

Impacto en el consumo de amikacina y ceftriaxona en una unidad de emergencias de adultos, luego de la implementación de una guía para el tratamiento de la infección urinaria alta

Rodrigo Cruz^{1*}, Rosa Sandoval², Gracia González³, Paulina Pérez³, Lucio Sánchez³

Resumen

Introducción: los programas de optimización del uso de antimicrobianos son fundamentales para mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

Objetivos: determinar el impacto en el consumo de amikacina y ceftriaxona, además de cambios de sensibilidad de las principales bacterias en la unidad de emergencias del hospital Carlos van Buren de Valparaíso, Chile, luego de la implementación de una guía para el tratamiento de la ITU alta.

Materiales y método: estudio cuasi-experimental antes/después. Se implementó una guía de tratamiento para la ITU alta, la cual fue enviada vía WhatsApp a los médicos de la unidad. Luego se midieron las dosis diarias definidas (DDD) de amikacina y ceftriaxona y se compararon con las DDD de los mismos meses del año anterior. Además se extrajo la sensibilidad de *E.coli*, *K. pneumoniae* y *P.mirabilis* aisladas de urocultivos.

Resultados: posterior a la intervención hubo un aumento de las DDD de amikacina y una disminución de las de ceftriaxona. *K.pneumoniae* mantuvo su sensibilidad a amikacina y la aumentó para cefotaxima, ertapenem y meropenem.

Conclusiones: la implementación de una guía de tratamiento de la ITU alta aumentó el consumo de amikacina y disminuyó el de ceftriaxona. *K.pneumoniae* aumentó su sensibilidad a cefotaxima, ertapenem y meropenem.

Palabras clave: infección urinaria, amikacina, ceftriaxona, DDD.

Impact on the consumption of ceftriaxone and amikacin in an adult emergency unit, after the implementation of a guide for the treatment of pyelonephritis

Abstract

Introduction: different antimicrobial stewardship programs are fundamental to improve clinical results in patients.

Objectives: to determine the impact on amikacin and ceftriaxone consumption, in addition to knowing changes in sensitivity of the main agents in the emergency unit of the Carlos van Buren Hospital in Valparaíso, Chile, after the implementation of a treatment guide for pyelonephritis.

Materials and methods: quasi-experimental before/after study. A treatment guide was implemented for pyelonephritis. The guide was sent by WhatsApp to all clinicians in the emergency unit. Following the intervention, amikacin and ceftriaxone defined daily dose (DDD) were measured and compared with the DDD for the same months of the previous year. In addition, the sensitivity of *E.coli*, *K. pneumoniae* and *P.mirabilis* isolated from urine cultures was extracted.

Results: after the intervention there was a sustained increase of the DDD of amikacin and a decrease in the DDD of ceftriaxone in the months studied period. *K. pneumoniae* maintained its sensitivity to amikacin and increased it to cefotaxime, ertapenem, and meropenem.

Conclusions: The guide's implementation for treatment of high UTI in the emergency unit of the Carlos van Buren hospital increased the consumption of amikacin and decreased that of ceftriaxone. *K. pneumoniae* increased its sensitivity to cefotaxime, ertapenem and meropenem.

Key words: urinary infection, amikacin, ceftriaxone, DDD.

1 Infectología, Universidad de Valparaíso, Chile. Unidad de Infectología, Hospital Carlos van Buren, Valparaíso, Chile.

2 Unidad de Farmacia, Hospital Carlos van Buren, Valparaíso, Chile.

3 Alumnos de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodrigo.cruz@uv.cl

Recibido: 23/12/2018; Aceptado: 18/03/2019

Cómo citar este artículo: R. Cruz, *et al.* Impacto en el consumo de amikacina y ceftriaxona en una unidad de emergencias de adultos, luego de la implementación de una guía para el tratamiento de la infección urinaria alta. *Infectio* 2019; 23(4): 313-317

Introducción

La actual complejidad en el manejo de las enfermedades infecciosas y el aumento de la resistencia de los distintos agentes hace imprescindible el establecimiento de programas de optimización del uso de antimicrobianos en los hospitales (PROA), o antimicrobial stewardship programs^{1,2}. Los beneficios de la creación de estos programas incluyen mejores resultados clínicos para los pacientes, reducción de los eventos adversos, incluida la infección por *Clostridium difficile*, mejoría en las tasas de susceptibilidad y optimización en uso de los recursos^{1,2}.

Entre las recomendaciones que la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) describen para el control de los antimicrobianos se encuentran: el uso de preautorización, retroalimentación a los médicos y la implementación de guías clínicas específicas para enfermedades infecciosas comunes².

La infección del tracto urinario (ITU) alta, o pielonefritis, es una de las infecciones más frecuentes en las distintas Unidades de Emergencias³. La incidencia anual en mujeres adultas es de hasta un 15%, y la mitad ha tenido por lo menos un episodio antes de los 32 años^{3,4}. En hombres la ITU es menos frecuente, pero aumenta con la edad, debiendo descartarse siempre prostatitis^{4,5}.

Durante el 2016, en el Hospital Carlos van Buren, las especies aisladas con mayor frecuencia en urocultivos de la unidad de emergencia fueron *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, con una sensibilidad a amikacina de 100, 98 y 94 %, y de 91, 47 y 70 % para cefotaxima, respectivamente.

El tratamiento de aquellos pacientes que se hospitalizan suele ser con cefalosporinas de tercera generación, dado su fácil dosificación, amplia cobertura antimicrobiana y bajo costo^{4,6}. Sin embargo, entre las complicaciones del uso no controlado de las cefalosporinas se encuentra la aparición de resistencia o multiresistencia bacteriana⁷.

Los aminoglucósidos son compuestos ampliamente conocidos y que inducen menos resistencia bacteriana, sin embargo, su utilización se ha restringido principalmente por el riesgo de nefro y ototoxicidad^{4,8,9}.

El objetivo del presente trabajo fue determinar el impacto en el consumo de amikacina y ceftriaxona, en la unidad de emergencia de adultos del hospital Carlos van Buren de Valparaíso, Chile, luego de la implementación de una guía para el tratamiento de la ITU alta, además de conocer posibles cambios de sensibilidad de los principales agentes aislados en los urocultivos.

Materiales y Método

Estudio cuasi-experimental (antes/después) que comparó el consumo de amikacina y ceftriaxona en pacientes adultos atendidos entre agosto y diciembre de los años 2016 y 2017

en la unidad de emergencia de adultos del hospital Carlos van Buren de Valparaíso, Chile, luego de la implementación de una guía para el tratamiento de la ITU alta. Además se extrajo de los archivos computacionales la sensibilidad de *E.coli*, *K. pneumoniae* y *P.mirabilis* aisladas de urocultivos de la unidad de emergencia durante los años estudiados.

El Hospital Carlos van Buren es un hospital de alta complejidad ubicado en la ciudad de Valparaíso, quinta región de Chile. Posee un total de 600 camas y cuenta con todas las especialidades y subespecialidades de la medicina. La unidad de emergencia de adultos atiende diariamente a 350 personas aproximadamente y cuenta con 28 camas de hospitalización transitoria. Uno de los dos infectólogos con los que cuenta el hospital, diariamente visa las solicitudes de los distintos antimicrobianos emanados de esta unidad.

Guía

Se confeccionó una guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con ITU alta. En aquellos casos con indicación de hospitalización se recomendó como tratamiento amikacina 15 mg/kg/día ev por 7 días. En caso de alergia a aminoglucósidos, embarazo o falla renal (clearance de creatinina menor a 50 ml/min), se recomendó ceftriaxona 1 gr/día ev. A cada médico se le envió la guía a su teléfono personal vía la aplicación de mensajes instantáneas, WhatsApp. Una versión impresa estaba disponible en la unidad de emergencia.

Preautorización diaria de los antimicrobianos con retroalimentación prospectiva

Durante el período de estudio se mantuvo la preautorización del uso de antimicrobianos, donde cada médico debía llenar un documento justificando el uso del compuesto solicitado para cada paciente. Aquellos que no seguían las recomendaciones se les envió nuevamente la guía por WhatsApp y se les capacitó, ya sea personalmente o por llamado telefónico, explicándoles los alcances de la guía y los posibles beneficios de su implementación.

Medición de DDD

De acuerdo a lo recomendado por la OMS en estudios de consumo de medicamentos, se utilizó la dosis diaria definida (DDD), que es la dosis promedio de mantenimiento supuesta, por día, para un medicamento utilizado para su indicación principal en adultos. En el caso de este estudio, como se trabajó con pacientes hospitalizados, se utilizó específicamente DDD por 100 camas día (DDD/100 camas día). Para su cálculo, se aplicó la siguiente fórmula:

$$\text{DDD}/100 \text{ camas-día} = \frac{\text{gramos del medicamento a evaluar} \times 100}{\text{DDD del medicamento} \times n^{\circ} \text{ días cama ocupada en el periodo de estudio}}$$

Los gramos de cada medicamento se obtuvieron:

$$\text{Gramos del medicamento por mes} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de frascos o ampollas utilizados por mes}}{\text{Gramos del medicamento en cada frasco o ampolla}}$$

El número de frascos y/o ampollas de amikacina y ceftriaxona utilizados por mes en la unidad de emergencia de adultos se obtuvieron del sistema informático de farmacia, EXPERTO®.

El envase de ceftriaxona tiene 1 gr, mientras que el de amikacina 0,5. La DDD utilizado para ceftriaxona fue de 2gr y para amikacina de 1gr.

El número de días cama ocupada por mes se obtuvo desde INES®, sistema de información estadística del hospital Carlos van Buren. Este dato estuvo disponible entre enero 2016 a diciembre 2017: posterior a esa fecha la división de gestión de redes asistenciales resolvió que la unidad de emergencia tiene camillas y no camas, por lo que, al ser eliminadas como camas de dotación, dejaron de ser incluidas en la estadística.

Análisis de datos

Los datos fueron tabulados en planilla Excel versión 15.32 y se expresaron en gráficos de barras comparando los consumos entre los meses de los años estudiados. Se aplicó la prueba t heteroscedástica para comparar los promedios mensuales de DDD representando uso de antimicrobianos, antes y después de la intervención.

Resultados

Desde la implementación de la guía se observó un aumento de las DDD de amikacina durante los meses estudiados, tanto al compararlos con los meses anteriores del año 2017, como con los mismos meses del año 2016, lo que fue estadísticamente significativo (Tabla 1). El mayor consumo ocurrió en el mes de octubre del 2017 (Figura 1).

Con respecto a la ceftriaxona, se observó una disminución de las DDD durante los meses estudiados al compararlos con los mismos meses del año 2016, lo que no fue estadísticamente significativo (Figura 2 y Tabla 1).

Al determinar la sensibilidad a los principales antibacterianos de las tres bacterias más frecuentes en ITU, *E. coli* y *P.mirabilis* la mantuvieron tanto para amikacina, como para cefotaxima y carbapenemicos, en cambio *K.pneumoniae* mantuvo su sensibilidad a amikacina y la aumentó para cefotaxima, ertapenem y meropenem posterior a la intervención (Tablas 1, 2, 3 y 4).

Discusión

Los antimicrobianos son compuestos ampliamente utilizados en el hospital y aunque habitualmente seguros, no están exentos de efectos adversos y complicaciones^{1,2}. Las escasas perspectivas de desarrollo de nuevos antimicrobianos durante la próxima década indican que el actual modelo de indi-

Tabla 1. Promedios mensuales de DDD/100 camas-día, antes y después de la intervención.

	Antes	Después	Cambio porcentual	Valor p
Amikacina	0,9	1,9	104	0,012
Ceftriaxona	13,7	13,9	2	0,430

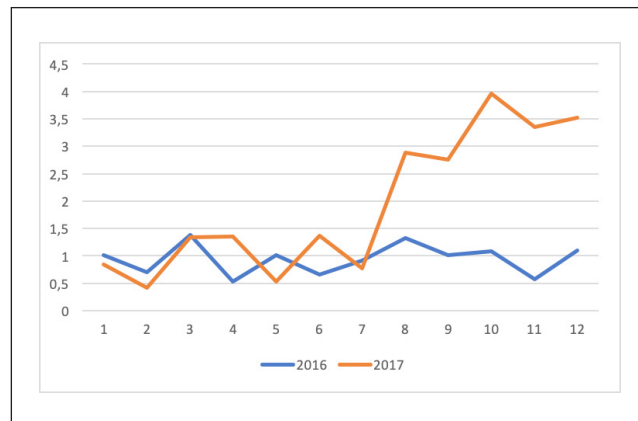


Figura 1. Consumo de amikacina en DDD/100 camas-día durante el período enero 2016 – diciembre 2017.

cación y consumo no puede mantenerse^{1,10}. A esta situación algunos investigadores la han denominado «crisis antibiótica» y se considera el preludio de una «era post-antibiótica» en la que se anticipa un número creciente de bacterias cada vez más resistentes, exposición a medicamentos de segunda y tercera línea, aumento de toxicidad y muertes¹¹.

Los distintos programas de control de antimicrobianos han demostrado no solo mejorar los resultados clínicos de los pacientes o minimizar los efectos adversos, también contribuyen en la contención de la resistencia bacteriana y garantizan tratamientos costo efectivos^{1,2}.

Si bien los datos de utilización de fármacos presentados en DDD solo proporcionan una estimación aproximada del consumo y no una imagen exacta del uso real, brindan una unidad de medida fija independiente del precio, las monedas y el tamaño del paquete, lo que permite al investigador evaluar las tendencias en el consumo de medicamentos y realizar comparaciones entre grupos de población¹². Para nuestro trabajo fue útil el cálculo de DDD para poder evaluar los cambios de consumos de los antibióticos estudiados.

En América Latina se han publicado experiencias donde se logra un impacto positivo en la disminución de la resistencia bacteriana y del consumo de antimicrobianos, implementando guías y un programa de uso racional de estos^{13,14}. En Chile, en el año 2013 se realizó un estudio de consumo de antimicrobianos en 15 hospitales, mostrando que existe diferencia de consumo entre ellos y entre los distintos servicios clínicos¹⁵. En otro estudio, en un hospital se mostró que el consumo de estos compuestos se incrementó significativamente en los servicios clínicos más complejos, observándose una disminución de la susceptibilidad de algunas bacterias

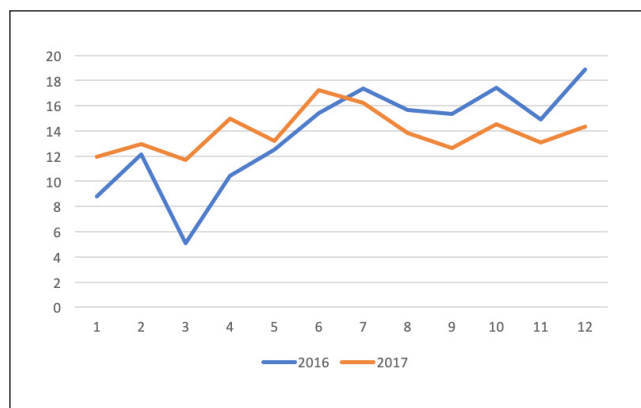


Figura 2. Consumo de ceftriaxona en DDD/100 camas-día durante el periodo enero 2016 – diciembre 2017.

Gram negativas¹⁶. En nuestro trabajo se muestra que con una guía clínica y la supervisión con retroalimentación positiva se puede cambiar la tendencia en el consumo de ceftriaxona en una unidad de emergencias, cuyo uso se ha masificado, especialmente en neumonía e ITU, pero que puede asociarse con la emergencia de bacterias multiresistentes y efectos adversos como diarrea por *Clostridium difficile*^{17,18}.

Posterior a la intervención realizada en 2017, la sensibilidad de *E.coli* y de *P.mirabilis* se mantuvo en el año 2018, sin embargo *K.pneumoniae* presentó un aumento de sensibilidad tanto para cefotaxima como para ertapenem y meropenem. Si bien el tiempo observado es aún escaso como para poder observar cambios importantes y sacar conclusiones definitivas, creemos que existe una tendencia que podría ser resultado de todas las medidas adoptadas en el control antimicrobiano de nuestro hospital.

Generalmente se evita el uso de aminoglucósidos debido a su asociación con fallo renal, la cual puede afectar entre un 10 a 20% de los pacientes, sin embargo si se utiliza amikacina (menos nefrotóxica que gentamicina), se indica en monodosis, se limita a 7 días de duración, se corrige la hipokalemia e hipomagnesemia y se asegura un volumen circulatorio efectivo, la efectividad se mantiene con menor riesgo de fallo renal^{19,20}. Nuestra guía recomendó el uso de amikacina tal como se describe anteriormente, aumentando su consumo en forma progresiva durante los meses del estudio.

Para evitar la ototoxicidad, se recomiendan las mismas medidas que para evitar la disfunción renal, además de eventualmente agregar N-acetilcisteína^{21,22}. También se debe considerar que las mutaciones puntuales de la región 12S del ribosoma y que confieren susceptibilidad para daño auditivo por aminoglucósidos son muy raras en la población general²³.

La resistencia antimicrobiana es un problema actual y futuro, donde todos los recintos hospitalarios deben desarrollar programas de control y buen uso de los ATB. Dentro de ese contexto, la implementación de guías de tratamiento de infecciones frecuentes, con retroalimentación positiva pueden

Tabla 2. Cambios de sensibilidad (%) de *E.coli* a los principales ATB. Años 2016-2018.

	2016	2017	2018
Amikacina	100	99	100
Cefotaxima	91	91	89
Ciprofloxacino	79	77	74
Ertapenem	100	100	100
Imipenem	100	100	100
Meropenem	100	100	100

Tabla 3. Cambios de sensibilidad (%) de *K. pneumoniae* a los principales ATB. Años 2016-2018.

	2016	2017	2018
Amikacina	98	100	98
Cefotaxima	47	46	52
Ciprofloxacino	51	55	51
Ertapenem	80	90	95
Imipenem	100	99	100
Meropenem	92	94	99

Tabla 4. Cambios de sensibilidad (%) de *P.mirabilis* a los principales ATB. Años 2016-2018.

	2016	2017	2018
Amikacina	94	91	95
Cefotaxima	70	75	72
Ciprofloxacino	64	68	67
Ertapenem	98	100	100
Imipenem	56	57	60
Meropenem	100	100	100

ser de ayuda. Además será importante hacer un seguimiento en los próximos años de la sensibilidad de las distintas especies involucradas en ITU de la unidad de emergencia para observar cambios permanentes, además de crear nuevas guías de otras infecciones frecuentes.

Declaración de Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Bibliografía

- Rodríguez-Ban J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22. e1-22. e23.
- Barlam T, Cosgrove S, Abbo L, MacDougall C, Schuetz A, Septimus J, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *CID*. 2016; 62 (10): e 51- e 77.
- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: transmission and risk factors, incidence, and costs. *Infect Dis Clin North Am*. 2003; 17(2): 227-41.
- Wurgaft A. Infecciones del tracto urinario. *Rev Med Clin Condes*. 2010; 21(4): 629-33.
- Gill BC, Shoskes DA. Bacterial prostatitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29:86-91.

6. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, 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): e 103 - e 120.
7. Asbel LE, Levison ME. Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. *Infect Dis Clin North Am*. 2000; 14 (2) :435- 47.
8. Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int*. 1988; 33:900-11.
9. Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Recent advances in understanding aminoglycoside ototoxicity and its prevention. *Audiol Neurotol*. 2002; 7:171-74.
10. Vila J, Rodríguez-Baño J, Gargallo-Viola D. Prudent use of antibacterial agents: are we entering in an era of infections with no effective antibacterial agents? What can we do? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28: 577-9.
11. Bbosa GS, Mwebaza N, Odda J, Kyegombe DB, Ntale M. Antibiotics/ antibacterial drug use, their marketing and promotion during the post-antibiotic golden age and their role in emergence of bacterial resistance. *Health* 6. 2014: 410-25.
12. WHO. Collaborating centre for drug statistics methodology. https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/. Acceso el 16/06/2018.
13. Pallares CJ, Cataño J. Impacto del uso racional de antimicrobianos en una clínica de tercer nivel en Colombia. *Rev Chil Infectol*. 2017; 34 (3): 205-11.
14. Pallares CJ, Martínez E. Implementación de un programa de uso regulado de antibióticos en 2 unidades de cuidado intensivo médico-quirúrgico en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia. *Infectio*. 2012;16(4):192-98.
15. Domínguez Isabel, Rosales Ruth, Cabello Ángela, Bavestrello Luis, Labarca Jaime. Evaluación del consumo de antimicrobianos en 15 hospitales chilenos: Resultados de un trabajo colaborativo, 2013. *Rev. chil. infectol*. 33 (3): 307-312.
16. Morales Felipe E, Villa Lorenzo A, Fernández Pola B, López Mariela A, Mella Sergio, Muñoz Maritza. Evolución del consumo de antimicrobianos de uso restringido y tendencia de la susceptibilidad in vitro en el Hospital Regional de Concepción, Chile. *Rev. chil. infectol*. 29 (5): 492-498.
17. Cassier P, Lallechère S, Aho S, Astruc K, Neuwirth C, Piroth L, et al. Cephalosporin and uoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M beta-lactamase- producing *E. coli*: a case-control study in a French teaching hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(11): 1746-51.
18. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, Mohapatra S, Casellas J M, Goossens H, et al. International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum, beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann Intern Med* 2004; 140 (1): 26-32.
19. Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother*. 1996; 37:645-63.
20. Guo X, Nzerue C. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleve Clin J Med*. 2002; 69(4):289-312.
21. Black FO, Pesznecker S, Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol Neurotol*. 2004; 25:559-69.
22. Feldman L, Efrati S, Eviatar E, Abramssohn R, Yarovoy I, Gersch E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int* .2007; 72:359-63.
23. Vandebona H, Mitchell P, Manwaring N, Griffiths K, Gopinath B, Wang J, et al. Prevalence of mitochondrial 1555A-->G mutation in adults of European descent. *N Engl J Med* .2009; 360:640-42.