden rigurosamente la pregunta
III	Uno o más estudios clínicos retrospectivos que aclaren, pero no responden rigurosamente la pregunta
IVa	Consenso formal de opiniones de expertos
IVb	Otra información: Opinión de expertos, consenso informal, estudios in vitro o in vivo.

**ANEXO 3: Fuerza de la evidencia científica que respaldan las recomendaciones de meningitis, infecciones del tracto urinario e infecciones intra-abdominales. Extraídas de las Guías desarrolladas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas <sup>57,71,98</sup>.**

<b>Fuerza de la evidencia</b>	<b>Definición</b>
A	Buena evidencia para sostener una recomendación de uso
B	Moderada evidencia para sostener una recomendación de uso
C	Poca evidencia para sostener una recomendación de uso.
<b>Calidad de la evidencia</b>	
I	Evidencia de al menos un estudio clínico controlado, debidamente aleatorizado.
II	Evidencia de al menos un estudio clínico bien diseñado, sin asignación aleatoria, de estudios analíticos con cohorte controlados por caso (preferentemente de más de un centro), de series múltiples reiteradas o de resultados dramáticos de experimentos no controlados.
III	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos, o informes de comités de expertos.

## REFERENCIAS

1. Cabrera 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 Infectol.* 2012;29(1):7-13.
2. John J, Fishman N. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis.* 1997;24:471-485.
3. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, Stuurman A, van Keulen P, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(3):864-867.
4. Byl B, Clevenbergh P, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys J. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:60-66.
5. World Health Organization. *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance.*; [http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO\\_CDS\\_CSR\\_DRS\\_2001\\_2\\_EN/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2_EN/en/). Acceso Marzo, 2014.
6. BBC Mundo S. Seis recomendaciones para evitar la resistencia a antibióticos. [http://www.bbc.co.uk/mundo/noticias/2013/11/131120\\_salud\\_antibiotico\\_resistencia\\_recomendaciones\\_gtg.shtml](http://www.bbc.co.uk/mundo/noticias/2013/11/131120_salud_antibiotico_resistencia_recomendaciones_gtg.shtml). Acceso Marzo, 2014.
7. Ashiru-Oredope D, Sharland M, Charani E, McNulty C, Cooke J. Improving the quality of antibiotic prescribing in the NHS by developing a new Antimicrobial Stewardship Programme: Start Smart--Then Focus. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67 Suppl 1:51-63.
8. Gottesman B, Carmeli Y, Shitrit P, Chowers M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin Infect Dis.* 2009;49:869-875.
9. Ávila F. Consumo de antibióticos de uso restringido y semi-restringido en un hospital público de alta complejidad. Internado en Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica para optar al título de Químico Farmacéutico. 2012.
10. Polk R, Johnson C, McClish D, Wenzel R, Edmond M. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis.* 2004;39(4):497-503.

11. Richard P, Delangle M, Raffi F, Espaze E, Richet H. Impact of fluoroquinolone administration on the emergence of fluoroquinolone-resistant gram-negative bacilli from gastrointestinal flora. *Clin Infect Dis*. 2001;32(1):162-166.
12. Cosgrove S, Kaye K, Eliopoulos G, Carmeli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in enterobacter species. *Arch Intern Med*. 2002;162:185-190.
13. Kaye KS, Cosgrove S, Harris A, Eliopoulos GM. Risk factors for emergence of resistance to broad-spectrum cephalosporins among *Enterobacter spp* . *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45(9):2628-2630.
14. Chow J, Fine M, Shlaes D, et al. *Enterobacter* bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med*. 1991;115(8):585-590.
15. Kee V. *Clostridium Difficile* Infections in older adults: a Review and Uptodate on Its Managements. *Am J Geriatr Pharm*. 2012;10(1):14-24.
16. Dellit TH, Owens RC, Mcgowan JE, et al. Infectious diseases society of america and the society for healthcare epidemiology of emeric guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis*. 2007;44(2):159-177.
17. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients (Review). *Cochrane Libr*. 2005;(4):4-6.
18. Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2012;55(3):371-380. doi:10.1093/cid/cis414.
19. Díaz A, Fuentes G, Couble B, et al. Etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos hospitalizados en Santiago, Chile: implicancias para las guías clínicas. *Rev Chil enfermedades Respir*. 2005;21:23-32.
20. Bantar C, Curcio D, Jasovich A, et al. Neumonía aguda adquirida en la comunidad en adultos: Actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (ConsenSur II). *Rev Chil Infectol*. 2010;27(Supl 1):9-38.
21. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica AUGE. Neumonía adquirida en la comunidad en adultos de 65 años y más. 2011. <http://web.minsal.cl/portal/url/item/7220fdc4341744a9e04001011f0113b9.pdf>. Acceso Junio, 2014.

22. Luna CM, Famiglietti a, Absi R, et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. *Chest*. 2000;118(5):1344-1354.
23. Cabello H, Cortés C, Ruiz M, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Comunicación de 8 casos de neumonía grave por *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en Chile. *Rev Med Chil*. 2002;130(3):309-313.
24. Arancibia F, Cortes C, Valdés M, et al. Importance of *Legionella pneumophila* in the etiology of severe community-acquired pneumonia in Santiago, Chile. *Chest*. 2014;145(2):290-296.
25. Luchsinger V, Ruiz M, Zunino E, et al. Community-acquired pneumonia in Chile : the clinical relevance in the detection of viruses and atypical bacteria. *Thorax*. 2013;68:1000-1006.
26. 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.
27. Okeke I, Lamikanra A, Edelman R. Socioeconomic and behavioral factors leading to acquired bacterial resistance to antibiotics in developing countries. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(1):18-27.
28. Society AT. Guidelines for the management of Adults with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1730-1754.
29. Mandell L a, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 2):S27-S72.
30. Society BT. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. Update 2009. A Quick Reference Guide British Thoracic Society. *Thorax*. 2009;64(Suppl III).
31. Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C, Vila J. Macrolides and ketolides. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(7):412-418.
32. Almaraz G, Cabedo C, Calvelo R, Gómez F. Nuevos macrólidos ¿superan a eritromicina? *Farm Hosp*. 1995;19(5):259-265.
33. Gilbert D, Moellering R, Eliopoulos G, Chambers H, Saag M. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 40th ed. Estados Unidos; 2010.



34. Gilbert D, Moellering R, Chambers H, Saag M. *La Guía Sanford Para El Tratamiento Antimicrobiano 2013*. 43th ed. México; 2013.
35. Instituto de Salud Pública de Chile. *Boletín Instituto Salud Pública Vigilancia de Enfermedades Invasoras Streptococcus Pneumoniae. Chile, 2007-2013.*; 2014. [www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin\\_Neumo\\_21-03-2014.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin_Neumo_21-03-2014.pdf). Acceso Junio, 2014.
36. Lund B, Ernst E, Klepser M. Strategies in the treatment of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Heal Pharm*. 1998;55:1987-1994.
37. Riquelme R, Riquelme M, Rioseco M, Gómez V, Gil R, Torres A. Etiología y factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado , Puerto Montt , Chile. *Rev Med Chil*. 2006;134:597-605.
38. Instituto de Salud Pública de Chile. *Boletín Instituto de Salud Pública. Vigilancia de Laboratorio de Haemophilus Influenzae Tipo B. Chile 2007-2012.*; 2012. [www.ispch.cl/sites/default/files/boletin\\_hib\\_10\\_10\\_2012.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/boletin_hib_10_10_2012.pdf). Acceso, Junio 2014.
39. Mills G, Oehley M, Arrol B. Effectiveness of  $\beta$ -lactam antibiotics compared with antibiotics active against atypical pathogens in non-severe community acquired pneumonia: meta-analysis. *BMJ*. 2005;330(7489):456.
40. Dunbar L, Wunderink R, Habib M, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis*. 2003;37(6):752-760.
41. Healy DP. Macrolide immunomodulation of chronic respiratory diseases. *Curr Infect Dis Rep*. 2007;9(1):7-13.
42. Nie W, Li B, Xiu Q.  $\beta$ -Lactam/macrolide dual therapy versus  $\beta$ -lactam monotherapy for the treatment of community-acquired pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(6):1441-1446.
43. Sligl WI, Asadi L, Eurich D, Tjosvold L, Marrie T, Majumdar S. Macrolides and mortality in critically ill patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):420-432.
44. Karhu J, Ala-Kokko TI, Ohtonen P, Syrjälä H. Severe community-acquired pneumonia treated with  $\beta$ -lactam-respiratory quinolone vs.  $\beta$ -lactam-macrolide combination. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57(5):587-593.
45. Guzmán M, Salinas S, Toche P, Afanis S. Alergia a  $\beta$  -lactámicos. *Rev Chil Infectol*. 2004;21(4):285-298.

46. Piacenti F, Leuthner K. Antimicrobial stewardship and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Pharm Pract.* 2013;26(5):506-513.
47. Athanassa Z, Korbila IP, Dsc MEF. Respiratory fluoroquinolones for the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008;179(12):1269-1277.
48. Chalmers J, Al-Khairalla M, Short P, Fardon T, Winter J. Proposed changes to management of lower respiratory tract infections in response to the *Clostridium difficile* epidemic. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(4):608-618.
49. Paterson D. Collateral Damage from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. How can we identify collateral. *Clin Infect Dis.* 2004;38(Suppl 4):341-345.
50. Li J, Winston L, Moore D, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(9):783-790.
51. Yu V, Greenberg R, Zadeikis N, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest.* 2004;125(6):2135-2139.
52. Van de Beek D, Gans J de, Tunkel A, Wijdicks E. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *N Engl J Med.* 2006;354:44-53.
53. Chaudhuri A, Martin P, Kennedy P, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol.* 2008;15:649-659.
54. Prasad K, Kumar A, Singhal T, Pk G. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis (Review). *Cochrane Libr.* 2013;(6).
55. Cruces P, Donoso A, Camacho J, Llorente M. Infecciones invasoras por *Haemophilus influenzae* tipo b después de la incorporación de la vacuna conjugada al Programa Ampliado de Inmunizaciones en Chile. *Rev Chil Infectol.* 2006;23(1):50-54.
56. Cherubin C, Appleman M, Heseltine P, Khayr W, Stratton C. Epidemiological Spectrum and Current Treatment of Listeriosis. *Rev Infect Dis.* 1991;13:1108-1114.
57. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-1284.
58. Bamberger D. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis. *Am Fam Physician.* 2010;82(12):1491-1498.

59. Larraín D, Abarzúa F, Jourdan F, Merino P, Belmar C, Garcia P. Infecciones por *Listeria monocytogenes* en mujeres embarazadas: experiencia del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. *Rev Chil Infectol*. 2008;25(5):336-341.
60. Peltola H, Anttila M, Veikko Renkonen O. Randomised comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet Infect Dis*. 1989;1281-1287.
61. Schaad U, Suter S, Borradori A, et al. A comparison of ceftriaxon and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med*. 1990;322(3):141-147.
62. Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults : An evidence-based review. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(6):393-400.
63. Olivares R. *Listeria monocytogenes*: bacteria antigua, desafío permanente. *Medwave*. 2009;9(6).
64. Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis*. 1997;24:1-11.
65. Clauss H, Lorber B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. *Curr Infect Dis Rep*. 2008;10(4):300-3006.
66. Ahmed A, París M, Trujillo M, et al. Once-daily gentamicin therapy for experimental *Escherichia coli* meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(1):49-53.
67. Appleman M, Cherubin C, Heseltine P, Stratton C. Susceptibility Testing of *Listeria monocytogenes*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1991;14:311-317.
68. Chaudhuri A. Adjunctive dexamethasone treatment in acute bacterial meningitis. *Lancet Neurol*. 2004;3(January):54-62.
69. Scheld WM, Koedel U, Nathan B. Pathophysiology of Bacterial Meningitis : Mechanism (s) of Neuronal Injury. *J Infect Dis*. 2002;186(2):225-233.
70. Mc B, Mcintyre P, Prasad K, D VDB. Corticosteroids for acute bacterial meningitis (Review). *Cochrane Libr*. 2013;(6).
71. 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.

72. Chairman MG, Bishop MC, Botto H, et al. Guidelines on Urological Infections. *Eur Assoc Urol*. 2009.
73. Sanhueza M. Infección del tracto urinario. *Medwave*. 2007;7(3):e1905.
74. Ramakrishnan K, Scheid DC. Diagnosis and management of acute pyelonephritis in adults. *Am Fam Physician*. 2005;71(5):933-942.
75. Valdivieso F, Trucco O, Prado V, Díaz M, Ojeda A, PRONARES G. Resistencia a los antimicrobianos en agentes causantes de infecciones del tracto urinario en 11 hospitales chilenos. Proyecto PRONARES. *Rev Med Chil*. 1999;127(9).
76. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson J, Schaeffer A, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis*. 1999;29:745-758.
77. Zalmanovici Trestioreanu A, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women (Review). *Cochrane Libr*. 2010;(10).
78. Cifuentes-d M, Silva F, García P, Bello H, Briceño I, Calvo-a M. Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012. *Rev Chil Infectol*. 2014;31(2):123-130.
79. Silva F. *Reporte de Susceptibilidad Bacteriana 2014. Laboratorio Clínico. Hospital Clínico Universidad de Chile.*; 2014.
80. Amabile-Cuevas C, Arrendondo-García J. *Antimicrobial Activity Data in Support of Nitrofurantoin Three Times per Day.*; 2011. doi:10.1093/jac/dkr170.
81. Geerts A, Eppenga W, Heerdink R, et al. Ineffectiveness and adverse events of nitrofurantoin in women with urinary tract infection and renal impairment in primary care. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1701-1707.
82. Journal T, Geriatrics A. American geriatrics society updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012.
83. Oplinger M, Andrews C. Nitrofurantoin contraindication in patients with a creatinine clearance below 60 mL/min: Looking for the Evidence. *Ann Pharmacother*. 2013;47:106-111.
84. Leibovici L, Vidal L, Paul M. Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):246-251.

85. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):247-257.
86. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, et al. Rational use of aminoglycosides — Review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *J Infect Dis.* 2013;45:161-175.
87. Kyriakidou K, Rafailidis P, Uk M, Matthaïou D, Athanasiou S, Falagas M. Short-versus long-course antibiotic therapy for acute pyelonephritis in adolescents and adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther.* 2008;30(10):1859-1868.
88. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M, Leibovici L. Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection-- 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2183-2191.
89. Craig W. Optimizing aminoglycoside use. *Crit Care Clin.* 2011;27(1):107-121.
90. Bosscha K, van Vroonhoven T, van der Werken C. Surgical management of severe secondary peritonitis. *Br J Surg.* 1999;86(11):1371-1377.
91. Wittmann DH, Ph D, Schein M. Management of Secondary Peritonitis. *Ann Surg.* 1996;224(1):10-18.
92. Wittmann D, Apraharnian C, Bergstein M. Etappenlavage: Advanced diffuse peritonitis managed by planned multiple laparotomies utilizing zippers, slide fastener, and velcro | Analogue for Temporary Abdominal Closure. *World J Surg.* 1990;14:218-226.
93. Theis B, McLauchlan G, Anderson I, Grant I, Fearon K. Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit. *Br J Surg.* 1995;82(4):524-529.
94. Schein M, Assalia A, Bachus H. Minimal antibiotic therapy after emergency abdominal surgery: a prospective study. *Br J Surg.* 1994;81(7):989-991.
95. Bohnen J, Solomkin J, Dellinger E, Bjornson H. Guidelines for clinical care: anti-infective agents for intra-abdominal infection. A Surgical Infection Society policy statement. *Arch Surg.* 1992;127(1):83-89.
96. Sganga G. New perspectives in antibiotic prophylaxis for intra-abdominal surgery. *J Hosp Infect.* 2001;50(Suppl A):S17-S21.

97. Guirao X, Arias J, Badía J, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. *Rev Esp Quim.* 2009;22(3):151-172.
98. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010;50(2):133-164.
99. Eckmann C, Dryden M, Montravers P, Kozlov R, Sganga G. Antimicrobial treatment of “complicated” intra-abdominal infections and the new IDSA guidelines - A commentary and a alternative european approach according to clinical definitions. *Eur J Med Res.* 2011;16:115-126.
100. Wong P, Gilliam A, Kumar S, Shenfine J, O Dair G, Leaper D. Antibiotic regimens for secondary peritonitis of gastrointestinal origin in adults (Review). *Cochrane Libr.* 2012;(5).
101. Drusano G, Warren J, Saah A, et al. A prospective randomized controlled trial of cefoxitin versus clindamycin-aminoglycoside in mixed anaerobic-aerobic infections. *Surg Gynecol Obs.* 1982;154(5):715-720.
102. Ministerio de Salud Chile. Instituto de Salud Pública. *Sistema Consulta Productos Registrados.* 2014. <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>. Acceso Junio, 2012
103. Retsema J, English A, Girard A, et al. Sulbactam/ampicillin: in vitro spectrum, potency, and activity in models of acute infection. *Rev Infect Dis.* 1986;8(Suppl 5):S528-S534.
104. Walker A, Nichols RL, Wilson RF, et al. Efficacy of a 3-lactamase inhibitor combination for serious intra- abdominal infections. *Ann Surg.* 1993;217(2):115-121.
105. Pupelis G, Drozdova N, Mukans M, Malbrain MLNG. Serum procalcitonin is a sensitive marker for septic shock and mortality in secondary peritonitis. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2014;46(4):262-273.
106. Assink-de E, Dylan L, Oers J, Nijsten M, Twisk J, Beishuizen A. Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin Study ( SAPS ): a randomised prospective multicenter investigator-initiated trial to analyse whether daily measurements of procalcitonin versus a standard-of-care approach can safely shorten antibiotic duratio. *BMC Infect Dis.* 2013;13(178).