

Revisión del uso de antibióticos de amplio espectro en el ambiente hospitalario privado en Costa Rica

(Review of the use of broad spectrum antibiotics in the private hospital setting in Costa Rica)

José Miguel Chaverri-Fernández,¹ Eugenia Cordero-García,¹ José Pablo Díaz-Madriz,² Martha Moya-Blanco³ y Yulliana Vega-Brown³

Resumen

Justificación: los errores de prescripción en los antibióticos de amplio espectro conducen a problemas de resistencia bacteriana, lo que ha disminuido las opciones farmacológicas para tratar a los pacientes, aumentando los días de hospitalización y la mortalidad.

Métodos: el estudio incluye pacientes atendidos en el Hospital Clínica Bíblica, en el periodo del 1 de septiembre de 2012 al 28 de febrero de 2013, a quienes se les administró al menos una dosis en forma I.V. de un antibiótico de amplio espectro. Se analizaron 392 expedientes. Se recopilaron los documentos e información necesaria de cada paciente, para el correspondiente análisis.

Resultados: Medicina Interna y Medicina Intensiva fueron las especialidades médicas responsables de prescribir mayoritariamente este tipo de antibióticos. En un 68% de los casos, la primera dosis fue prescrita a pacientes hospitalizados, y en un 57% de las ocasiones se utilizaron otros antibióticos junto con el de amplio espectro. En un 52% de los casos analizados no se realizó un cultivo para la utilización de los antibióticos de amplio espectro. De los pacientes que usaron antibióticos de amplio espectro, una proporción que oscila entre un 15% y un 45% presentaba de previo algún historial de alergia a otro antibiótico. En un 36% de los casos, durante el internamiento hubo un cambio en la estrategia antibiótica establecida.

Conclusión: existe la necesidad de desarrollar un protocolo de manejo de antibióticos de amplio espectro en el centro hospitalario, en el cual se detallen los criterios para la utilización de cada antibiótico, con el fin de normar su uso.

Descriptores: antibiótico, utilización de medicamentos, hospital.

Abstract

Background: Errors in prescribing broad spectrum antibiotics lead to problems of bacterial resistance, this has decreased the pharmacological options for treating patients, and increased hospitalization stay and mortality.

Methods: This study included patients treated at the Clinica Biblica Hospital from September 1st, 2012 to February 28, 2013 that received at least one IV dose of a broad-spectrum antibiotic. A total of 392 clinical records were analyzed. The documents and information required for the analysis of each patient's case was gathered.

Results: Intensive Care Medicine and Internal Medicine were largely responsible for prescribing the antibiotics included in this study. In 68% of cases, the first dose was prescribed to hospitalized

Trabajo realizado en el Departamento Farmacia del Hospital Clínica Bíblica.

Afiliación de los autores:

¹Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica.²Farmacia Hospital Clínica Bíblica.³Internado de Farmacia, Universidad de Costa Rica

✉ eugenia.corderogarcia@ucr.ac.cr

patients and in 57% of cases other antibiotics were used along with the broad spectrum ones. In 52% of the cases analyzed, a bacterial culture was not performed in order to justify the use of a broad-spectrum antibiotic. Regarding patients that used broad spectrum antibiotics, 15% to 45% had a prior history of allergy to other antibiotics. In 36% of cases the antibiotic strategy was modified during hospitalization.

Conclusion: It is necessary to develop a protocol to manage broad spectrum antibiotics in this hospital, in which the criteria to use each antibiotic is described in order to standardize such use.

Keywords: Antibiotic, use of drugs, hospital.

Fecha recibido: 31 de octubre de 2013

Fecha aprobado: 07 de agosto de 2014

Desde el descubrimiento de la penicilina y las sulfonamidas, los antibióticos se han consolidado como uno de los grupos farmacológicos de mayor relevancia en el mundo.¹⁻³ Su uso ha transformado la manera en que se perciben las infecciones, pasando de ser enfermedades mortales, a padecimientos que se pueden resolver en periodos breves, aumentando así la expectativa de vida de muchas personas.¹⁻³

A pesar de ello, las infecciones provocan aún un alto índice de mortalidad, estableciéndose como una importante causa de muerte en el mundo, y la tercera en países desarrollados,²⁻⁴ de allí la relevancia con la que todavía cuentan los antibióticos en la terapéutica actual.³⁻⁴

El problema más grave que ha surgido tras el uso de estos medicamentos, y que ha cobrado un mayor auge en la actualidad, es la resistencia bacteriana.⁴⁻⁵ Esta consiste en una serie de cambios estructurales y mecanismos desarrollados por las bacterias para evadir la acción que ejercen sobre ellas los antibióticos, con lo que disminuyen las opciones farmacológicas para tratar a los pacientes, se generan resultados no satisfactorios en el tratamiento de las enfermedades infecciosas, y aumentan los días de hospitalización y la mortalidad.⁵⁻⁷ Muchas son las razones atribuidas al surgimiento de la resistencia, entre ellas la falta de regulación en cuanto a la prescripción indiscriminada y su utilización en ocasiones cuando es innecesaria.⁸

Precisamente, la resistencia asociada al uso indiscriminado de los antibióticos, es una de las razones por las cuales la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la American Society of Health System Pharmacist (ASHP), impulsan la creación de evaluaciones del uso de medicamentos.^{9,10}

La "Evaluación en el uso de los medicamentos" (denominada en inglés *Medication-Use Evaluation*, MUE por sus siglas) es un método que permite evaluar y mejorar el proceso de uso de los medicamentos, con el objetivo de optimizar la respuesta farmacológica en los pacientes.^{10,11}

Existen grupos de medicamentos para los cuales se considera de alta prioridad la elaboración de un MUE.⁹ Específicamente, los antimicrobianos se incluyen en este grupo, debido a su frecuente prescripción, a la falla terapéutica que se produce tras su uso inapropiado y a la generación de resistencia bacteriana.¹⁰⁻¹²

Los antibióticos, en particular los que tienen un espectro de acción amplio, cumplen con los parámetros de selección mencionados. Por lo tanto, es preciso que sean objeto de estudio y de un proceso de mejora continua.¹³

En la actualidad, se está implementando un nuevo modelo denominado *facilitación controlada*, en el que se logra un equilibrio entre las restricciones que puedan garantizar un uso adecuado de la terapia con antibióticos, con un proceso en que no se limite el acceso en forma oportuna a la terapia con estos medicamentos, y en el cual no se generen obstáculos para su prescripción cuando realmente se justifica.¹³

Para implementar la facilitación controlada, se requiere de la participación de un equipo multidisciplinario, en el cual el farmacéutico clínico desempeña un papel importante.¹⁴ Dada la relevancia de los aspectos abordados, surge la necesidad de realizar esta investigación, en la cual se plantea revisar el uso de los antibióticos de amplio espectro, con el fin de generar evidencia que luego se utilice para lograr la facilitación controlada en su prescripción.

Métodos

La investigación es un estudio observacional de tipo retrospectivo. Incluye a los pacientes atendidos en el Hospital Clínica Bíblica, en el periodo del 1 de septiembre de 2012, al 28 de febrero de 2013. Se analizaron los pacientes de Emergencias, Edificio Cabezas López, Maternidad y Cirugía Cameron, lo cual corresponde al 90% de los internados. Para ser incluido en el estudio, al paciente se le debió haber administrado al menos una dosis en forma intravenosa (I.V.) de alguno de los siguientes antibióticos de amplio espectro: Vancomicina, Linezolid, Tigeciclina, Colistina, Meropenem, Ertapenem y Levofloxacina.

El patrón de consumo de los antibióticos, así como el número de pacientes que utilizaron cada uno de los medicamentos en el periodo en estudio, se obtuvo con el programa de inventario del Hospital Clínica Bíblica (LDCom inventario). De acuerdo con los datos obtenidos, se incluyeron las poblaciones completas de pacientes que tuviesen prescripción de uno de los siguientes antibióticos: Vancomicina, Linezolid, Tigeciclina, Colistina y Meropenem. En el caso de la Levofloxacina y el Ertapenem,

$$n = \frac{k^2 * N * p * q}{e^2 * (N - 1) + k^2 * p * q}$$

Donde

N: población

n: muestra

k: nivel de confianza 95% (1,96)

p: proporción de individuos con la característica x en la población (0,5)

q: proporción de individuos que no poseen la característica x en la población (0,5)

e: error muestral deseado o esperado (5%) (15)

Figura 1. Fórmula estadística para cálculo de la muestra

debido a que se cuenta con una prescripción más alta durante el periodo en estudio, se tomó una muestra representativa de la población total de expedientes, con un nivel de confianza del 95%, calculado mediante fórmula estadística (Figura 1 y Cuadro 1).

El análisis del uso de los antibióticos se efectuó por medio de la búsqueda de los expedientes clínicos en el sistema de "Gestión de Pacientes Hospitalizados" (GPH) del Hospital. En los casos cuando resultó necesaria información no disponible en este sistema, se recurrió a revisar el expediente físico.

La información obtenida se recopiló por medio de una hoja de recolección de datos, con base en el instrumento utilizado en Palomar Pomerado Health Hospital. Las modificaciones realizadas tenían el propósito de responder a los objetivos planteados para el proyecto. La base de estos instrumentos y de otros empleados en diferentes estudios de evaluación del uso de medicamentos,¹⁶⁻²¹ se encuentra en documentos tales como las ASHP Guidelines on Medication-Use Evaluation, y en el apartado referente a la Evaluación del Uso de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud.²²⁻²³

Una vez recolectados los datos, se efectuaron revisiones de la información obtenida mediante las siguientes guías de referencia: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012, e Infectious Disease Society of America (IDSA). El análisis estadístico se realizó en Excel.^{14,24-25}

Para el desarrollo de este estudio se contó con la aprobación de la Dirección Médica y el Comité de Farmacoterapia del Hospital, en ausencia de un comité de bioética local. Se

Cuadro 1. Tamaño de la población y la muestra de Levofloxacin y de Ertapenem utilizados en el estudio

| | Levofloxacin | Ertapenem |
|----------------------------|--------------|-----------|
| N de 12 meses | 784 | 509 |
| Muestra del estudio | 110 | 90 |

Cuadro 2. Número de pacientes incluidos en el estudio, de acuerdo con el antibiótico de amplio espectro utilizado

| Antibiótico de amplio espectro | Número de pacientes |
|--------------------------------|---------------------|
| Colistina | 3 |
| Ertapenem | 90 |
| Levofloxacin | 110 |
| Linezolid | 27 |
| Meropenem | 59 |
| Tigeciclina | 21 |
| Vancomicina | 82 |
| TOTAL | 392 |

garantizó el manejo adecuado y la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el estudio.

Resultados

Según la metodología descrita, fue posible efectuar una revisión del uso de los antibióticos de amplio espectro en 392 pacientes; el número de pacientes en estudio, según antibiótico prescrito, se detalla en el Cuadro 2.

El rango en días en que fue prescrito el antibiótico de amplio espectro en estudio, osciló entre los 3 y 10 días. Medicina Interna y Medicina Intensiva fueron las especialidades médicas con la mayoría de las prescripciones de este tipo de antibióticos, aunque vale la pena mencionar que existió una diversidad muy importante de especialidades prescriptoras.

De los pacientes que utilizaron antibióticos de amplio espectro, una porcentaje entre un 15% y un 45% presentaba alergia previa a algún otro antibiótico, siendo esta situación más frecuente en los pacientes a quienes se les prescribió Tigeciclina y, en menor grado, a quienes se les prescribió Meropenem. La Colistina fue el único antibiótico en el que no se reportó alergia previa que limitara su utilización.

La primera dosis de los antibióticos estudiados fue prescrita en un 68% de las ocasiones a pacientes que ya se encontraban hospitalizados; en un 21% fue prescrita inicialmente en Urgencias y en un 11%, durante un procedimiento quirúrgico.

En un 57% de las ocasiones se utilizó combinación de antibióticos. Levofloxacin fue el antibiótico menos utilizado en combinación (64% de las ocasiones se prescribió como terapia única por el tratante).

Durante la permanencia de los pacientes en el Hospital, en un 36% de los casos se cambió el antibiótico prescrito, ya sea para ampliar la cobertura o redirigirla de una manera más específica (Cuadro 3).

Cuadro 3. Cultivo, sensibilidad y cambios en la estrategia terapéutica, según el tipo de antibiótico de amplio espectro seleccionado

| | Antibiótico | | | | | | |
|--|---------------|-----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| | Levofloxacina | Ertapenem | Vancomicina | Linezolid | Colistina | Meropenem | Tigeciclina |
| % pacientes con cultivo | 21% | 32% | 65% | 67% | 100% | 73% | 81% |
| % cultivos antes de la asignación del antibiótico | 78% | 79% | 94% | 100% | 100% | 95% | 88% |
| % de cultivos positivos | 39% | 38% | 42% | 33% | 100% | 53% | 41% |
| % de cultivos con sensibilidad al antibiótico seleccionado | 13% | 17% | 11% | 28% | 100% | 37% | 29% |
| % de pacientes a quienes se les reasignó antibiótico luego del cultivo | 35% | 41% | 30% | 22% | 67% | 33% | 24% |

Con respecto al manejo de los cultivos, en un 52% de los casos analizados no se solicitó un cultivo, ni en forma previa, ni posterior a la utilización de los antibióticos de amplio espectro. En los casos cuando se solicitó la prueba, en un 90% de las ocasiones se pidió antes de la asignación del tratamiento antibiótico.

En un 56% de los cultivos realizados se reportó la presencia de alguna bacteria patológica. Solo en un 34% de los casos, el antibiótico de amplio espectro seleccionado era efectivo o existía sensibilidad para la erradicación del ente etiológico.

Discusión

En el Hospital Clínica Bíblica, el grupo de medicamentos que corresponde a los antibióticos representa el 41% de las intervenciones efectuadas por el cuerpo médico y farmacéutico clínico, lo que genera un interés por conocer algunos aspectos asociados a su prescripción, uso y monitorización. En el estudio se describen aspectos de la utilización de un grupo selecto de antibióticos de amplio espectro, mediante el análisis de 392 pacientes a quienes se les prescribió dicho grupo de fármacos.

Una de las limitantes para la prescripción de un antibiótico son las reacciones alérgicas previas que haya podido tener el paciente. Para efectos de este estudio se logró constatar que un 17% de los pacientes había reportado una alergia, dato similar a lo que refiere la bibliografía.²⁶ Este porcentaje de alergias conlleva la utilización de antibióticos de amplio espectro como alternativa en el tratamiento del paciente.²⁶

Con respecto a la prescripción de antibióticos de amplio espectro, el estudio permitió determinar la participación de múltiples especialidades médicas en esta práctica, siendo minoritario el rol del infectólogo. La bibliografía sugiere una mayor participación de esta especialidad en el proceso de selección y prescripción de antibióticos de amplio espectro, adicional a la colaboración del farmacéutico clínico como facilitador del proceso, y la implementación de programas

de gestión para administrar antimicrobianos “*antimicrobial stewardship programs*”.^{13,27,28}

Dentro de la información revisada se evidenció que los antibióticos de amplio espectro fueron utilizados en un 21% de las ocasiones en profilaxis de cirugía; los más utilizados fueron Ertapenem, Levofloxacina y Vancomicina. La Guía Sanford de Terapia Antimicrobiana 2012 y las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA 2013), establecen que efectivamente estos antibióticos cuentan con indicación para profilaxis de cirugía.^{14,24}

Al evaluar los cambios y el redireccionamiento de la antibioticoterapia seleccionada, se constató que en los pacientes que iniciaron tratamiento con Levofloxacina se presentó en un alto número de ocasiones (50%), un incremento de la dosis, o bien, una combinación o recambio hacia otro antibiótico de espectro ampliado. Cabe resaltar que en 2011 y 2012, la sensibilidad reportada para Levofloxacina en el Hospital Clínica Bíblica, disminuyó de un 77% a un 68% para *S. aureus*, y de un 41% a un 24% para *S. epidermidis*.

Un aspecto relevante durante la utilización de antibióticos de amplio espectro, es la realización de cultivo en el sitio de infección, de acuerdo con las características del paciente y su condición. En el estudio se observa se practica al 48% de la población, pero destaca que la mayoría de estos se solicitaron antes de iniciar la terapia con el antibiótico, lo que facilita la toma de decisiones por parte del médico tratante. Cuando a los pacientes se les realiza un cultivo y el correspondiente reporte de sensibilidad, se propicia un uso racional de los antibióticos en el ambiente hospitalario.²⁸⁻³¹

Los datos obtenidos durante el estudio evidencian la tendencia en el uso de antibióticos de amplio espectro en la práctica del Hospital, mostrando la necesidad de desarrollar un protocolo de control de antibióticos de amplio espectro dentro del centro hospitalario, si se desea normar esta práctica.

Conflicto de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Monnet DL. Antibiotic development and the changing role of the pharmaceutical industry. *Int J Risk Saf Med* 2005;17:133-145.
2. Demain AL. Antibiotics: Natural Products Essential to Human Health. *Med Res Rev* 2009;29:821-42.
3. Cars O, Diaz L, Murray M, Nordberg O, Sivaraman S, Stålsby C, *et al.* Meeting the challenge of antibiotic resistance. *BMJ*. 2008;337:a1438.
4. Yoneyama H, Katsumata R. Antibiotic Resistance in Bacteria and Its Future for Novel Antibiotic Development. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70:1060-75.
5. Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74:417-33.
6. Freire-Moran L, Aronsson B, Manz C, Gyssens IC, So AD, Monnet DL, *et al.* Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria-Time to react is now. *Drug Resist Updat* 2011;14:118-24.
7. French GL. The continuing crisis in antibiotic resistance. *Int J of Antimicrob Agents* 2010;36S3:S3-S7.
8. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol* 2010; 1: 1-7.
9. World Health Organization. Drug and Therapeutics Committees-A Practical Guide. Recuperado el 9 de abril del 2013. En: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4882e/8.5.html>
10. American Society of Health-System Pharmacist. ASHP guidelines on medication-use evaluation. Recuperado el 9 de abril del 2013. En: <http://www.ashp.org/DocLibrary/BestPractices/FormGdlMedUseEval.aspx>.
11. González B, Ortún V, Martín J, Cabeza A, López A, Díaz JA, *et al.* Evaluación del uso apropiado de medicamentos en atención primaria ¿Cómo se puede mejorar? *Aten Primaria* 2002;30:467-471.
12. Al-Niemat SI, Bloukh DT, Al-Harasis MD, Al-Fanek AF, Slah RK. Drug use evaluation of antibiotics prescribed in a Jordanian hospital outpatient and emergency clinics using WHO prescribing indicators. *Saudi Med J* 2008;29:743-48.
13. Martin CA, Armitstead JA, Mynatt RP, Hoven AD. Moving antimicrobial stewardship from restriction to facilitation. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:109-10.
14. Bratzler DW, Patchen E, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, *et al.* Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. ASHP Therapeutic Guidelines. *Surg Infect (Larchmt)* 2013;14:73-156.
15. Benassini M. Introducción a la Investigación de Mercados, un enfoque para América Latina. 1era ed. México: Prentice Hall; 2001.
16. Management Sciences for Health and World Health Organization. Drug and Therapeutics Committee Training Course. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Arlington (VA): Management Sciences for Health; 2007.
17. Kennedy LA. Drug use evaluation of amphotericin B lipid complex injection following institution of new treatment guidelines at a tertiary teaching medical center. *Formulary Journal* 2006; Agosto. Recuperado el 19 Marzo 2013. En: <http://formularyjournal.modernmedicine.com/news/drug-use-evaluation-amphotericin-b-lipid-complex-injection-following-institution-new-treatment>
18. Brown S, Ostrowsky B. Medication Use Evaluation Template. Oral Azithromycin Utilization Evaluation. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2012. Recuperado el 19 Marzo 2013. En: <http://www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/patient-safety-resources/cdiff toolkit/cdiff2tools4d.html>
19. The Society for Healthcare Epidemiology of America. Antimicrobial Stewardship: Implementation Tools & Resources. Recuperado el 19 Marzo 2013. En: http://www.shea-online.org/Assets/files/other_papers/Drug_Use_Evaluable_Form.pdf
20. Blackburn K. Retrospective, One Year Drug Usage Evaluation of Nesiritide (Natrecor®) in Hospitalized Patients. Wichita (KA): Wichita State University, 2006. Recuperado el 19 Marzo 2013. <http://soar.wichita.edu/bitstream>
21. Shekar HS. Drug use evaluation of cephalosporin's in medicine departments at Victoria hospital Bangalore: College of Pharmacy, 2005. Recuperado el 19 Marzo 2013. En: <http://119.82.96.198:8080/jspui/bitstream/123456789/3070/1/shekhar%20hs.pdf>
22. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on medication-use evaluation. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53:1953-5.
23. Organización Mundial de la Salud. Drug and Therapeutics Committees - A Practical Guide. Virginia: Management Sciences for Health; 2003.
24. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2012. 42° Edición. Virginia: Antimicrobial Therapy, Inc; 2012.
25. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, *et al.* Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-77.
26. Lutomski DM, LaFollette JA, Biaglow MA, Haglund LA. Antibiotic allergies in the Medical Record. Effect on Drug Selection and Assessment of Validity. *Pharmacotherapy*. 2008;28:1348-53.
27. Ramos A, Muñoz E, Santiago A, García E, Manso M, Torralba A, *et al.* Optimización del tratamiento antibiótico mediante la participación de expertos en antibióticos. *An Med Interna* 2007; 24: 375-78.
28. Tunger O, Karakaya Y, Cetin CB, Dinc G, Borand H. Rational antibiotic use. *J Infect Dev Ctries*. 2009;3:88-93.
29. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:156-67.
30. Rodríguez R, Castorena G, González F, Suárez M, Arroyo S, Moncada D, *et al.* Programa de monitoreo bacteriológico y de regulación de uso de antibióticos. Experiencia en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2011; 25: 87-96.
31. Berild D, Mohseni A, My L, Jensenius M, Holta S. Adjustment of antibiotic treatment according to the results of the blood cultures leads to decrease antibiotic use and costs. *J Antimicrob Chemother* 2006; 5