

**UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE FARMACIA**



**PROPUESTA DE ESTRATEGIAS
MULTIDISCIPLINARIAS CON
INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA
UTILIZACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS
EN INSTITUCIONES DE SALUD**

TESIS DOCTORAL

*MARÍA EUGENIA COLMENARES
GRANADA, 2013*

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María Eugenia Colmenares
D.L.: GR 1916-2013
ISBN: 978-84-9028-598-5

**PROPUESTA DE ESTRATEGIAS
MULTIDISCIPLINARIAS CON
INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA
UTILIZACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS
EN INSTITUCIONES DE SALUD**

Memoria que presenta María Eugenia Colmenares
Para aspirar al Grado de Doctor

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada bajo la dirección de:

Dr. D. Fernando Martínez Martínez

Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Dra. Dña. Lilia M. Rosales Pernia

María Eugenia Colmenares

Aspirante al Grado de Doctor

D. Fernando Martínez Martínez, Profesor Titular del Departamento de Química-Física, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. **D. Miguel Ángel Calleja Hernández**, Jefe del Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Nieves. **Dña. Lilia M. Rosales Pernia** Profesor Titular del Departamento de Farmacia Galénica, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes.

CERTIFICAN

Que el trabajo titulado **PROPUESTA DE ESTRATEGIAS MULTIDISCIPLINARIAS CON INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA EN LA UTILIZACIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS EN INSTITUCIONES DE SALUD**, ha sido realizado por la Licenciada en Farmacia Dña. **María Eugenia Colmenares** bajo nuestra dirección, para la obtención del Grado de Doctor, y considerando que se halla concluido y reúne los requisitos oportunos, autorizamos su presentación para que pueda ser juzgado por el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, se expide en Granada, enero de 2013.

Dr. D. Fernando Martínez Martínez

Dr. D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Dra. Dña. Lilia M. Rosales Pernia

Lo soñado fue logrado.

Luces en mi camino: Dios, mi familia y mis amigos.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Los Andes, Venezuela, por darme la oportunidad de realizar estudios de doctorado; es un orgullo ser parte de esta prestigiosa Institución.

A la Universidad de Granada, por la organización y visión en sus programas de doctorado.

Al Hospital II. “Dr. Tulio Carnevali Salvatierra”, a los departamentos de cirugía, anestesiología, farmacia, registro y estadística, y de modo muy especial al Dr. Labastida, por su interés por la investigación y compartir la ilusión por mi proyecto, formando parte del mismo.

Al IAHULA, por ser nuestro principal hospital. A los médicos, enfermeras, personal de registro y estadística y en especial con sus farmacéuticas por su colaboración. Nos quedan muchas cosas por hacer; en compañía el camino es más ameno.

Al HUVN, he aprendido mucho en sus instalaciones, donde fui testigo del crecimiento del Servicio de Farmacia y del transitar de tantos otros farmacéuticos de cualquier rincón de Latinoamérica.

Al Dr. Fernando Martínez, por su receptividad, apoyo y orientación. En usted siempre he visto una luz.

Al Dr. Miguel Ángel Calleja, por su sorprendente capacidad de trabajo, visión, aportes, su confianza, receptividad y aliento para llegar al final.

A la Dra. Lilia Rosales, por su apoyo y entusiasmo en el camino hacia esta meta.

A la Dra. Pilar Aznarte. No tengo palabras para agradecerle su tiempo, sus acertados aportes, por ello mil bendiciones.

A Beatriz Valero, por la orientación en el procesamiento de los datos. Qué bueno fue conocerte.

A Ana Moreno, por permitir el enlace entre Venezuela y España, brindando su mano amiga e incondicional apoyo.

A mis amigos y compañeros de trabajo; ha sido un esfuerzo compartido, en especial a Niover, Mariu, Isa y Adriana. Ustedes son mi gran familia en Mérida.

A mi profesora Aura, al Dr. Orangel y profesor Victor, siempre he contado con ustedes.

A mis amigas en España, Clarice, Puri, Maribel, haciendo amenas mis estadías en Granada. Las recuerdo con un gran cariño.

A la Dra. Enriqueta y al Sr. Fernando, por brindarme su casa, su amistad y calidez. Dios los bendiga y a toda su familia.

A mis padres, por sus enseñanzas, amor y confianza, agradecida con la vida por tenerlos. Mami siempre oportuna e incondicional. Los esfuerzos dieron su fruto....

A Rolando, por ser el principal promotor de este sueño. Ejemplo de trabajo. Eres una gran persona, al igual que tus padres. Gracias por tanto apoyo...

A mi Rolando y mi María Victoria, por todo el tiempo que me cedieron, por su comprensión y amor. Ustedes son mi fortaleza y la motivación de mis sueños.

A mi familia y tantas personas que sería incontable nombrarlos, quienes me brindaron su tiempo, conocimientos y amistad. Para todos ustedes mi gratitud por su compañía y enseñanzas.

ÍNDICE

| | |
|---|------|
| LISTA DE TABLAS | iv |
| LISTA DE GRÁFICOS | vii |
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS | viii |
| RESUMEN | x |
| 1 INTRODUCCIÓN | 1 |
| 1.1 GENERALIDADES..... | 1 |
| 1.2 MARCO TEÓRICO..... | 2 |
| 1.2.1 Infección..... | 2 |
| 1.2.2 Tratamiento antimicrobiano..... | 3 |
| 1.2.3 Terapia combinada de los antimicrobianos..... | 4 |
| 1.2.4 Resistencia antimicrobiana..... | 5 |
| 1.2.5 Estudios de utilización de medicamentos (EUM)..... | 10 |
| 1.2.6 Políticas para el uso adecuado de los antimicrobianos..... | 15 |
| 1.2.7 Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria (PAP)..... | 18 |
| 1.2.8 Papel de la Farmacia e intervención del Farmacéutico en los Programas de control de antimicrobianos..... | 21 |
| 2 JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS | 23 |
| 2.1 JUSTIFICACIÓN..... | 24 |
| 2.2 HIPÓTESIS..... | 25 |
| 2.3 OBJETIVOS..... | 26 |
| 2.3.1 OBJETIVO PRINCIPAL..... | 26 |
| 2.3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS..... | 26 |
| 3 MÉTODOS | 27 |
| 3.1 OBJETIVO 2.3.2.1..... | 28 |
| 3.1.1 Diseño del estudio..... | 28 |
| 3.1.2 Ámbito del estudio..... | 28 |
| 3.1.3 Criterios de inclusión..... | 28 |
| 3.1.4 Criterios de exclusión..... | 29 |
| 3.1.5 Tamaño de la muestra..... | 29 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 3.1.6 | Tipos de variables..... | 29 |
| 3.1.7 | Recogida de los datos..... | 33 |
| 3.1.8 | Análisis estadístico de los datos..... | 33 |
| 3.2 | OBJETIVO 2.3.2.2..... | 34 |
| 3.2.1 | Diseño del estudio | 34 |
| 3.2.2 | Ámbito del estudio | 34 |
| 3.2.3 | Criterios de inclusión..... | 35 |
| 3.2.4 | Criterios de exclusión..... | 35 |
| 3.2.5. | Tamaño de la muestra..... | 35 |
| 3.2.6. | Tipos de Variables..... | 35 |
| 3.2.7 | Recogida de los datos..... | 39 |
| 3.2.8 | Análisis estadísticos de los resultados..... | 39 |
| 3.3 | OBJETIVO 2.3.2.3..... | 40 |
| 3.3.1 | Justificación del protocolo..... | 40 |
| 3.3.2 | Sustento bibliográfico..... | 40 |
| 3.3.3 | Conformación del panel de expertos..... | 41 |
| 3.3.4 | Diseño..... | 43 |
| 3.4 | OBJETIVO 2.3.2.4..... | 43 |
| 3.4.1 | Búsqueda bibliográfica..... | 44 |
| 3.4.2 | Datos de consumo de antimicrobiano y resistencia microbiana..... | 48 |
| 3.4.3 | Grupo focal..... | 49 |
| 4 | RESULTADOS | 51 |
| 4.1 | OBJETIVO 2.3.2.1..... | 52 |
| 4.2 | OBJETIVO 2.3.2.2..... | 66 |
| 4.3 | OBJETIVO 2.3.2.3..... | 82 |
| 4.4 | OBJETIVO 2.3.2.4..... | 86 |
| 5 | DISCUSIÓN | 91 |
| 5.1 | OBJETIVO 2.3.2.1..... | 92 |
| 5.2 | OBJETIVO 2.3.2.2..... | 95 |
| 5.3 | OBJETIVO 2.3.2.3..... | 99 |
| 5.4 | OBJETIVO 2.3.2.4..... | 100 |

| | |
|---|-----|
| 6 CONCLUSIONES | 103 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 106 |
| ANEXOS | 126 |

LISTA DE TABLAS

| | Pág. |
|--|------|
| Tabla 1 Informe de Infecciones Hospitalarias según germen aislado. Año 2009..... | 9 |
| Tabla 2 Clasificación ATC de la ampicilina..... | 11 |
| Tabla 3 Categorías de las Intervenciones Quirúrgicas..... | 30 |
| Tabla 4 Categorías de las combinaciones de antimicrobianos..... | 32 |
| Tabla 5 Preguntas clínicas panel de expertos. Protocolo de la PAP para colecistectomía y apendicectomía..... | 42 |
| Tabla 6 Criterios para la inclusión de los artículos. Protocolo de la PAP para colecistectomía y apendicectomía..... | 42 |
| Tabla 7 Estrategias de programas de control de antimicrobianos en instituciones de salud..... | 45 |
| Tabla 8 Búsqueda bibliográfica grupos multidisciplinarios con participación del farmacéutico en el control de antimicrobianos..... | 46 |
| Tabla 9 Guía para las sesiones del grupo focal..... | 49 |
| Tabla 10 Agendas de las reuniones del grupo focal..... | 50 |
| Tabla 11 Características de los pacientes. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 52 |
| Tabla 12 Exposición y cantidad de antimicrobianos. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 53 |
| Tabla 13 Grupos de antimicrobianos - DDDs/100 estancias. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 54 |
| Tabla 14 Dosis diaria (media y desviación estándar) y días de tratamiento (máximo, mínimo, percentiles 25, 50 y 75) de los antimicrobianos de mayor consumo. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 55 |
| Tabla 15 Tipos de combinaciones de antimicrobianos empleados. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 56 |
| Tabla 16 Relación antimicrobianos betalactámicos de mayor consumo y el tipo de paciente (quirúrgico y no quirúrgico). Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 59 |

| | | |
|----------|--|----|
| Tabla 17 | Relación antimicrobianos no betalactámicos de mayor consumo y el tipo de paciente (quirúrgico y no quirúrgico). Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 60 |
| Tabla 18 | Variable sobre tipo de intervención quirúrgica principal. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 61 |
| Tabla 19 | Indicación de antimicrobianos por Intervención Quirúrgica. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 62 |
| Tabla 20 | Procedimientos sobre el Aparato Digestivo. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 63 |
| Tabla 21 | Apendicectomía uso de los antimicrobianos. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 64 |
| Tabla 22 | Intervenciones del tracto biliar uso de los antimicrobianos. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... | 65 |
| Tabla 23 | Variable Clasificación ASA. Descripción de la profilaxis antimicrobiana perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 67 |
| Tabla 24 | Tipo y duración de la cirugía. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 68 |
| Tabla 25 | Estancia preoperatoria, postoperatoria y hospitalaria. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 69 |
| Tabla 26 | Tipo de cirugía según grado de contaminación y etapas de la evolución de la apendicitis. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 70 |
| Tabla 27 | Características de la profilaxis antimicrobiana perioperatoria apendicectomía y colecistectomía. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 71 |
| Tabla 28 | Antimicrobianos en el preoperatorio. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 72 |
| Tabla 29 | Antimicrobianos en el postoperatorio. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 73 |

| | | |
|----------|--|----|
| Tabla 30 | Clasificación de la Infección del Sitio Operatorio. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 74 |
| Tabla 31 | Infección del Sitio Operatorio según el tipo de intervención. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 74 |
| Tabla 32 | Relación de las variables categóricas vs Infección del Sitio Operatorio. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 75 |
| Tabla 33 | Relación de las características de la PAP y la Infección del Sitio Operatorio. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... | 80 |
| Tabla 34 | Tipo de estudio: Meta-análisis. Elaboración del Protocolo de la PAP... | 83 |
| Tabla 35 | Tipos de estudios: controlados. Elaboración del Protocolo de la PAP... | 84 |
| Tabla 36 | Pautas de antimicrobianos publicadas. Elaboración del Protocolo de la PAP..... | 85 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | Pág. |
|------------|---|
| Gráfico 1 | Metodología para la planificación de estrategias multidisciplinarias en el control de antimicrobianos..... 44 |
| Gráfico 2 | Paciente (quirúrgico-no quirúrgico) vs exposición al antimicrobiano. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... 57 |
| Gráfico 3 | Exposición al antimicrobiano vs estancia hospitalaria. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009..... 58 |
| Gráfico 4 | Pacientes incluidos en el estudio. Descripción de pérdidas. Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida... 66 |
| Gráfico 5 | Tipo de contaminación de la cirugía vs Infección del Sitio Operatorio (ISO). Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... 76 |
| Gráfico 6 | Clasificación ASA vs Infección del Sitio Operatorio (ISO). Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... 77 |
| Gráfico 7 | Duración de la cirugía P ₇₅ vs Infección del Sitio Operatorio (ISO). Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... 77 |
| Gráfico 8 | Índice NNIS vs la Infección del Sitio Operatorio (ISO). Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... 78 |
| Gráfico 9 | Plano factorial del análisis de correspondencia múltiple. Factores de Riesgo de ISO. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... 79 |
| Gráfico 10 | Plano factorial análisis de correspondencia múltiple. Características de la pauta. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010..... 81 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

APUA: Alliance for the Prudent Use of Antibiotics

AphMRA: European Pharmaceutical Market Research Association

ARPAC: Antibiotic Resistance: Prevention And Control

ASA: American Society of Anesthesiologists

ATC: Anatomical Therapeutic Chemical

BOE: Boletín Oficial del Estado

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CL: Colecistectomía laparoscópica

CMI: Concentraciones Mínimas Inhibitorias

DDD: Dosis Diaria Definida

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control

EPINE: Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en Hospitales Españoles

ESAC: European Surveillance of Antimicrobial Consumption

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

EUM: Estudios de Utilización de Medicamentos

g: gramos

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

IAHULA: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes

ISO: Infección del Sitio Operatorio

IVSS: Instituto Venezolano de los Seguros Sociales

mg: miligramos

NNIS: National Nosocomial Infections Surveillance

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PAP: Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria

PCR: Polymerase chain reaction

PBP2: Penicillin-Binding Protein 2

POP: Postoperatorio

RDD: Recommended Daily Dose

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a la Meticilina

SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a la Meticilina

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoxazol

WHO: World Health Organization

WHONET: WHO- free Windows-based database software

VRE: Vancomycin-Resistant Enterococcus

RESUMEN

El uso indiscriminado de los antimicrobianos en los hospitales ha sido ampliamente documentado, concentrando la atención de organizaciones internacionales, nacionales y locales que se han abocado sobre este problema en la búsqueda de soluciones. Es por ello que el presente estudio tiene como objetivo la propuesta de estrategias con criterio multidisciplinario e intervención farmacéutica en la utilización de los antimicrobianos en instituciones hospitalarias de salud, para lo cual se ha utilizado la metodología descriptiva con estudios de utilización de medicamentos en dos hospitales de la ciudad de Mérida, Venezuela. La primera de ellas, un hospital del tercer nivel de atención, se evidenció una exposición de 74,4% de los pacientes a este grupo de medicamentos, donde el mayor consumo de DDDs/100 estancias por día correspondió al grupo de los betalactámicos, seguido por las quinolonas y los derivados imidazólicos, igualmente se registró un uso frecuente de la terapia combinada de estos medicamentos. La otra institución es un hospital del segundo nivel de atención, igualmente de la red pública del país, se describió específicamente la adherencia a las pautas del uso de los antimicrobianos en la profilaxis perioperatoria en el servicio de cirugía general a través de los registros de las historias clínicas de los pacientes sometidos a una colecistectomía o apendicectomía no complicada, observándose, que la Ampicilina-sulbactam fue el antimicrobiano mayormente elegido, en relación al “momento de la administración del antimicrobiano previo a la cirugía”, en un 36,4% se realizó en la hora previa a la cirugía y en relación a la “duración de la profilaxis”, es la “profilaxis prolongada” la practica comúnmente empleada (85,2 % de los pacientes). Estos resultados indican la necesidad de dar consistencia a las recomendaciones establecidas para la PAP, por lo cual se diseñó un protocolo para la PAP en el servicio de cirugía, con la participación de un grupo multidisciplinario, logrando consensuar una pauta. Del estudio de utilización sobre antimicrobianos realizado, una búsqueda bibliográfica extensa y la participación de un grupo focal de farmacéuticos del IAHULA, se hacen planteamientos donde se combinan diversas estrategias que potencien los esfuerzos del equipo de salud y en especial el rol que tiene el farmacéutico en la promoción del uso racional de los antimicrobianos.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades

La quimioterapia antimicrobiana ha sido el pilar de la intervención médica contra las enfermedades infecciosas, no obstante se ha producido una disminución de la eficacia terapéutica como resultado de su uso intensivo y excesivo, lo que ha motivado a la industria farmacéutica a la producción de nuevas moléculas con mayor espectro de actividad y distintos mecanismos de acción para vencer los mecanismos de resistencia que han ido apareciendo. En este sentido, es fundamental darse cuenta que estas sustancias se convierten cada vez más en la condición de recursos no renovables, con una estrecha relación entre consumo y resistencias de los microorganismos a los mismos, además del inminente aumento del gasto en la atención de salud^{1, 2, 3}.

Para Dreser et al⁴: *“El uso inadecuado de antibióticos incluye la prescripción excesiva (cuando no está justificada) y la selección inadecuada del tratamiento (tipo, dosis, curso) por médicos y personal de las farmacias, así como la autoprescripción y falta de adherencia al tratamiento por parte de los consumidores.”*

Los antimicrobianos representan uno de los grupos terapéuticos con mayores índices de consumo, considerándose incluso un problema de salud pública, por las consecuencias que se derivan de su uso irracional. Se ha documentado una estrecha relación entre el consumo de los antimicrobianos y las resistencias de los microorganismos a los mismos. Tal como lo describe Fica et al⁵, existe una clara relación entre el consumo de los antimicrobianos en los hospitales y la selección y propagación de bacterias resistentes y multirresistentes.

El seguimiento de la utilización de los medicamentos es una actividad fundamental para velar por su uso adecuado. Para el grupo de los antimicrobianos se debe mantener un control especial, por su elevado consumo, resistencias y efectos adversos. Mediante este seguimiento es posible establecer comparaciones y generar acciones de uso adecuado acordes a distintas situaciones, a la vez que permite monitorizar la eficacia de las políticas aplicadas.

Desde hace décadas se han diseñado diversas estrategias de intervención⁶ que puedan contribuir a mejorar el uso de los antimicrobianos y disminuir la aparición de resistencias, como el desarrollo de guías clínicas, programas de educación, rotación cíclica de los principios activos, políticas de restricción, asistencia a la prescripción mediante programas informáticos; todas con el objetivo tanto de asegurar una adecuada evolución de los pacientes, una disminución de los efectos adversos con la correspondiente reducción de los costes, así como, el punto que cobra cada vez más importancia, el de mitigar la grave consecuencia de la resistencia a los antimicrobianos.

1.2 Marco Teórico

1.2.1 Infección

La infección se describe como el establecimiento de un microorganismo dentro o sobre un huésped, y puede tener lugar durante un breve espacio de tiempo. El término enfermedad infecciosa se usa cuando la interacción con un microorganismo causa daño al huésped, y el daño asociado o la fisiología alterada originan signos clínicos y síntomas de enfermedad⁷.

Los mecanismos por lo que los microorganismos producen enfermedad se han clasificado tradicionalmente en dos grupos: el primer grupo corresponde al mecanismo invasor, y el segundo, al mecanismo toxigénico, siendo útil distinguir entre patógenos primarios y el resto de microorganismos potencialmente patógenos⁸.

El término habitual de oportunista define la categoría de los microorganismos patógenos con capacidad para multiplicarse de manera controlada en el hombre, incluidos los pertenecientes a la microflora comensal, causando enfermedad con más rapidez en individuos con enfermedad crónica subyacente o en los que tienen alguna alteración de sus mecanismos de defensa locales o generales⁷.

Estas definiciones han servido como pilares para el conocimiento de la patogenia y la clínica de las enfermedades infecciosas, donde la culminación lógica de su

terapéutica fue la quimioterapia, es decir, la producción en el laboratorio no sólo de los principios activos de los productos naturales sino también de sustancias químicas no existentes de forma espontánea en la naturaleza⁹.

1.2.2 Tratamiento antimicrobiano

Los antimicrobianos constituyen uno de los hitos más trascendentales no sólo de la historia de la medicina, sino también de la historia de la humanidad, al reducir las cifras de mortalidad con su introducción en la clínica a principios de la década de 1940¹⁰. Siendo estos *“la sustancia producida por microorganismos o sintetizada químicamente, que en bajas concentraciones es capaz de inhibir e incluso, destruir microorganismos sin producir efectos tóxicos en el huésped”*¹¹.

Fue el científico Alexander Fleming, nacido en Escocia, quien logró en 1928 el gran descubrimiento que cambiaría la historia de la terapéutica, al revelar la capacidad antiestafilocócica del hongo *Penicillium* que originó el descubrimiento de la penicilina¹⁰.

Sin embargo, el uso de la penicilina como agente terapéutico en seres humanos se inició casi dos décadas después. A partir de allí, diversos científicos buscaron en el suelo sustancias que antagonizaran el desarrollo de las bacterias patógenas. Tal es el caso del *Streptomyces*, el cual produce una sustancia antibiótica que Waksman llamó “estreptomycin”; encontrando así una nueva familia de antibióticos, los aminoglucósidos¹⁰.

Con el descubrimiento de los antibióticos naturales, se prosigue con la investigación sobre los antibióticos obtenidos por síntesis química, este camino lo inaugura las sulfonamidas y sus derivados¹⁰. En un principio se utilizaba el término antibiótico solo para referirse a los compuestos orgánicos de origen biológico, obtenidos de cultivo de bacterias u hongos. En la actualidad también se utiliza para denominar a los compuestos sintéticos o semisintéticos¹¹.

Hoy se cuenta con un amplio número de familias de antimicrobianos, estableciéndose diversos criterios que permiten agruparlos según su estructura química, espectro de actividad, el efecto antimicrobiano y el mecanismo de acción¹¹.

La elección del antimicrobiano adecuado está condicionado por varios factores, tales como: efectuar un correcto diagnóstico del tipo y localización de la infección, así como la identificación del microorganismo causante de la infección y la susceptibilidad a los antimicrobianos. Igualmente, se deben considerar los factores relacionados con el hospedador, dentro de los cuales resultan de vital importancia, la edad, el embarazo, la presencia de enfermedades (insuficiencia renal y hepática), los antecedentes de reacciones adversas a fármacos y la localización específica de la infección¹².

La combinación de estos fármacos es otro aspecto a estudiar, con el fin de proporcionar una cobertura de mayor espectro en el tratamiento empírico y en las infecciones polimicrobianas. Sin embargo, se debe justificar muy bien su uso porque se han asociado con la aparición de reacciones adversas, incluso resistencias con un aumento en los costes¹².

1.2.3 Terapia combinada de los antimicrobianos

Los principales efectos citados en favor de la terapia de combinación de los antimicrobianos es la sinergia y en la actualidad un segundo efecto, que asume una importancia creciente, es la prevención de la aparición de cepas resistentes. La sinergia se produce cuando el efecto bacteriostático o bactericida de una combinación es mayor que la suma de los efectos de cada antibiótico aplicado de forma individual¹³.

La sinergia se ha demostrado *in vitro* para algunas combinaciones de antibióticos, dentro de las más populares se encuentra la combinación de los beta-lactámicos con los aminoglucósidos para infecciones por bacterias Gram-negativas. Sin embargo la evidencia clínica de este efecto es escasa y hasta contradictoria^{13, 14}, donde su beneficio se puede ver cuestionado por las posibles consecuencias negativas relacionadas con la nefrotoxicidad y ototoxicidad¹⁴.

Igualmente se ha descrito la sinergia *in vitro* con la combinación de dos betalactámicos, tal como lo muestra un estudio observacional donde se asocia ceftriaxona más ampicilina para la endocarditis por *Enterococcus faecalis*, reportando que esta práctica resulta efectiva y segura para estas infecciones¹⁵.

Estudios de modelos *in vitro* han conseguido resultados variados sobre la sinergia de la combinación de fluoroquinolonas y betalactámicos contra bacterias Gram-negativas, que no se pueden traducir en resultados clínicos¹⁴. Dentro de las combinaciones descritas para el tratamiento de infecciones por estafilococos aureus¹³, se reporta la combinación de agentes activos a nivel de la pared celular bacteriana (betalactámicos y glicopéptidos) con aminoglucósidos.

Para la terapia empírica de pacientes graves con septicemia o shock séptico, se ha logrado una reducción de la mortalidad cuando se usan combinaciones de antimicrobianos con mecanismos de acción diferentes¹⁶.

El uso de la terapia combinada mantiene una polémica sobre su eficacia frente a la monoterapia para la mayoría de las combinaciones descritas, además, puede tener efectos negativos. Se ha observado antagonismo *in vitro* con ciertas combinaciones de antibióticos, donde el efecto del desarrollo de resistencia en realidad podría ser perjudicial. La exposición del paciente y el medio ambiente a más de una clase de antibióticos puede aumentar el riesgo de transporte y transmisión de bacterias resistentes a múltiples fármacos^{13, 14}.

1.2.4 Resistencia antimicrobiana

La resistencia antibiótica puede ser natural (intrínseca) o adquirida. La resistencia natural es propia de cada grupo bacteriano. La resistencia adquirida es variable y es adquirida por una cepa de una especie bacteriana¹⁷.

Las bacterias son seres capaces de evolucionar y adaptarse rápidamente ante distintos tipos de estímulos o condiciones medioambientales, una especie sometida a presiones químicas o de otro tipo que amenazan su extinción suelen desarrollar

INTRODUCCIÓN

mecanismos para sobrevivir. Bajo la presión selectiva ejercida por el uso intensivo de los antimicrobianos, la selección y diseminación de las bacterias resistentes son cada vez más abundantes, desarrollando mecanismos que las pueden hacer resistentes a uno o más agentes antimicrobianos^{18, 19}. La gran mayoría de los mecanismos de resistencia pueden agruparse en tres categorías:

- ◆ Inactivación enzimática: consiste en la producción de enzimas que inactivan o modifican a un antimicrobiano, por ejemplo la producción de acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosforilasas modificadoras de aminoglucósidos o las betalactamasas para los betalactámicos^{17, 18}.
- ◆ Modificaciones de la diana terapéutica del antimicrobiano: una consecuencia frecuente de las mutaciones puntuales es el cambio de la composición de aminoácidos y la conformación de la proteína blanco¹⁸. Cuando se modifican los puntos diana el antimicrobiano no reconoce o no es capaz de fijarse por lo tanto no puede ejercer su acción¹⁷. Dentro de los ejemplos para este tipo de resistencia, se encuentra el de la resistencia a las quinolonas por alteración de la DNA girasa o la topoisomerasa IV¹⁷. O la resistencia generada por el estafilococo a la meticilina causada por la generación de una proteína de unión con poca afinidad para la penicilina¹⁸.
- ◆ Alteraciones de la penetración del fármaco: es la presencia de alteraciones a nivel de las membranas bacterianas, en relación a la permeabilidad, bloqueo del mecanismo de entrada o del bombeo activo del antimicrobiano. Un ejemplo de este tipo de resistencia, se observa fundamentalmente en las bacterias Gram-negativas, debido a que los antimicrobianos penetran a través de conductos proteínicos llamados porinas. La alteración o desaparición de estos conductos pueden impedir la penetración del fármaco al sitio en que debe actuar^{17, 18}.

Las bacterias resistentes tienen mayor posibilidad de supervivencia en ambientes con presión selectiva por antimicrobianos. Una bacteria multiresistente posee un

complejo entramado genético constituido no sólo por los genes de resistencia sino también por los entornos genéticos que favorecen la captura de nuevos genes de resistencia. Este fenómeno puede definirse como “capitalismo” genético, que hace a las bacterias más resistentes tener mayor oportunidad de adquirir más resistencia que las más sensibles¹⁹.

De las bacterias resistentes encontradas en la literatura por su importancia clínica destacan:

- ◆ Enterococos resistentes a la vancomicina (VRE, por sus siglas en inglés *vancomycin-resistant enterococci*): Durante la última década se ha descrito un incremento en la incidencia de VRE. La infección suele ser adquirida por los huéspedes susceptibles en un ambiente con una alta tasa de colonización de pacientes con VRE (por ejemplo, Unidades de Cuidados Intensivos o de oncología)²⁰. El aumento de este tipo de microorganismos se asocia con la exposición a grandes cantidades de cefalosporinas de espectro extendido, fluoroquinolonas, glicopéptidos y agentes contra los anaerobios, por lo que las políticas para su control deben estar dirigidas al cambio del uso de estos antimicrobianos. Los agentes betalactámicos más un inhibidor de las betalactamasas pueden sustituir a las cefalosporinas de amplio espectro, esta combinación se considera como protectora contra la difusión del VRE²¹.

- ◆ *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM): Esta bacteria es un problema por la elevada mortalidad que condiciona, de acuerdo a los datos del EPINE (Estudio de Prevalencia de Infecciones Nosocomiales en Hospitales Españoles), ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia entre los microorganismos aislados en episodios de bacteriemia con valores de resistencia alrededor de 25%^{22, 23}. Al igual que otros microorganismos multirresistentes, algunos estudios observacionales y cuasiexperimentales han mostrado la relación entre el consumo de antimicrobianos y la incidencia de bacteriemias por SARM, observándose un mayor riesgo cuando se usan las quinolonas^{24, 25}.

INTRODUCCIÓN

- ◆ *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo Gram-negativo no fermentador que está ampliamente distribuido en la naturaleza. Su habilidad para sobrevivir en condiciones desfavorables, de crecer en diferentes medios y de resistir a la mayoría de antisépticos y antibióticos, hacen que sea un patógeno oportunista típicamente nosocomial, causante de una amplia serie de infecciones, en especial en pacientes con enfermedades graves y con tratamiento antimicrobiano previo²⁶. Algunos autores han descrito la asociación entre el uso del ciprofloxacino con un aumento de cepas de *P. aeruginosa* resistentes a ceftazidima e imipenem²⁷. Además se ha presentado el grave problema de las *Pseudomonas* multirresistente, definiéndose así al presentar resistencia para tres o más antimicrobianos antipseudomónicos²⁸⁻³⁰.
- ◆ Enterobacterias, dentro de este grupo se encuentra principalmente la *Klebsiella spp.* y *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) responsables de infecciones graves asociadas a un incremento de la mortalidad, duración de la hospitalización y costes²⁸.
- ◆ Los carbapenémicos han sido los antibióticos de elección en infecciones graves cuando se presenta resistencia a otros antibióticos, sin embargo se ha reportado una creciente resistencia a los mismos, tal es el caso de especies de acinetobacter y enterobacteriaceae resistentes a carbapenem, representando esto una emergencia en muchas partes del mundo, limitando las opciones terapéuticas cuando están implicados estos organismos^{29, 30-32}.
- ◆ Se han agrupado patógenos responsables de la mayoría de las infecciones asociadas a los cuidados de salud, ellos incluyen *Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* y *Enterobacter spp.*, el conjunto ha sido llamado ESKAPE³³.

La fundamentación teórica antes reseñada se analizó en el contexto del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), del reporte anual de la

INTRODUCCIÓN

comisión de infecciones intrahospitalarias se muestra a los microorganismos responsables de este tipo de infecciones, destacando por frecuencia la *P. aeruginosa* (17,76%), la *K. pneumoniae* (17,35%), la *E. coli* (16,31%) y el *A. baumannii* (9,41%) (Tabla 1).

| Tabla 1. Informe de Infecciones Hospitalarias según germen aislado. Año 2009 | |
|---|----------|
| Germen aislado | % |
| Bacterias Gram-negativas | |
| Bacilos no fermentadores | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 16,46 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa CBP</i> | 1,30 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 9,41 |
| Enterobacterias | |
| <i>Escherichia coli</i> | 14,44 |
| <i>Escherichia coli BLEE</i> | 1,87 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 12,73 |
| <i>Klebsiella pneumoniae BLEE</i> | 4,62 |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | 3,08 |
| <i>Enterobacter aerogenes BLEE</i> | 0,16 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 2,68 |
| <i>Proteus mirabilis BLEE</i> | 0,08 |
| <i>Serratia marcescens BLEE</i> | 0,08 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 0,65 |
| <i>Morganella morganii</i> | 0,24 |
| <i>Morganella morganii BLEE</i> | 0,16 |
| Otros | |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 0,41 |
| Bacterias Gram-positivas | |
| <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> | 8,35 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 6,16 |
| <i>Enterococcus sp</i> | 3,41 |
| Otras bacterias | 2,19 |
| <i>Candida albicans</i> | 11,52 |
| Total | 100,00 |

Fuente: Informe anual de la Comisión de Infecciones Intrahospitalarias. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Año 2009. BLEE= Productora de betalactamasas de espectro extendido; CBP= Productora de carbapenemasas.

1.2.5 Estudios de utilización de medicamentos (EUM)

Según la OMS los Estudios de Utilización de Medicamentos tienen como objetivo analizar: “*la comercialización, distribución, prescripción y uso de los medicamentos en una sociedad, con acento especial sobre la consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes*”, con lo que se busca realizar una práctica terapéutica óptima que permita describir la situación relacionada con la prescripción, dispensación y uso efectivo de los medicamentos, en función de detectar posibles problemas que puedan ser solucionados con estrategias de intervención, preferiblemente de corte multidisciplinario³⁴.

También se definen a los EUM como aquellos estudios epidemiológicos de corte descriptivo para determinar cuáles son los patrones, perfiles y otras características de la oferta, la prescripción, la dispensación, el consumo, el cumplimiento terapéutico y cualquier otra faceta relacionada con los medicamentos en una población determinada, representando una forma de auditoría terapéutica, cuyo fin es identificar áreas de intervención informativa, educativa o de otro tipo, para mejorar la calidad de la terapéutica en la práctica clínica³⁵.

Se considera como trabajo pionero en los estudios de utilización de los medicamentos, el realizado por Engel y Siderius en seis países europeos durante el período 1966 y 1967. Este trabajo fue presentado en una reunión de expertos en Oslo, donde además se constituyó el Grupo de Investigación en Utilización de los Medicamentos (*Drug Utilization Research Group*, por su denominación en inglés)³⁶.

1.2.5.1 Sistema de clasificación

Para realizar los EUM, se consensuó un sistema de clasificación de medicamentos, conocido como Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (*Anatomical Therapeutic Chemical*; ATC, por sus siglas en inglés) que ha sido una modificación y extensión de la propuesta de la Asociación Europea de Investigación del Mercado Farmacéutico (*European Pharmaceutical Market Research*

Association; AphMRA, por sus siglas en inglés). En este sistema, los medicamentos son divididos en 14 grupos anatómicos principales (primer nivel de clasificación) distinguidos con letras, cada grupo tiene 5 niveles de clasificación: 1er nivel corresponde con el grupo anatómico. El segundo y tercer nivel con los grupos terapéuticos y farmacológicos. El cuarto nivel corresponde con el grupo químico-terapéutico y el quinto nivel que se corresponde con la denominación de la sustancia química tipo principio activo del agente^{34, 36}. El sistema ATC se ilustra en la Tabla 2:

| Tabla 2. Clasificación ATC de la ampicilina | |
|--|--|
| J | Antiinfecciosos de uso sistémico |
| J01 | Antibacteriales de uso sistémico |
| J01C | Antibacteriales Beta-lactámicos, penicilinas |
| J01CA | Penicilina con espectro extendido |
| J01CA01 | Ampicilina |

Fuente: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology³⁷ (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01CG&showdescription=n). Traducción oficial para España en el BOE³⁸ (<http://www.boe.es/boe/dias/2003/11/04/pdfs/A38970-39019.pdf>)

La unidad de medida adoptada por la OMS, es la Dosis Diaria Definida (DDD), la cual constituye la dosis de mantenimiento promedio supuesta por día para un medicamento utilizada en su indicación principal en adultos, este sistema de medida permite realizar comparaciones entre los grupos de poblaciones^{34, 35, 37}.

En 1982, el Centro de Colaboración de la OMS sobre Metodologías Estadísticas de los Medicamentos (conocido en inglés como: *WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology*), con sede en Oslo, se encarga de coordinar la revisión y actualización de la clasificación ATC y también de las DDD^{35, 37}.

Los datos de consumo de medicamentos deberían presentarse preferiblemente como número de DDD por 1.000 habitantes-día, o cuando se trata del consumo hospitalario, como número de DDD por cada 100 estancias (DDDs). Para los

medicamentos antiinfecciosos y otros fármacos usados normalmente durante cortos periodos de tiempo, se considera más apropiado presentar los datos como número de DDDs por habitante-año, lo que proporciona una estimación del número de días durante los cuales cada habitante, por término medio, es tratado anualmente³⁵.

De acuerdo a la adaptación de la clasificación ATC³⁸, el grupo J01 corresponde a los antiinfecciosos de uso sistémico, incluyendo los siguientes subgrupos:

J01 Antiinfecciosos para uso sistémico según la clasificación ATC³⁸

| | |
|-------------|---|
| J01A | Tetraciclinas |
| J01B | Anfenicoles |
| J01C | Antibacterianos betalactámicos, penicilinas |
| J01D | Otros Antibacterianos betalactámicos |
| J01E | Sulfonamidas y trimetoprima |
| J01F | Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas |
| J01G | Aminoglucósidos antibacterianos |
| J01M | Quinolonas antibacterianas |
| J01X | Otros antibacterianos |

1.2.5.2 EUM publicados

Los EUM representan una herramienta indispensable tanto en el ámbito hospitalario como en la atención primaria de salud, debido a su potencial para la detección de problemas de utilización que conduzcan a estudios más específicos, uno de los grupos de medicamentos ampliamente estudiados son los antimicrobianos. En el hospital, y dentro de él, en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se concentra la mayor densidad de consumo de antimicrobianos, de microorganismos resistentes, de mecanismos de transmisión de éstos (las manos de los sanitarios) y de huéspedes vulnerables (los pacientes). Por esta razón, el uso inapropiado de los antimicrobianos en el hospital tiene el peor escenario posible³⁹.

INTRODUCCIÓN

Los EUM presentan diferentes enfoques, objetivos y metodología. Debe destacarse el trabajo llevado a cabo por Pastor et al⁴⁰ que compara la sensibilidad de dos indicadores usados ampliamente en los EUM, la dosis diaria definida (DDD) y las unidades de venta (envases). De acuerdo a los resultados de su estudio concluyen que el indicador por número de envases presenta menor sensibilidad que el llevado a cabo por las DDDs, debido a la diversidad en el mercado de las presentaciones de los medicamentos.

En el estudio de Berrington⁴¹ sobre la prescripción de agentes antimicrobianos en hospitales se plantea la utilización de unidades de medida para los medicamentos, diferentes a las DDD, entre ellos los días y los períodos de tratamiento, con dos tipos de mediciones de la actividad, tanto por días de estancia, como por episodios finalizados del consultante. En las conclusiones del estudio, el autor expone que la DDD como indicador único puede ser insuficiente para valorar la medición de las prescripciones de medicamentos en los hospitales. En este sentido, los índices antes mencionados aportan información complementaria y diferente⁴¹.

Un estudio publicado sobre el análisis sistemático del uso de los medicamentos como estrategia para mejorar la prescripción, plantean dentro de sus hallazgos que para conseguir resultados de larga duración en la práctica, se necesitan múltiples acciones que predispongan, posibiliten y refuercen los cambios deseados en el comportamiento del prescriptor, para lo cual proponen una combinación de diferentes estrategias. Se basa por un lado, en el estudio sistemático de la utilización de antibióticos, unido a una buena coordinación entre los miembros de la comisión de infecciones y a una difusión eficaz de los resultados a todos los implicados⁴².

Se pueden citar^{43, 44} planteamientos donde la atención se centra en un grupo de antimicrobianos o más específicamente uno de ellos, para detectar desviaciones en su uso. En estos casos se establecen parámetros bien definidos en base a guías terapéuticas validadas que permitan realizar dicha evaluación.

INTRODUCCIÓN

En otros estudios se valora la efectividad de la puesta en marcha de una estrategia para la mejora del uso, como por ejemplo, un programa de educación, una política de restricción de uso o un protocolo de actuación, bien sea, con o sin estudios antes y post-intervención. Los estudios post-intervención revelan las dificultades para la implantación o el cumplimiento de un programa instaurado^{45, 46}, para conseguir establecer los correctivos requeridos y pertinentes.

Con el fin de analizar cambios en el consumo y comparaciones entre diferentes hospitales, que permitan establecer políticas regionales de impacto, se observan algunos estudios multicéntricos. El realizado por Grau et al⁴⁷ se revisó el consumo de antimicrobianos en hospitales estratificados según el número de camas, en grandes, medianos y pequeños, encontrando un incremento global en las DDDs, de 4,49%, durante el período del 2007 al 2009, siendo mayormente atribuido a la utilización de carbapenems, cefalosporinas, monobactámicos y otro grupo de antimicrobianos.

En la investigación realizada por de With⁴⁸ donde estudiaron dos cohortes de unidad de cuidados intensivos de hospitales de Alemania, aportan datos útiles sobre las patrones y tendencias del consumo de estos medicamentos, además consideran importante que al realizar comparaciones entre hospitales se deben realizar ajustes de acuerdo al tamaño y la afiliación del centro hospitalario.

Los estudios de utilización, como la determinación de puntos de prevalencia es un método sencillo que permite precisar el cumplimiento y la eficacia de las políticas de antimicrobianos en las instituciones de salud⁴⁹.

Para establecimiento de programas de mejora de los antimicrobianos, los estudios de utilización, constituyen una herramienta para la orientación de las acciones pertinentes según las necesidades de cada institución, lo cual permite conseguir resultados concretos.

1.2.6 Políticas para el uso adecuado de los antimicrobianos

1.2.6.1 Organizaciones y Campañas

La resistencia antimicrobiana es un problema importante de salud pública y de alcance mundial, diversas organizaciones han generado acciones y asociaciones que abordan este problema, de la búsqueda realizada se mencionan, entre otros, los de mayor relevancia.

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos⁵⁰ (CDC por sus siglas en inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) llevó a cabo una Campaña de Prevención de la Resistencia a los Antimicrobianos en adultos hospitalizados, fundamentada en cuatro estrategias básicas:

- ◆ Prevención de la infección.
- ◆ Diagnóstico y tratamientos eficaces.
- ◆ Uso acertado de los antimicrobianos.
- ◆ Prevención de la transmisión.

La OMS desarrolló el programa informático WHONET⁵¹, para llevar a cabo la monitorización de la resistencia bacteriana, siendo el principal objetivo del mismo, el facilitar los estudios de prevalencia de la resistencia en cada unidad hospitalaria.

El Centro Europeo para la Vigilancia y el Control de las Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés; *European Center for Disease Prevention and Control*), con sede en Estocolmo, Suecia, desde su creación en 2005, tiene dentro de sus actuaciones prioritarias la supervisión de la resistencia a los antimicrobianos, es el ente promotor para la celebración del Día Europeo para el Uso Prudente de los Antibióticos, conmemoración que se realiza el 18 de noviembre de cada año^{52, 53}.

El ECDC lleva adelante y financia el Proyecto Vigilancia Europea del Consumo de Antimicrobianos⁵⁴ (ESAC, por sus siglas en inglés; *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*), proyecto que se desarrolla en treinta y cuatro (34) países, donde cada uno tiene su propia red nacional de expertos, quienes recopilan información sobre el uso de los medicamentos para tratar infecciones causadas por bacterias (antibióticos), virus (antivirales) y hongos (antimicóticos), remitiendo la misma a la Universidad de Amberes.

La Alianza para el Uso Prudente de los Antibióticos (APUA, por sus siglas en inglés; *Alliance for the Prudent Use of Antibiotics*) es una organización líder en la promoción del uso racional de antimicrobianos y en la reducción de la resistencia bacteriana, para lo cual desarrolla actividades y proyectos en colaboración con organizaciones como la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el CDC, así como también con diferentes departamentos y organismos públicos de salud⁵⁵.

Los mensajes de esta agrupación llegan a miles de consumidores y a los responsables de las políticas públicas de salud en todo el mundo, mediante el desarrollo de programas educativos, talleres y conferencias acerca del uso racional de antimicrobianos para preservar su eficacia en beneficio de las futuras generaciones.

El proyecto Resistencia a los Antibióticos: Control y Prevención (ARPAC, por sus siglas en inglés; *Antibiotic Resistance: Prevention And Control*)^{56, 57} es una acción concertada de proyectos, financiado y realizado por la Comisión Europea en cuatro grupos de estudio de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID, por sus siglas en inglés; *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*).

1.2.6.2 Programas de control de antimicrobianos pacientes hospitalizados

Los términos utilizados para referirse a estos programas pueden ser más o menos intercambiables entre políticas de restricción de los antibióticos, programas de gestión

de antibióticos, programas de control de antibióticos y otras denominaciones compatibles con un programa global para la mejora del uso de los antimicrobianos en una institución de salud, que en inglés son comúnmente llamados *antimicrobial stewardship*. En general se apoyan en dos líneas estratégicas: una restrictiva, donde se limita el empleo de los antimicrobianos y otra no impositiva, siendo importante resaltar que los mismos deben ser establecidos de forma combinada y continua, entre ellos, se tienen los siguientes^{6, 58}:

- ◆ Restricción por formulario: de las estrategias empleadas para establecer limitaciones en la prescripción de los antimicrobianos, se encuentran los formularios, donde sólo algunos antimicrobianos son de libre dispensación, otros se pueden usar cumpliendo unos determinados criterios o con la aprobación por un especialista en enfermedades infecciosas^{6, 58, 59}.
- ◆ Revisión y realimentación: son especialmente útiles para optimizar el uso de antimicrobianos no restringidos o de antimicrobianos de especial cuidado, en las instituciones donde las estrategias de restricción no han sido implantadas. Un ejemplo de esta estrategia es la revisión día a día de las órdenes de los antimicrobianos y en caso que una orden se crea inadecuada, un miembro del grupo de gestión del programa contacta al prescriptor buscando optimizar el tratamiento^{6, 60}.
- ◆ Pautas educativas: se realizan con el objetivo de limitar los conflictos generados por la variabilidad en los conocimientos y la toma de decisiones en la práctica clínica por parte de los profesionales de la atención de salud. Los enfoques en la aplicación de esta estrategia pueden variar desde publicar copias de directrices nacionales hasta la formulación de consensos de directrices locales con realimentación al prescriptor^{6, 61}.
- ◆ Programas asistidos por computadoras: la creciente informatización del entorno hospitalario ofrece nuevas oportunidades para los programas que buscan optimizar el uso de los antimicrobianos, asociadas básicamente con la informatización de la prescripción médica a nivel hospitalario. Pueden ser

procesos tan simples, desde un enlace a las directrices de la institución, hasta algunos más sofisticados, donde se puede obtener un régimen terapéutico para un paciente de acuerdo a su condición, una lista alternativa del formulario, o una autorización para el uso de un antimicrobiano restringido^{6, 62}.

- ◆ Rotación cíclica de los antimicrobianos: consiste en la sustitución prevista de una clase de antibióticos con diferentes clases que exhiben un espectro de actividad similar. En teoría, durante los periodos en que un agente antimicrobiano está fuera de la rotación, su resistencia disminuirá. Se persigue reducir la presión selectiva a cualquiera de las clases de antimicrobianos, sin embargo los resultados de la aplicación de esta estrategia han sido variados y poco alentadores, favoreciendo el empleo de otras medidas de control, descritas anteriormente^{6, 58, 63}.

Igualmente, estos programas, sobre el control de antimicrobianos se han implementado en forma de *care bundles*^{64, 65} o paquetes de medidas, concepto desarrollado para brindar el mayor cuidado posible a los pacientes sometidos a un tratamiento en particular. Este concepto permite trasladar a la práctica clínica la mejor evidencia científica, con un paquete de medidas sencillas, que aplicadas en forma conjunta producen mayor impacto en la evolución del paciente, que cuando son empleadas individualmente^{65, 66}.

1.2.7 Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria (PAP)

La Infección del Sitio Operatorio (ISO), es una de las infecciones nosocomiales más frecuentes, incrementando la estancia postoperatoria y proporcionalmente los costes en los sistemas de salud^{67, 68, 69, 70}. Su aparición depende de factores inherentes al estado del paciente y las características de la intervención quirúrgica, según Mangram et al⁷¹, tres categorías de variables pueden ser predictivos del riesgo de una ISO: aquellas que evalúan el grado intrínseco de contaminación microbiana del sitio operatorio, las que miden la duración de la cirugía y otros elementos del procedimiento, y las que

miden la susceptibilidad del huésped. En este sentido, el índice NNIS (*National Nosocomial Infections Surveillance*)⁷² determina tres niveles de riesgo, el cual se construye con la sumatoria de puntos que aportan tres factores: clasificación ASA, duración y clasificación del grado de contaminación de la cirugía, donde cada uno de ellos agrega un punto cuando, el ASA es mayor a 2, la duración de la cirugía es mayor al percentil 75 y para las cirugías contaminadas y sucias.

Se ha documentado que la administración de la profilaxis antimicrobiana perioperatoria (PAP) ha contribuido a disminuir esta complicación⁷³⁻⁷⁶, por tanto, es una práctica ampliamente utilizada por los cirujanos. Existen publicaciones de recomendaciones consensuadas por distintas sociedades científicas sobre la correcta administración de la PAP^{73, 75, 77-80}, dentro de las principales pautas destacan:

1.2.7.1 Elección del antimicrobiano:

El antibiótico utilizado como profiláctico debe ser bactericida, no tóxico, y con actividad frente a los posibles microorganismos capaces de colonizar el lugar del procedimiento quirúrgico, además de otras consideraciones como coste, vida media, así como evitar la emergencia de la resistencia antimicrobiana, en este sentido, se recomiendan los antimicrobianos de espectro reducido y aquéllos no utilizados en tratamientos habituales^{75, 78-80}.

1.2.7.2 Inicio de la profilaxis:

El principal objetivo de la PAP es conseguir altos niveles del antimicrobiano en sangre y tejido durante el tiempo que dure la intervención, alcanzando las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI), periodo en que las mallas de fibrina en desarrollo pueden atrapar bacterias que posteriormente logran reproducirse y ser responsables de la ISO^{75, 78}. Se ha establecido dentro de las recomendaciones que la administración del antimicrobiano tiene que ser antes de la incisión, dentro de los 30 a 60 minutos previos a la misma^{77, 78}, coincidiendo en general que el mejor momento es en la inducción anestésica para la mayoría de los agentes^{73,75,77,78}, sin embargo, cuando se indica la vancomicina, la infusión debe iniciarse dentro de los 120 minutos antes de

la incisión para prevenir reacciones asociadas a los antibióticos^{78, 79}. Para las cesáreas el momento de la administración del antibiótico es al pinzar el cordón umbilical^{73, 75, 77}.

1.2.7.3 Duración

Cuando un antimicrobiano es usado en la profilaxis quirúrgica, es claro que una vez que se cierra la herida su mantenimiento es inapropiado, con mayor probabilidad de efectos secundarios, inducción de la resistencia bacteriana y un aumento de los costes. La mayoría de los consensos recomiendan no extenderla más de 24 horas^{75, 77, 78}. Para los procedimientos quirúrgicos prolongados o cuando existan pérdidas de sangre mayores a 1 litro se debe considerar una segunda dosis⁷⁵.

1.2.7.4 Administración del antimicrobiano

La vía intravenosa es la preferida, ya que permite predecir las concentraciones en sangre^{73, 80} también se utiliza la vía oral para la descontaminación de las operaciones programadas colorectales⁷³. Deben ser administrados en infusión, para todas las cefalosporinas durante 5 minutos, los aminoglucósidos y la clindamicina, en 30 minutos y la vancomicina y metronidazol deben ser perfundidos más lentamente, en un periodo de 60 minutos⁷⁵.

Debido a la importancia de la correcta administración de la profilaxis antimicrobiana, se ha estudiado el cumplimiento de la misma, publicándose que el aspecto con menor cumplimiento es la duración de la profilaxis^{74, 81, 82, 83}, y no se ha presentado ningún beneficio al prolongar la misma incluso se ha descrito la ventaja de la administración de dosis única vs dosis múltiples^{84, 85, 86}. Ozgun et al⁸⁷ realizaron una intervención educativa, concluyendo que logran mejoras en la indicación y elección del antimicrobiano, pero no en la tasa de cumplimiento total y en especial en la profilaxis prolongada, concluyeron que medidas obligatorias pueden dar mejores resultados.

1.2.8 Papel de la Farmacia e intervención del Farmacéutico en los Programas de control de antimicrobianos

Un aspecto importante que debe ser valorado, es el papel que puede y debe jugar el profesional farmacéutico dentro del equipo de salud, como promotor natural del uso racional de los medicamentos. En este caso particular, sobre el control de los antimicrobianos, se han publicado diversas acciones llevadas a cabo por los farmacéuticos y el servicio de farmacia.

Numerosas publicaciones han descrito el importante papel desempeñado y el futuro del farmacéutico en el uso racional de los antibióticos⁸⁸. Existe una tradición histórica de colaboración entre el microbiólogo clínico y el farmacéutico, asumiendo este último, diversas responsabilidades, tales como: asesoramiento, educación y formación al personal del hospital para el uso prudente de los antimicrobianos, es el profesional de enlace para el establecimiento de las políticas, realiza la vigilancia del cumplimiento del formulario, es el promotor de la elaboración y aplicación de pautas de antimicrobianos.

Goff⁸⁹ en su revisión sobre programas de control de antimicrobiano destaca la importancia de los equipos multidisciplinarios y dentro de ellos la participación del farmacéutico junto con un médico especialista en enfermedades infecciosas, un microbiólogo clínico, un especialista en sistemas de información, un especialista en control de infecciones y el epidemiólogo del hospital, donde los resultados obtenidos dependerán de un buen diseño del plan y la comunicación efectiva y oportuna de los integrantes del equipo.

Los resultados de un estudio, sobre la implantación de una estrategia interdisciplinaria en el uso de los antibióticos sugieren que la elaboración y aplicación de normas locales tienen un impacto positivo, particularmente cuando están reforzadas por un farmacéutico clínico⁹⁰.

INTRODUCCIÓN

Otro estudio similar, muestra los beneficios de un programa de control de antimicrobianos automatizado, como una estrategia sostenible para un hospital con 3500 camas. El programa fue desarrollado por el comité de infecciones del hospital con la participación activa del farmacéutico⁹¹.

Bond y Raehl⁹² tienen como propósito en su investigación evaluar las ventajas de un programa de profilaxis antimicrobiana perioperatoria manejado por farmacéuticos. Usaron indicadores clínicos y económicos como: tasa de mortalidad, estancia hospitalaria, complicaciones, consumo de antibióticos, gastos por exámenes de laboratorio o compra de medicamentos. Para ello, los autores evaluaron hospitales con y sin servicio o programa de profilaxis antimicrobiana guiada por farmacéuticos, encontraron que los hospitales donde intervenía el farmacéutico, todos los indicadores clínicos presentaron resultados positivos en comparación con los hospitales donde no se tenía ni servicio ni programa de PAP.

Elligsen et al⁹³, en su estudio evalúan el impacto de una auditoría rigurosa con retroalimentación e intervención del farmacéutico dentro del equipo del programa de antimicrobianos del hospital, para el control del uso de los antimicrobianos de amplio espectro en los pacientes de las Unidades de Cuidados Intensivos. Ellos sugieren que la formalización de estos programas pueden resultar seguros para mejorar el uso de los antimicrobianos.

**JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y
OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

2.1 JUSTIFICACIÓN

Los antimicrobianos representan un grupo de medicamentos de especial interés para todos los profesionales de la salud, en principio por su importante papel en la terapéutica, llegando a reconocérsele como un hito no solo de la medicina sino incluso de la humanidad, debido a su contribución en la reducción de la mortalidad tras su introducción en la clínica⁹. Sin embargo, la pérdida de esta eficacia es actualmente motivo de preocupación, manifiesta en la creciente resistencia de los microorganismos a estas moléculas. Este hecho se ha relacionado con el uso intensivo de los antimicrobianos, siendo los hospitales ambientes propicios a la exposición a este grupo de medicamentos, generándose la temida resistencia de los microorganismos, y en el peor de los casos a la multirresistencia. En este sentido los estudios de utilización de medicamentos representan una metodología sencilla y útil para detectar desviaciones en el uso de los mismos, indican la existencia de problemas potenciales que requieren estudios e intervenciones específicas⁵⁸. Como unidad de medida, estos estudios utilizan la dosis diaria definida (DDD), la cual es reconocida internacionalmente y recomendada por la OMS^{94, 95}, otra unidad de referencia es los días de terapia (DOT)⁹⁴, de esta forma es posible realizar comparaciones entre diferentes instituciones o periodos, en el ámbito hospitalario las DDD se han expresado en DDD por 100 estancias por día²⁷. En los pacientes hospitalizados se ha descrito una alta exposición a este grupo de medicamentos, donde más del 50% de los pacientes se le ha prescrito un antimicrobiano, con la consecuente inducción a la resistencia, así como una exposición innecesaria de la población a sus efectos adversos^{39,96,97,98}. También se ha señalado que la hospitalización en un servicio quirúrgico es un factor determinante para el uso de los antibacterianos^{47, 96}, siendo una causa común del uso injustificado de los mismos, la aplicación errada de la pauta para la profilaxis quirúrgica³⁹. Por ello, se hace indispensable el mantenimiento de protocolos que normen esta práctica, así como la vigilancia de su cumplimiento.

Con el fin de orientar el uso adecuado de los antimicrobianos en los hospitales, se han desarrollado diferentes programas de control, describiéndose que se obtienen mejores resultados cuando los esfuerzos se realizan a través de consensos por grupos multidisciplinarios, incluyendo dentro de los mismos al farmacéutico con una participación activa.

La planificación de las estrategias del presente estudio tiene sus bases en los protocolos de trabajo de dos hospitales de la red pública del estado Mérida, Venezuela, con el apoyo de la metodología de los estudios de utilización de medicamentos, describiendo en forma general y muy particularmente el uso de los antibacterianos en los pacientes quirúrgicos, y de allí se establecen las propuestas pertinentes para estas instituciones, teniendo como fin el uso racional de este grupo de medicamentos.

2.2 HIPÓTESIS

Para la orientación del trabajo de investigación se formuló la siguiente hipótesis:

- ◆ La alta exposición a los antimicrobianos de los pacientes hospitalizados y con profilaxis perioperatoria puede generar un uso inadecuado de los mismos, constituyendo los grupos multidisciplinarios con intervención farmacéutica una estrategia de optimización en la terapia antimicrobiana.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo Principal:

Planificar estrategias con criterio multidisciplinario e intervención farmacéutica en la utilización de los antimicrobianos en instituciones hospitalarias de salud.

2.3.2 Objetivos Secundarios:

2.3.2.1 Estudiar el uso de los antimicrobianos del grupo J01 de la clasificación ATC de mayor consumo en los pacientes adultos internados en un hospital universitario del sector público venezolano.

2.3.2.2 Describir el uso de los antimicrobianos en la profilaxis antimicrobiana perioperatoria en un Servicio de Cirugía General de un hospital del Sistema de Seguridad Social de Venezuela.

2.3.2.3 Diseñar un protocolo de profilaxis antimicrobiana perioperatoria con la participación del equipo multidisciplinario en el contexto de un Servicio de Cirugía General.

2.3.2.4 Planificar estrategias que contribuyan al uso racional de este grupo de medicamentos.

MÉTODOS

3 MÉTODOS

3.1 Objetivo 2.3.2.1

Estudiar el uso de los antimicrobianos del grupo J01 de la clasificación ATC de mayor consumo en los pacientes adultos internados en un hospital universitario del sector público venezolano

3.1.1 Diseño del estudio:

Estudio observacional con componente analítico.

3.1.2 Ámbito del estudio:

El estudio se realizó en pacientes adultos de las áreas de medicina y cirugía del Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Este hospital se fundó en el año 1972, es un hospital tipo IV, el cual cuenta con atención de tercer nivel y es referencia regional y nacional con un área de influencia aproximada de 907.938 habitantes, brinda atención especializada a través de cinco departamentos: cirugía, medicina, gineco-obstetricia, pediatría y un quinto departamento (conformado por emergencia, medicina crítica y la unidad de cuidados intensivos). De acuerdo a los datos del Departamento de Registro y Estadísticas de Salud de la institución, para el año 2009 contaba con una capacidad arquitectónica de 599 camas para la unidad de agudos (excluyendo el área de larga estancia). Para este año ingresaron 20.754 pacientes a las áreas de hospitalización generando 168.483 días de hospitalización.

3.1.3 Criterios de inclusión:

Pacientes adultos dados de alta de las áreas de medicina y cirugía de hospitalización y urgencias, durante cuatro meses del año 2009.

MÉTODOS

3.1.4. Criterios de exclusión:

Pacientes dados de alta por las áreas de neonatología, pediatría, ginecología y obstetricia.

3.1.5. Tamaño de la muestra

Con la finalidad de realizar un muestreo representativo de un año, se conformaron 4 estratos (trimestres), realizándose un muestreo aleatorio simple en cada estrato o trimestre. El tamaño de la muestra se calculó fijando un nivel de precisión del 3,0% y un nivel de confianza del 95%, para una población de 2357 pacientes que egresaron durante cuatro meses, obteniendo una muestra mínima de 753 pacientes para mostrar validez estadística. Dicho tamaño de muestra fue distribuido para un mes por cada estrato (marzo, junio, septiembre y noviembre). La fórmula utilizada para el cálculo del tamaño de muestra se describe a continuación:

$$n = \frac{N \cdot Z_{\alpha/2}^2 \cdot p \cdot (1 - p)}{e^2 \cdot (N - 1) + Z_{\alpha/2}^2 \cdot p \cdot (1 - p)}$$

Donde:

- ◆ N: Tamaño de la Población.
- ◆ $Z_{\alpha/2}$: Punto de la distribución Z por encima del cual se encuentra el 95 % (nivel de confianza) de la distribución.
- ◆ e: Precisión
- ◆ p: Proporción esperada o probabilidad de ocurrencia de la variable en estudio, la cual se asumió de 0,5.

3.1.6. Tipos de Variables:

3.1.6.1 Variables demográficas:

- ◆ Edad: años de vida del paciente. Tipo: cuantitativa de razón continua.

MÉTODOS

- ◆ Sexo: género del paciente. Tipo: cualitativa nominal dicotómica; categorías: hombre/mujer.

3.1.6.2 Variables clínicas:

- ◆ Paciente (quirúrgico-no quirúrgico). Tipo: cualitativa nominal dicotómica; categorías: quirúrgico/no quirúrgico.
- ◆ Intervención quirúrgica: tipo de intervención quirúrgica según la clasificación de procedimientos de la OMS, descrita en la CIE-10⁹⁹. Tipo: cualitativa nominal policotómica; se tomaron 14 categorías, de acuerdo con la presentación de procedimientos quirúrgicos clasificables en las mismas, presentándose en la Tabla 3.

| Tabla 3. Categorías de las Intervenciones Quirúrgicas⁹⁹ | |
|---|--|
| 1. | Procedimientos sobre el Sistema Nervioso |
| 2. | Procedimientos sobre el Sistema Endocrino |
| 3. | Procedimientos sobre el Ojo y sus Anexos |
| 4. | Procedimientos sobre Nariz, Boca y Faringe |
| 5. | Procedimientos sobre el Sistema Respiratorio |
| 6. | Procedimientos sobre el Sistema Cardiovascular |
| 7. | Procedimientos sobre la Sangre y Órganos Hematopoyéticos |
| 8. | Procedimientos sobre el Aparato Digestivo |
| 9. | Procedimientos sobre el Sistema Urinario |
| 10. | Procedimientos sobre Órganos Genitales Masculinos |
| 11. | Procedimientos Ginecológicos |
| 12. | Procedimientos sobre el Sistema Osteomuscular |
| 13. | Procedimientos Dermatológicos y Plásticos |
| 14. | Procedimientos sobre la Mama |

MÉTODOS

3.1.6.3 Variables relacionadas con el ingreso hospitalario:

- ◆ Estancia hospitalaria: tiempo de permanencia medido en días de un paciente hospitalizado que está ocupando una cama y se obtiene restando a la fecha de alta la fecha de ingreso. Tipo: cuantitativa de razón discreta.

3.1.6.4 Variables relacionadas con los antimicrobianos prescritos:

Antimicrobianos pertenecientes a la clasificación J01 de la clasificación ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*, por sus siglas en inglés), publicada por la OMS. Las variables estudiadas para cada antimicrobiano se describen a continuación:

- ◆ Dosis diaria: dosis media en gramos del antimicrobiano prescrito. Tipo: cuantitativa de razón continua.
- ◆ Exposición a los antimicrobianos: inclusión de antimicrobianos en la prescripción farmacológica realizada a cada paciente durante su estancia hospitalaria. Tipo: cualitativa nominal dicotómica; categorías: SÍ/NO.
- ◆ Días de tratamiento: total de días que el paciente recibió el tratamiento antibiótico desde el día de inicio de la prescripción hasta que este fue suspendido. Tipo: cuantitativa de razón discreta.
- ◆ Número de antimicrobianos: total de antimicrobianos prescritos al paciente durante su estancia en el hospital. Tipo: cualitativa ordinal policotómica; categorías: un antimicrobiano, dos antimicrobianos, tres antimicrobianos y cuatro ó más antimicrobianos.
- ◆ Cantidad de antimicrobianos en las combinaciones: número de antimicrobianos que se administraron en forma conjunta para cada paciente durante su estancia hospitalaria. Tipo: cuantitativa de razón discreta.

MÉTODOS

- ◆ Combinación de antimicrobianos empleada: tipo de combinaciones de los antimicrobianos prescritos en forma conjunta, para ello se consideraron los niveles tres ó cuatro de la clasificación ATC³⁷ de acuerdo a la traducción oficial para España publicada en el Boletín Oficial del Estado (BOE)³⁸. Tipo: cualitativa nominal policotómica; se registraron las primeras 22 combinaciones y la última como otras combinaciones. En la Tabla 4 se muestran las categorías.

| Tabla 4. Categorías de las combinaciones de antimicrobianos | |
|--|---|
| 1 | Penicilina + derivado imidazólico |
| 2 | Cefalosporina + aminoglucósido |
| 3 | Penicilina +Aminoglucósido |
| 4 | Cefalosporina + quinolona |
| 5 | Penicilina + aminoglucósido + derivado imidazólico |
| 6 | Cefalosporina + lincosamida |
| 7 | Quinolona + lincosamida |
| 8 | Cefalosporina + derivado imidazólico |
| 9 | Quinolona + derivado imidazólico |
| 10 | Cefalosporina + derivado imidazólico + aminoglucósido |
| 11 | Penicilina + quinolona |
| 12 | Cefalosporina + penicilina |
| 13 | Penicilina + lincosamidas |
| 14 | Carbapenem + quinolona |
| 15 | Quinolona + aminoglucósido |
| 16 | Penicilina + quinolona + derivado imidazólico |
| 17 | Cefalosporina + quinolona + TMP-SMX |
| 18 | Cefalosporina + quinolona + aminoglucósido |
| 19 | Cefalosporina + penicilina + derivado imidazólico |
| 20 | Cefalosporina + aminoglucósido + lincosamida |
| 21 | Carbapenem + aminoglucósido + quinolona |
| 22 | Carbapenem + aminoglucósido + derivado imidazólico |
| 23 | Otras combinaciones |
| TMP-SMX: combinación trimetoprima sulfametoxazol | |

MÉTODOS

- ◆ DDDs por 100 estancias por día: corresponde al número de dosis diarias definidas (DDD) que se consumen por 100 estancias por día²⁷. Los valores de las DDDs se tomaron de la guía de la ATC/WHO. Tipo: cuantitativa de razón discreta.

3.1.7 Recogida de datos:

Una vez aprobado el protocolo por el Comité de Ética del IAHULA y obtenido el permiso administrativo para el acceso a los registros médicos de interés y pertinentes para la presente investigación se procedió a la recogida de datos utilizando como fuente las historias clínicas archivadas en el Departamento de registro y estadística del hospital, para el total de la muestra determinada teniendo como referencia los egresos de los pacientes de cuatro meses (marzo, junio, septiembre y noviembre) del año 2009, elaborándose una base de datos con las variables estudiadas (Anexo 1).

3.1.8 Análisis estadísticos de los resultados

Se ha realizado un análisis descriptivo de las principales variables recogidas. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas (media, desviación típica, mediana y cuartiles), y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se ha calculado el test de Shapiro-Wilks para comprobar la normalidad de las variables, con el fin de utilizar test paramétricos o no paramétricos.

Para contrastar la hipótesis de igualdad de medias en cuanto a las variables cuantitativas, se ha empleado t de student (test paramétrico) o Mann-Whitney (test no paramétrico), según corresponda. En el caso de comparación de las variables cualitativas, se ha empleado test de la chi-cuadrado de Pearson o Fisher, en el caso de no cumplir con la aplicabilidad (20% de celdas con frecuencias absolutas menores a 5).

Para todos los contrastes se ha considerado un nivel de significación menor de 0,05. El análisis se ha realizado con el software IBM SPSS Statistics 19.

MÉTODOS

3.2 Objetivo 2.3.2.2

Describir el uso de los antimicrobianos en la profilaxis antimicrobiana perioperatoria en un Servicio de Cirugía General de un hospital del Sistema de Seguridad Social de Venezuela.

3.2.1 Diseño del estudio

Observacional descriptivo con componente analítico.

3.2.2 Ámbito del estudio

La población de referencia son los pacientes de cirugía general sometidos a una intervención quirúrgica durante el año 2010 en el Hospital Tipo II “Dr. Tulio Carnevali Salvatierra” del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), Mérida, Venezuela.

Este centro inició sus actividades como un ambulatorio del IVSS inaugurado en febrero de 1992, con consultas de diferentes especialidades, rayos X, laboratorio de emergencia y el Servicio de Farmacia. Sin embargo es el 04 de julio de 2007, cuando pasó a ser Hospital tipo II al abrirse el área de hospitalización.

Según los archivos del Departamento de Registro y Estadística de Salud de la institución para el año 2010 este hospital contaba con sesenta y seis (66) camas presupuestadas, las cuales se encuentran distribuidas en los servicios de medicina interna, cirugía, pediatría, gineco-obstetricia y la unidad de cuidados intensivos, cuenta con un área de urgencias. Para ese mismo año se atendieron un total de 88.241 pacientes por emergencia, se hospitalizaron a 4048 pacientes y se realizaron 485 cirugías programadas y 1.164 cirugías de emergencia. En la especialidad de cirugía general se practicaron 179 cirugías programadas y 484 cirugías de emergencia, destacándose para las cirugías de urgencia que un 69% de las mismas correspondieron a las apendicectomías y las operaciones del tracto biliar.

MÉTODOS

3.2.3 Criterios de inclusión

La población de estudio estuvo constituida por los pacientes adultos del servicio de cirugía general sometidos alguna de estas intervenciones quirúrgicas: apendicectomía o colecistectomía programada o de urgencia durante el año 2010.

3.2.4 Criterios de exclusión

Pacientes menores ≤ 18 años o sometidos a otro tipo de intervenciones.

3.2.5 Tamaño de la muestra

Como muestra se tomaron los pacientes sometidos a intervenciones programadas o de emergencia del área de cirugía general por apendicetomía o colecistectomía durante el año 2010. Abordándose estas dos intervenciones por su alta frecuencia, lo cual permite observar la conducta de la profilaxis para los objetivos de la investigación. Posteriormente se realizó un seguimiento durante un mes del postoperatorio de estos pacientes en las historias de consulta con la finalidad de conocer la frecuencia de la ISO.

3.2.6 Tipos de Variables:

3.2.6.1 Variables Demográficas:

- ◆ Edad: años de vida del paciente. Tipo: cuantitativa de razón continua.

- ◆ Sexo: género del paciente. Tipo: cualitativa nominal dicotómica; categorías: hombre/mujer.

MÉTODOS

3.2.6.2 Variables relacionadas con el ingreso hospitalario:

- ◆ Estancia hospitalaria: tiempo de permanencia medido en días de un paciente hospitalizado que está ocupando una cama y se obtiene restando la fecha de ingreso a la fecha de egreso. Tipo: cuantitativa de razón discreta.
- ◆ Estancia preoperatoria: tiempo en horas que el paciente permanece hospitalizado antes de la intervención quirúrgica. Se obtiene restando a la fecha del procedimiento la fecha de ingreso. Tipo: cualitativa policotómica; categorías: < 24 horas, 24 horas y ≥ 48 horas.
- ◆ Estancia postoperatoria: tiempo en horas que el paciente se mantiene hospitalizado después de la intervención quirúrgica. Se obtiene restando a la fecha de alta la fecha del procedimiento. Tipo: cualitativa policotómica; categorías: 24 horas, 48 horas y ≥ 72 horas.

3.2.6.3 Variables relacionadas con la intervención quirúrgica:

- ◆ Clasificación de la cirugía: representa el motivo de la intervención según su planificación de inmediatez. Tipo: cualitativa nominal dicotómica; categorías: programada/urgencia.
- ◆ Clasificación específica de la cirugía: representa el órgano, aparato o sistema objeto de la intervención. Tipo: cualitativa nominal dicotómica; categorías: colecistectomía/apendicectomía.
- ◆ Evolución natural de la apendicitis aguda: etapas sucesivas por las que atraviesa el apéndice vermiforme (vermiforme o cecal) durante su proceso inflamatorio. Tipo: cualitativa nominal policotómica; categorías: catarral, flegmonosa, supurativa y gangrenosa.

MÉTODOS

3.2.6.4 Variables relacionadas con la Infección en el Sitio Operatorio (ISO):

- ◆ Presencia de ISO: aparición de la complicación infecciosa de la herida quirúrgica. Tipo: cualitativa nominal dicotómica; categorías: SÍ/NO.
- ◆ Tipo de ISO^{71, 100}: Tipo: cualitativa nominal policotómica; categorías: ISO Incisional superficial; ISO Incisional profunda; ISO de órgano o espacio.

3.2.6.5 Variables relacionadas con el riesgo de ISO:

- ◆ Clasificación ASA: valoración del estado físico del paciente según la Sociedad Americana de Anestesia (ASA, por sus siglas en inglés *American Society of Anesthesiologists*), realizada por el anestesiólogo y descrita en la hoja de anestesia del paciente¹⁰¹.
Tipo: cualitativa ordinal policotómica; categorías (Anexo 2): ASA 1, ASA 2 y ASA 3.
- ◆ Duración de la intervención: tiempo expresado en minutos desde la inducción anestésica hasta el final del acto quirúrgico, registrado en la hoja de anestesia. Se categorizó en forma cualitativa de acuerdo a lo establecido por los hospitales del sistema NNIS¹⁰². Para las colecistectomía el punto de corte para la duración de la cirugía se consideró 2 horas y para las apendicectomías 1 hora¹⁰². Tipo cualitativa nominal dicotómica; categorías: \leq percentil 75 y $>$ percentil 75.
- ◆ Grado de contaminación de la cirugía: clasificación de la probable contaminación microbiológica de la operación según el sitio a intervenir y la posible infección existente en cuatro categorías. Tipo: cualitativa nominal policotómica; categorías: limpia, limpia-contaminada, contaminada y sucia.

MÉTODOS

- ◆ Índice NNIS⁷²: valora niveles de riesgo para la ISO, sumando un punto para ASA >2, duración de la cirugía >percentil 75 y para cirugías contaminadas o sucias. Tipo: cualitativa ordinal policotómica; categorías: riesgo 0, 1, 2, 3.

3.2.6.6 Variables relacionadas con la profilaxis antimicrobiana perioperatoria (PAP):

- ◆ Antimicrobianos indicados en las guías: se estableció como antimicrobiano indicado en las guías, aquellos recomendados en las publicaciones consultadas^{73, 75, 77, 79, 103, 104} para apendicectomía o colecistectomía. Tipo: cualitativa nominal dicotómica; categorías: indicado y no indicado en la guía.
- ◆ Antimicrobiano(s) para la PAP: nombre(s) del(os) antimicrobiano(s) administrado(s) en el preoperatorio. Tipo: cualitativa nominal policotómica; categorías: nombre del antimicrobiano solo o en combinación.
- ◆ Momento de administración del antimicrobiano (primera dosis) previo a la cirugía: período expresado en horas que transcurren desde que se administra el antimicrobiano hasta el inicio de la intervención quirúrgica. Tipo: cualitativa nominal policotómica; categorías: menos de una hora previa a la cirugía, entre 1 a 2 horas antes de la cirugía, más de 2 horas previas a la cirugía.
- ◆ Duración de la profilaxis (última dosis): período que transcurre entre la culminación de la cirugía y la administración de la última dosis del antimicrobiano indicado como PAP. Tipo: cualitativa nominal dicotómica; categorías: antes de las 24 horas posteriores a la cirugía y después de las 24 horas posteriores a la cirugía.
- ◆ Antimicrobiano(s) administrado(s) en el postoperatorio (POP): nombre(s) del(os) antimicrobiano(s) administrado(s) después de la intervención. Tipo:

MÉTODOS

cualitativa nominal policotómica; categorías: nombre del antimicrobiano solo o en combinación.

3.2.7 Recogida de datos:

Una vez aprobado el protocolo por el Comité de Ética del hospital y cumpliendo los requisitos para el acceso a la historia clínica, se procedió con la recogida de datos en un formato de registro de acuerdo al sistema de variables de la investigación (Anexo 3). Además, se registró la incidencia de ISO, producto del seguimiento durante un mes de las historias de las consultas postoperatorias de estos pacientes.

3.2.8 Análisis estadísticos de los resultados

Se ha realizado un análisis descriptivo de las principales variables recogidas. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas (media, desviación típica, mediana y cuartiles), y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Para contrastar la hipótesis en el caso de comparación de las variables cualitativas, se ha empleado test de la chi-cuadrado de Pearson o Fisher, en el caso de no cumplir con la aplicabilidad (20% de celdas con frecuencias absolutas menores a 5). Para todos los contrastes se ha considerado un nivel de significación menor de 0,05. El análisis se ha realizado con el software IBM SPSS Statistics 19.

Por último se ha realizado un estudio multivariante utilizando el análisis de correspondencia múltiple con el apoyo del programa SPAD versión 5.6, es un método cuyo objetivo consiste fundamentalmente en explicar la asociación existente entre variables cualitativas a través de dispositivos gráficos constituidos a manera de diagrama de dispersión, denominados planos factoriales. Sobre estos gráficos se representan simultáneamente los perfiles de las modalidades de las filas y de las columnas de una tabla.

3.3 Objetivo 2.3.2.3

Diseñar un protocolo de profilaxis antimicrobiana perioperatoria con la participación del equipo multidisciplinario en el contexto de un Servicio de Cirugía General.

3.3.1 Justificación del Protocolo:

Se define como problema de salud “El diseño de un protocolo para la PAP en pacientes adultos del Servicio de Cirugía General para intervenciones de apendicectomía y colecistectomía programada y de emergencia”, con el fin de aplicar los principios establecidos en su correcta administración de forma tal que incida en la disminución de la aparición de ISO en estas cirugías, además del impacto positivo sobre el control del consumo de antimicrobianos en este servicio por la alta frecuencia de dichas intervenciones. Es un hospital relativamente nuevo que se encuentra en la fase de desarrollo de políticas y procedimientos, con personal altamente cualificado y motivado en prestar un servicio de calidad a sus pacientes, razones que facilitaron la elaboración del presente protocolo.

3.3.2 Sustento bibliográfico:

El contenido del protocolo se apoya en dos búsquedas:

3.3.2.1 Base de datos

Se utilizó la base de datos MEDLINE, con la siguiente estrategia de búsqueda:
Search: (("Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) AND ("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) AND ("Appendectomy"[Mesh])) OR (("Antibiotic Prophylaxis"[Mesh]) AND ("Surgical Procedures, Operative"[Mesh]) AND ("Cholecystectomy"[Mesh])) Limits: Meta-Analysis OR Randomized Controlled Trial OR Review OR Systematic AND English, Spanish, published in the last 10 years.

MÉTODOS

Debido a que en el hospital estudiado se sigue la técnica de colecistectomía convencional o abierta, se revisaron artículos relacionados con esta práctica utilizando las siguientes palabras ((open cholecystectomy AND antibiotic AND antimicrobials AND prophylaxis)) Limits: Meta-Analysis OR Randomized Controlled Trial OR Review OR Systematic AND English, Spanish, published in the last 10 years.

3.3.2.2 Recopilación manual de Guías

Dirigida hacia las pautas de la profilaxis antimicrobiana perioperatoria de organizaciones internacionales que han publicado al respecto:

- Organización Panamericana de la Salud¹⁰³
- Sociedad de Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica⁷⁵
- Sociedad Americana de farmacéuticos del Sistema de Salud (*American Society of Health-System Pharmacists*)⁷³
- International Society of Chemotherapy (ISC)⁷⁷
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network⁸⁰
- Division of Infectious Diseases, Mayo clinic⁷⁹
- The Medical Letter¹⁰⁴
- Sociedad de enfermedades infecciosas de América (*Infectious Diseases Society of America*)^{78, 105}
- The Sanford guide to antimicrobial therapy¹⁰⁶

3.3.3 Conformación del panel de expertos:

La revisión y selección de la evidencia científica, así como la adaptación al contexto del país y a la institución, estuvo a cargo de un equipo multidisciplinario. La dinámica de trabajo consistió en sesiones individuales y grupales a través de un cuestionario de preguntas clínicas (tabla 5).

Tabla 5. Preguntas clínicas panel de expertos. Protocolo de la PAP para colecistectomía y apendicectomía

1. ¿En qué casos de apendicectomía y colecistectomía está indicada la PAP?
2. ¿Cuáles son las recomendaciones para la elección del antimicrobiano en los casos de apendicectomía y colecistectomía?
3. ¿Qué antimicrobiano es seguro y coste efectivo como profiláctico en estas intervenciones?
4. ¿Cuál es la dosis recomendada?
5. ¿Cuál es el mejor momento para la administración del antimicrobiano previo a la cirugía?
6. ¿Cuántas dosis se deben administrar del antimicrobiano?

Para la selección de los artículos se realizó en un primer momento el cribado de los títulos y propósito, si estos respondían a las preguntas clínicas, además se descartaron aquellos dirigidos a la población pediátrica excepto un meta-análisis que incluían pacientes pediátricos y adultos. Se analizaron los estudios con resultados de la aplicación de la PAP en pacientes adultos sometidos a colecistectomía y apendicectomía, y un artículo que incluía a pacientes con colecistectomía abierta, bajo los siguientes criterios (tabla 6).

Tabla 6. Criterios para la inclusión de los artículos. Protocolo de la PAP para colecistectomía y apendicectomía

1. Tener un grupo control
2. La asignación de los grupos debería ser aleatoria
3. Revisiones de estudios controlados
4. Incluir dentro de los indicadores de los resultados la Infección del Sitio Operatorio.

MÉTODOS

La información obtenida se organizó y clasificó posteriormente se presentó a los miembros del equipo del servicio de cirugía para su discusión y aprobación.

3.3.4 Diseño

El protocolo se conformó con los siguientes apartados:

- ◆ Objetivo del protocolo.
- ◆ Responsabilidades y alcance.
- ◆ Definiciones.
- ◆ Principio de la profilaxis.
- ◆ Pauta de la PAP específica por cirugía.

El formato para el diseño del protocolo se planteó en forma de tríptico para hacer más fácil su reproducción y consulta por parte de los usuarios del mismo.

3.4 Objetivo 2.3.2.4

Planificar estrategias que contribuyan al uso racional de este grupo de medicamentos.

La planificación de los programas de control de antimicrobianos en el hospital objeto de estudio, se logró siguiendo el mapeo del Gráfico 1: búsqueda extensa de la bibliografía disponible, aportes del estudio de utilización, consumo y microbiología de la institución y consenso a través de un grupo focal.

MÉTODOS

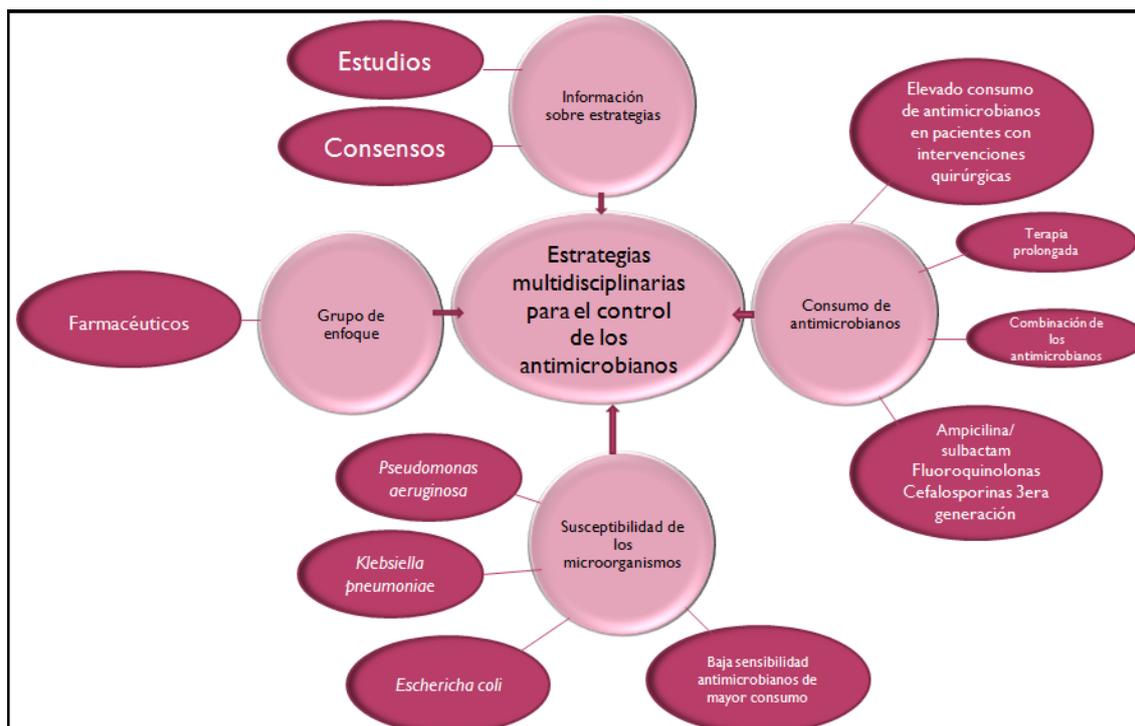


Gráfico 1. Metodología para la planificación de estrategias multidisciplinarias en el control de antimicrobianos.

3.4.1 Búsqueda bibliográfica:

Se consideraron documentos que son referencia en el tema y las experiencias publicadas sobre la aplicación de estas políticas en entornos similares sin representar una búsqueda sistemática de la evidencia científica, porque, como ha sido reseñado son escasos los estudios aleatorizados y controlados disponibles⁵⁸. De la revisión manual de la literatura disponible se presentan tres artículos que son documentos de consensos que muestran los lineamientos generales constituyendo el punto de apoyo en la discusión de los planteamientos (tabla 7).

MÉTODOS

| Tabla 7. Estrategias de programas de control de antimicrobianos en instituciones de salud. | | | | | |
|---|--|--|--|---|--|
| Referencia | Organización de los programas de control de antimicrobianos | Estrategias educacionales | Estrategias Restrictivas | Estrategias no impositivas | Otras estrategias |
| GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH ⁵⁸ | Equipo dependiente de la comisión de infecciones y política de antibióticos, integrado por un médico en enfermedades infecciosas, un farmacéutico y un microbiólogo. | Programa educativo continuo con evaluación, al menos para prescriptores más relevantes. Dirigido a la resolución de casos y toma de decisiones | Guía farmacoterapéutica bajo un procedimiento normalizado. No deberán establecerse como únicas, ni priorizarlas sobre las medidas de ayuda al prescriptor. | Elaboración de guías locales de profilaxis, tratamiento empírico y dirigido, mediante consensos con los servicios implicados y aprobados por la comisión de infecciones. | Establecen otras recomendaciones para un nivel avanzado y excelente |
| Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines ¹⁰⁷ | Incluye médico y farmacéutico clínico especialistas en enfermedades infecciosas. También el microbiólogo, especialista en información y el epidemiólogo. | Puede aumentar la aceptación de los programas. Acompañar de una intervención activa. Desarrollo multidisciplinario de guías prácticas basadas en la evidencia y en datos locales de resistencia antimicrobiana | Restricción por formulario y preautorización efecto inmediato y significativo. Requiere control de la resistencia antimicrobiana. | Auditoría prospectiva con intervención y retroalimentación por un médico infectólogo o un farmacéutico clínico especialista en enfermedades infecciosas puede reducir el uso inapropiado. | Plan de conversión del antimicrobiano parenteral a oral. Optimización de las dosis de acuerdo a las características del paciente. Terapia combinada pacientes críticos o con multirresistencia |
| MacDougall C and Polk RE, Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. Clin. ⁶ | Médico infectólogo Farmacéutico clínico y hospitalario, microbiólogo clínico, administradores | Son fáciles de aplicar pero a menudo ineficaces | Son efectivas en reducir el uso, pero se plantea el problema de la autonomía del prescriptor. | Revisión y retroalimentación son prometedoras, sin embargo necesitan de personal capacitado. | Rotación cíclica de los antimicrobianos resulta especialmente atractiva para las Unidades Intensivas, pero no ha sido aprobada |

MÉTODOS

Así mismo se realizó una búsqueda en MEDLINE utilizando como palabras claves “antibiotic” and “stewardship” and “hospital” and “pharmacy” or “pharmacists” or “control program”, en los idiomas español o inglés. En la tabla 8 se reseñan aquellos estudios con intervención del farmacéutico integrante de los equipos multidisciplinarios, mostrándose el tipo de intervenciones y los comentarios sobre los resultados relevantes.

| Tabla 8. Búsqueda bibliográfica grupos multidisciplinarios con participación del farmacéutico en el control de antimicrobianos | | | |
|---|--|---|---|
| Programas de restricción | | | |
| Referencia | Descripción | Intervención | Comentarios |
| Chan et al ⁹¹ | Centro médico de 3500 camas evaluación del impacto de la aplicación de un sistema automatizado para la aprobación de los antimicrobianos | El comité de infecciones clasificó los antimicrobianos en no restringidos y restringidos; estos últimos deberían ser autorizados a través de un sistema automatizado | Impacto positivo por reducir el consumo y el gasto sin comprometer la calidad. Disminuyó el consumo de cefalosporinas de 3era y 4ta generación, fluoroquinolonas y glicopéptidos pero la de los carbapenems aumentó. Disminuyó la tasa de SARM. Pero aumento el aislamiento de <i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> productoras de betalactamasas de espectro extendido. La tasa de infección por <i>Clostridium</i> no varió. |
| Pakyz et al ¹⁰⁸ | Encuesta enviada vía e-mail, sobre los programas de control de antimicrobianos a 22 hospitales | Se evaluó la relación entre la restricción de carbapenémicos, cantidad del uso de los antimicrobianos y la incidencia de <i>P. aeruginosa</i> resistente a los carbapenems. | Hospitales con restricción de los carbapenems tenían menor uso y menos tasas de incidencia de <i>P. aeruginosa</i> resistente a carbapenems |
| Programas educacionales | | | |
| Referencia | Descripción | Intervención | Comentarios |
| Avdic et al ¹⁰⁹ | Estudio prospectivo pre y post intervención en un hospital | Educación e información sobre la elección y terapia de corta duración en la neumonía adquirida en la comunidad con retroalimentación oral sugiriendo cambios. | Se redujo la media de la duración del tratamiento de 10 días a 7 días con la intervención. Se deben realizar estudios con muestras mayores, además se deben realizar guías que consideren terapias cortas |

MÉTODOS

| <i>Continuación Tabla 8</i> | | | |
|-------------------------------------|--|---|---|
| Revisión y retroalimentación | | | |
| Referencia | Descripción | Intervención | Comentarios |
| Talpaert et al ¹¹⁰ | Estudio retrospectivo cuasi-experimental de tiempo interrumpido pre y post intervención para evaluar el impacto de una intervención en un hospital | Reducir el uso de antimicrobianos de amplio espectro como las fluoroquinolonas, cefalosporinas, amoxicilina-clavulánico, clindamicina (consideradas de alto riesgo para la infección de <i>C. difficile</i>) cambiando para penicilinas, claritromicina, doxiciclina, gentamicina, vancomicina, trimetoprima y nitrofurantoína | Disminuyó el uso de fluoroquinolonas y cefalosporinas, no hubo disminución en el consumo total de antimicrobianos con una disminución significativa de la infección por <i>C. difficile</i> . |
| del Arco et al ¹¹¹ | Descripción de 276 intervenciones, un programa transversal multidisciplinar En un hospital | Circuito diario para la identificación de pacientes con antimicrobianos de uso restringido, después de los resultados microbiológicos y el perfil de sensibilidad se brinda asesoramiento al prescriptor y se emitió un informe de consejo terapéutico. | Se valoró el tratamiento empírico, posibilidades de desescalada, dosis empleada y duración. El perfil de sensibilidad del Imipenem y Meropenem mejoró discretamente. |
| Miyawaki et al ¹¹² | Estudiar el efecto del trabajo del equipo de control de infecciones en un hospital | Promoción del uso adecuado de los antimicrobianos con consultas, educación y vigilancia semanal de antimicrobianos específicos (carbapenems, cefalosporinas de cuarta generación, agentes anti SARM). | Disminución del uso de los antimicrobianos, reducción del gasto total de antimicrobianos y de la incidencia de SARM |
| Bauer et al ¹¹³ | Estudio pre y post intervención para evaluar los resultados clínicos y económicos con la intervención del farmacéutico integrante del equipo. | Obtención rápida de una prueba de PCR para SARM, para la recomendación de los antibióticos eficaces. Para la bacteriemia con SARM la terapia más eficaz es la infusión intermitente con cefazolina o infusión continua nafcilina y para la bacteriemia por SARM es la vancomicina. | La obtención de una PCR permite la diferenciación rápida, aplicándose una terapia oportuna y eficaz lo cual se asocia a una reducción de la estancia y gastos en salud. |
| Toth et al ¹¹⁴ | Estudio cuasi-experimental dos fases pre y post intervención. Un hospital terciario de 903 camas | Pacientes que estaban recibiendo betalactámicos antipseudomonas, vancomicina, fluoroquinolonas, linezolid, aminoglucósidos o cualquier combinación entre ellos. Aplicación de un paquete de indicadores de calidad del cuidado del paciente. | La implementación de un paquete de cuidado en el programa de control de antimicrobianos se asoció con mejoras en el cumplimiento de los indicadores de calidad. |

MÉTODOS

| Continuación tabla 8 | | |
|---------------------------------|--|---|
| Estudios descriptivos | | |
| Referencia | Descripción | Comentarios |
| Dumartin et al ¹¹⁵ | Estudio longitudinal a través de una encuesta para la recopilación de información sobre la política de antimicrobianos en 74 hospitales. | Los hospitales con mayor cumplimiento de las medidas, el uso general de los antimicrobianos y de las fluoroquinolonas permaneció estable. Se demuestra que es el recurso humano y las medidas persuasivas de control en el contexto de un enfoque multidisciplinario son útiles en el control de los antibióticos. |
| Paño-Pardo et al ¹¹⁶ | Encuesta para describir las actividades hospitalarias de mejora del uso de los antimicrobianos | Los principios sobre los que se intervenían principalmente son: desescalamiento, terapia secuencial, monitorización de antibióticos estratégicos. Y las actividades frecuentemente desarrolladas son restricción de antimicrobianos, seminarios y consejo antibiótico no solicitado. Las Actividades hospitalarias de mejora del uso de antibióticos (AMA) suelen organizarse en equipos multidisciplinarios cuyos profesionales habitualmente son infectólogos y farmacéuticos que se dedican a tiempo parcial. Los carbapenems se priorizaron como los antimicrobianos a monitorizar. |

3.4.2 Datos de consumo de antimicrobianos y resistencia microbiológica

Para la discusión en el grupo focal se consideraron los resultados del estudio de utilización de antimicrobianos en los pacientes adultos que forma parte del presente trabajo y el informe de infectología sobre los reportes microbiológicos para el año 2011 de la Institución, ejemplo de las tendencias de sensibilidad para las bacterias Gram-negativas de mayor frecuencia se observó para *P. aeruginosa* una baja sensibilidad para los carbapenémicos y quinolonas con una sensibilidad ligeramente mayor alrededor del 50% para las cefalosporinas de tercera generación antipseudomonas. La *E. coli* presentó un bajo porcentaje de sensibilidad para ampicilina-sulbactam y quinolonas, con una mayor sensibilidad para la cefalosporina de tercera generación ceftriaxona y ceftazidima alrededor del 50% y una alta sensibilidad para el Imipenem. Para la *K. pneumoniae* baja sensibilidad para la ampicilina-sulbactam y las cefalosporinas de

MÉTODOS

tercera generación, con una sensibilidad ligeramente mayor para las quinolonas (alrededor del 50%) y un alto porcentaje de sensibilidad para el Imipenem.

3.4.3 Grupo focal:

Se estableció un grupo de trabajo para el estudio y discusión de las propuestas pertinentes a las características y necesidades del hospital. Dicho grupo estuvo compuesto por tres farmacéuticos del servicio de la institución, con la finalidad de llegar a un consenso sobre las propuestas factibles para la institución, para ello se realizaron tres sesiones guiadas por las siguientes preguntas (tabla 9):

| Tabla 9. Guía para las sesiones del grupo focal |
|---|
| 1. ¿Cuáles son los principales problemas que trae el uso irracional de los antimicrobianos? |
| 2. ¿Cuál es la importancia de establecer programas de control de los antimicrobianos en los hospitales? |
| 3. ¿Cuáles son los antimicrobianos que ameritan mayor atención al establecer un programa? |
| 4. ¿Cuáles son los principales problemas de la institución en el uso de los antimicrobianos? |
| 5. ¿Qué tipo de programas existen para el control de los antimicrobianos? |
| 6. ¿Cuáles propuestas son pertinentes para el control de los antimicrobianos para la institución? |
| 7. ¿Cuál es el papel del farmacéutico en los programas de control de antimicrobianos? |

MÉTODOS

Las sesiones de trabajo se realizaron bajo una agenda de trabajo (tabla 10) incorporándose como guía de discusión las preguntas clínicas antes señaladas. En la segunda sesión se discutieron y generaron los planteamientos sobre programas de mejora de los antimicrobianos en la institución.

| Tabla 10. Agendas de las reuniones del grupo focal |
|---|
| Primera sesión |
| ◆ Bienvenida |
| ◆ Exposición de los objetivos de la reunión |
| ◆ Presentación de: |
| a. Problemas mundiales asociados al uso de los antimicrobianos |
| b. Programas de mejora en el control de los antimicrobianos |
| c. Estudio de utilización de antimicrobianos IAHULA |
| d. Consumo de antimicrobianos y epidemiología microbiológica de la institución (Comisión de infecciones intrahospitalarias del IAHULA). |
| Segunda sesión: |
| ◆ Bienvenida |
| ◆ Exposición de los objetivos de la reunión |
| ◆ Nombramiento del director de debate |
| ◆ Presentación y discusión de los planteamientos |
| ◆ Construcción del listado de propuestas |

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Objetivo 2.3.2.1

Estudiar el uso de los antimicrobianos del grupo J01 de la clasificación ATC de mayor consumo en los pacientes adultos ingresados en un hospital universitario del sector público venezolano

Se estudiaron un total de ochocientas historias clínicas de pacientes adultos que cumplían los criterios de inclusión, la media de edad se situó en $45,8 \pm 20,0$ (rango 15 - 100) de ellos el 60% eran hombres, y aproximadamente la mitad de los mismos se sometieron a una intervención quirúrgica tal como se muestra en la Tabla 11.

| Tabla 11. Características de los pacientes. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009 | | |
|---|-------------------|-------------------|
| Género | Frecuencia | Porcentaje |
| Hombre | 480 | 60,0 |
| Mujer | 320 | 40,0 |
| Total | 800 | 100,0 |
| Pacientes (quirúrgico-no quirúrgico) | | |
| No quirúrgico | 393 | 49,1 |
| Quirúrgico | 407 | 50,9 |
| Total | 800 | 100 |
| Fuente: base de datos. | | |

En cuanto a la cantidad de pacientes que recibieron antimicrobianos como terapia durante su hospitalización, se observó un porcentaje de exposición de 74,4% (n= 595) del grupo de medicamentos analizados. La cantidad promedio de antibióticos que recibió cada paciente durante el ingreso hospitalario osciló en $2,1 \pm 1,5$ (Tabla 12).

RESULTADOS

Tabla 12. Exposición y cantidad de antimicrobianos. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009

| Cantidad de antimicrobianos Durante la estancia | Frecuencia | Porcentaje |
|---|-----------------------------|------------|
| Uno | 293 | 49,2 |
| Dos | 157 | 26,4 |
| Tres | 75 | 12,6 |
| Cuatro y más | 70 | 11,8 |
| Total | 595 | 100,0 |
| Cantidad de antimicrobianos por paciente | \bar{X} | DE |
| | 2,1 | 1,5 |
| | (n= 800; rango: 1,0-9,0) | |

Fuente: base de datos; \bar{X} = Media aritmética; DE= Desviación estándar

El grupo de antibióticos empleado con mayor frecuencia correspondió con los betalactámicos y dentro de ellos las penicilinas asociadas a un inhibidor de betalactamasas y cefalosporinas, como puede observarse en la tabla 13, donde se resume los antibióticos empleados por DDD/100 estancias por día.

RESULTADOS

| Tabla 13. Grupos de antimicrobianos - DDDs/100 estancias. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009 | |
|---|---------------------------|
| | DDD/100 estancias por día |
| Antibacterianos Betalactámicos | 48,52 |
| Penicilinas sensibles betalactamasas | 2,81 |
| Penicilinas resistentes betalactamasas | 8,85 |
| Penicilinas mas inhibidores betalactamasas | 26,88 |
| Cefalosporinas 1era generación | 4,25 |
| Cefalosporinas 3era generación | 19,93 |
| Cefalosporinas 4ta generación | 0,51 |
| Monobactámicos | 0,58 |
| Derivados del Carbapenem | 4,64 |
| Combinación Sulfonamidas y trimetoprima | 2,08 |
| Lincosamidas | 7,08 |
| Aminoglucósidos bacterianos | 10,8 |
| Fluoroquinolonas | 16,47 |
| Glicopéptidos antibacterianos | 0,74 |
| Derivados imidazólicos | 11,77 |
| Varios* | 1,51 |
| Total | 98,97 |
| Fuente: base de datos; * varios: incluye los grupos Tetraciclinas, Anfencicoles, Macrólidos y Derivados del Nitrofurano | |

La cefalosporinas de tercera generación representó en general el grupo con mayor duración en el tratamiento, y la ampicilina sulbactam tuvo una media de la dosis diaria de aproximada a 4g (con referencia a la dosis de la ampicilina) la cual difiere de la DDD establecida, esto se detalla la tabla 14.

RESULTADOS

| Tabla 14. Dosis diaria (media y desviación estándar) y días de tratamiento (máximo, mínimo, percentiles 25, 50 y 75) de los antimicrobianos de mayor consumo. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009 | | | | | | | |
|---|------------------------|--------------|--|-----|-------------|------|-------|
| | Dosis diaria(g) | DDD * | Duración del tratamiento (días) | | | | |
| | Media(DE) | g | mín | máx | Percentiles | | |
| | | | | | 25 | 50 | 75 |
| Penicilinas mas inhibidores betalactamasas | | | | | | | |
| Ampicilina-sulbactam (N=233) | 3,93±0,6 | 2 | 1 | 39 | 1 | 3 | 7 |
| Piperacilina-tazobactam(N=25) | 11,12±4,24 | 14 | 1 | 29 | 4 | 8 | 12,5 |
| Cefalosporinas 1era generación | | | | | | | |
| Cefalotina(N=71) | 3,60±1,05 | 4 | 1 | 12 | 1 | 3 | 4 |
| Cefazolina(N=45) | 2,62± 0,91 | 3 | 1 | 20 | 1 | 3 | 6 |
| Cefalosporinas 3era generación | | | | | | | |
| Ceftriaxona(N=130) | 2,45±0,99 | 2 | 1 | 32 | 3 | 5 | 9 |
| Ceftazidima(N=16) | 3,25±1,69 | 4 | 3 | 20 | 4,5 | 13,5 | 16,75 |
| Cefotaxima(N=32) | 3,50±1,64 | 4 | 1 | 30 | 2 | 4,5 | 9,5 |
| Cefoperazona-sulbactam(N=16) | 3,5±1,03 | 4 | 1 | 35 | 5 | 7 | 10 |
| Derivados del Carbapenem | | | | | | | |
| Imipenem (N= 39) | 1,69±0,66 | 2 | 1 | 25 | 5 | 9 | 14 |
| Fluoroquinolonas | | | | | | | |
| Ciprofloxacina (N=110) | 0,41±0,11 | 0,5 | 1 | 30 | 3 | 4 | 9 |
| Levofloxacina (N=24) | 0,71±0,10 | 0,25 | 1 | 24 | 4 | 7,5 | 14,25 |
| Aminoglucósidos | | | | | | | |
| Amikacina (N=115) | 1±0,32 | 1 | 1 | 21 | 2 | 5 | 9 |
| Derivados imidazólicos | | | | | | | |
| Metronidazol (N=130) | 1,48±0,16 | 1,5 | 1 | 26 | 2 | 3 | 7,25 |
| Lincosamidas | | | | | | | |
| Clindamicina (N=68) | 2,35±0,23 | 1,8 | 1 | 25 | 3 | 6 | 12 |

Fuente: base de datos;* http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01CG&showdescription=n. DE= Desviación estándar

RESULTADOS

Debe resaltarse que de los 595 pacientes con antimicrobianos, el 53,6 % recibieron monoterapia y el resto terapia combinada, la asociación utilizada con mayor frecuencia fue “un derivado imidazólico + penicilina” (Tabla 15).

| Tabla 15. Tipos de combinaciones de antimicrobianos empleados. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009 | | |
|--|-------------------|-------------------|
| Combinaciones de antimicrobianos empleados | Frecuencia | Porcentaje |
| Penicilina + derivado imidazólico | 58 | 9,7 |
| Cefalosporina + aminoglucósido | 31 | 5,2 |
| Penicilina +Aminoglucósido | 19 | 3,2 |
| Cefalosporina + fluoroquinolona | 14 | 2,4 |
| Penicilina + aminoglucósido + derivado imidazólico | 14 | 2,4 |
| Cefalosporina + lincosamidas | 12 | 2,0 |
| Fluoroquinolona + lincosamidas | 11 | 1,8 |
| Cefalosporina + derivado imidazólico | 11 | 1,8 |
| Fluoroquinolona + derivado imidazólico | 8 | 1,3 |
| Cefalosporina + derivado imidazólico + aminoglucósido | 7 | 1,2 |
| Penicilina + fluoroquinolona | 7 | 1,2 |
| Cefalosporina + penicilina | 7 | 1,2 |
| Penicilina + lincosamidas | 5 | 0,8 |
| Carbapenem + fluoroquinolona | 5 | 0,8 |
| Fluoroquinolona + aminoglucósido | 5 | 0,8 |
| Penicilina + fluoroquinolona + derivado imidazólico | 5 | 0,8 |
| Cefalosporina + fluoroquinolona + TMP-SMX | 5 | 0,8 |
| Cefalosporina + fluoroquinolona + aminoglucósido | 4 | 0,7 |
| Cefalosporina + penicilina + derivado imidazólico | 3 | 0,5 |
| Cefalosporina + aminoglucósido + lincosamidas | 3 | 0,5 |
| Carbapenem + aminoglucósidos + fluoroquinolona | 3 | 0,5 |
| Carbapenem + aminoglucósido + derivado imidazólico | 3 | 0,5 |
| Otras combinaciones | 36 | 6,1 |
| Ningún tipo de combinación | 319 | 53,6 |
| Total pacientes con antimicrobianos | 595 | 100,0 |
| Fuente: base de datos; TMP-SMX: combinación trimetoprima sulfametoxazol | | |

RESULTADOS

En el gráfico 2 se muestra la exposición a antimicrobianos de los pacientes que fueron sometidos a una intervención quirúrgica y en el gráfico 3 se describe para el grupo de los pacientes con antimicrobianos un promedio de estancia mayor en relación con aquellos que no recibieron antimicrobianos.

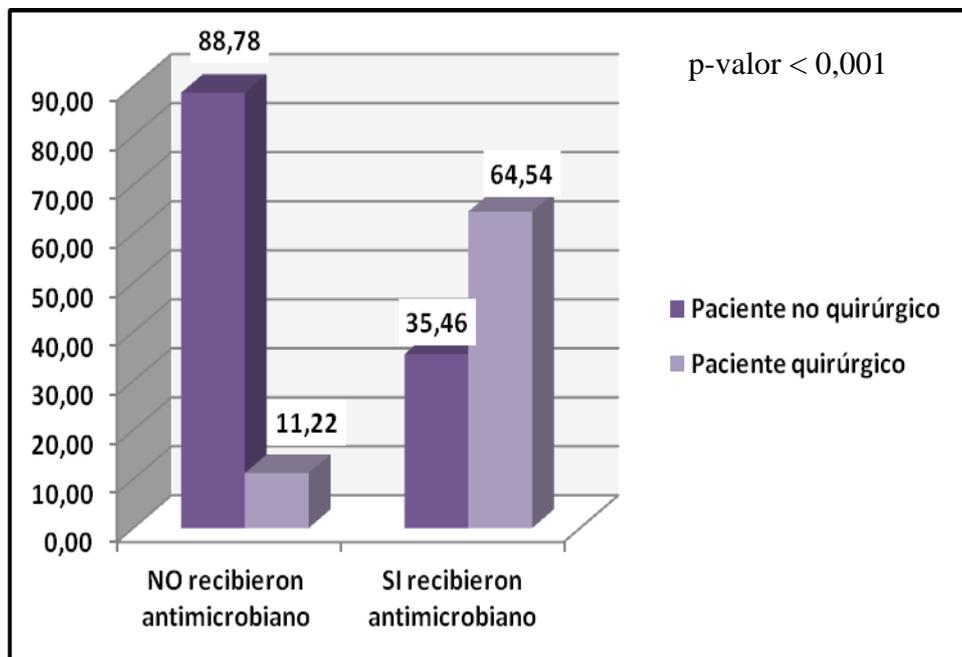
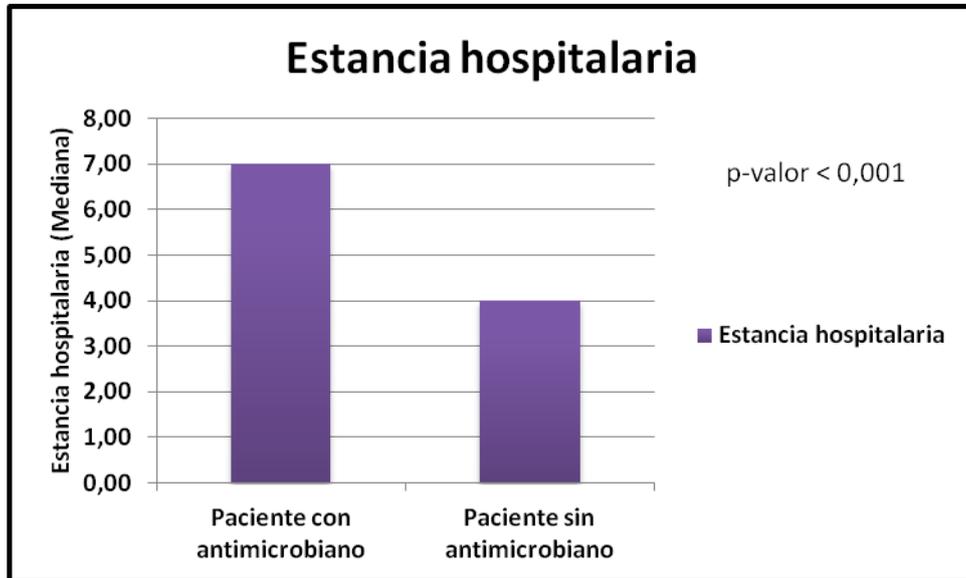


Gráfico 2. Paciente (quirúrgico-no quirúrgico) vs exposición al antimicrobiano.

Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009.

RESULTADOS



| | N | P ₂₅ | P ₅₀ (Me) | P ₇₅ |
|---------------------|-----|-----------------|----------------------|-----------------|
| Con antimicrobianos | 595 | 2 | 7 | 16 |
| Sin antimicrobianos | 205 | 1 | 4 | 8 |

Gráfico 3. Exposición al antimicrobiano vs estancia hospitalaria. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009.

Tal como se muestra en la tabla 16 y 17, los pacientes quirúrgicos presentaron mayores indicaciones de ampicilina-sulbactam, cefalosporinas de primera generación, metronidazol y amikacina, con diferencias significativas estadísticamente.

RESULTADOS

Tabla 16. Relación antimicrobianos betalactámicos de mayor consumo y el tipo de paciente (quirúrgico y no quirúrgico). Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009

| | Quirúrgico | No quirúrgico | p-valor |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|
| Ampicilina-sulbactam | | | |
| Sí (233) | 188 (46,2) | 45 (11,5) | < 0,001 |
| No | 219 (53,8) | 348 (88,5) | |
| Piperacilina-Tazobactam | | | |
| Sí (25) | 13 (3,2) | 12 (3,1) | NS |
| No | 394 (96,8) | 381 (96,9) | |
| Cefalotina | | | |
| Sí (71) | 58 (14,3) | 13 (3,3) | < 0,001 |
| No | 349 (85,7) | 380 (96,7) | |
| Cefazolina | | | |
| Sí (45) | 38 (9,3) | 7 (1,8) | < 0,001 |
| No | 369 (90,7) | 386 (98,2) | |
| Ceftriaxona | | | |
| Sí (130) | 68 (16,7) | 62 (15,8) | NS |
| No | 339 (83,3) | 331 (84,2) | |
| Ceftazidima | | | |
| Sí (16) | 7 (1,7) | 9 (2,3) | NS |
| No | 400 (98,3) | 384 (97,7) | |
| Cefotaxima | | | |
| Sí (32) | 16 (3,9) | 16 (4,1) | NS |
| No | 391 (96,1) | 377 (95,9) | |
| Cefoperazona-sulbactam | | | |
| Sí (16) | 12 (2,9) | 4 (1,0) | NS |
| No | 395 (97,1) | 389 (99) | |
| Imipenem | | | |
| Sí (39) | 22 (5,4) | 17 (4,3) | NS |
| No | 385 (94,6) | 376 (95,7) | |
| NS, no significativo estadísticamente | | | |

RESULTADOS

| Tabla 17. Relación de los antimicrobianos no betalactámicos de mayor consumo y el tipo de paciente (quirúrgico y no quirúrgico). Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009 | | | |
|--|-------------------|----------------------|----------------|
| | Quirúrgico | No quirúrgico | p-valor |
| Ciprofloxacina | | | |
| Sí (110) | 55 (13,5) | 55 (14) | NS |
| No | 352 (86,5) | 338 (86) | |
| Levofloxacina | | | |
| Sí (24) | 6 (1,5) | 18 (4,6) | 0,018 |
| No | 401 (98,5) | 375 (95,4) | |
| Metronidazol | | | |
| Sí (130) | 93 (22,9) | 37 (9,4) | < 0,001 |
| No | 314 (77,1) | 356 (90,6) | |
| Amikacina | | | |
| Sí (115) | 89 (21,9) | 26 (6,6) | < 0,001 |
| No | 318 (78,1) | 367 (93,4) | |
| Clindamicina | | | |
| Sí (68) | 34 (8,4) | 34 (8,7) | NS |
| No | 373 (91,6) | 359 (91,3) | |
| NS, no significativo estadísticamente | | | |

Las intervenciones realizadas con mayor frecuencia entre los pacientes incluidos en el estudio fueron las realizadas sobre el aparato digestivo, como puede observarse en la tabla 18. Igualmente se observa una mayor frecuencia de indicación de agentes antimicrobianos en los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas del tracto digestivo (tabla 19).

RESULTADOS

| Tabla 18. Variable sobre tipo de intervención quirúrgica principal. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009 | | |
|---|------------|------------|
| Tipo de Intervención Quirúrgica Principal | Frecuencia | Porcentaje |
| Ninguna | 393 | 49,1 |
| Procedimientos sobre el Sistema Nervioso | 37 | 4,6 |
| Procedimientos sobre el Sistema Endocrino | 7 | 0,9 |
| Procedimientos sobre el Ojo y sus Anexos | 6 | 0,8 |
| Procedimientos sobre Nariz, Boca y Faringe | 43 | 5,4 |
| Procedimientos sobre el Sistema Respiratorio | 7 | 0,9 |
| Procedimientos sobre el Sistema Cardiovascular | 9 | 1,0 |
| Procedimientos sobre la Sangre y Órganos hematopoyéticos | 10 | 1,3 |
| Procedimientos sobre el Aparato Digestivo | 132 | 16,7 |
| Procedimientos sobre el Sistema Urinario | 24 | 3,1 |
| Procedimientos sobre Órganos Genitales Masculinos | 5 | 0,5 |
| Procedimientos Ginecológicos | 4 | 0,5 |
| Procedimientos sobre el Sistema Osteomuscular | 100 | 12,4 |
| Procedimientos Dermatológicos y Plásticos | 20 | 2,5 |
| Procedimientos sobre la Mama | 3 | 0,3 |
| Total | 800 | 100 |
| Fuente: base de datos | | |

RESULTADOS

| Tabla 19. Indicación de antimicrobianos por Intervención Quirúrgica. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009 | | |
|--|------------|--------------|
| | Frecuencia | |
| Procedimientos sobre el aparato digestivo | 261 | 35,4 |
| Procedimientos sobre el sistema osteomuscular | 174 | 23,6 |
| Procedimientos sobre el sistema nervioso | 80 | 10,8 |
| Procedimientos sobre nariz, boca y faringe | 62 | 8,4 |
| Procedimientos dermatológicos y plásticos | 49 | 6,6 |
| Procedimientos sobre el aparato urinario | 32 | 4,3 |
| Procedimientos sobre Sangre y órganos hematopoyéticos | 15 | 2,0 |
| Procedimientos sobre el sistema cardiovascular | 14 | 1,9 |
| Procedimientos ginecológicos | 14 | 1,9 |
| Procedimientos sobre el sistema respiratorio | 10 | 1,4 |
| Procedimientos sobre sistema endocrino | 9 | 1,2 |
| Procedimientos sobre ojo y sus anexos | 8 | 1,1 |
| Procedimientos sobre genitales masculinos | 6 | 0,8 |
| Procedimientos sobre mamas | 4 | 0,5 |
| TOTAL | 738 | 100,0 |

Fuente: base de datos

RESULTADOS

Dentro de las intervenciones sobre el aparato digestivo, las realizadas con mayor frecuencia fueron apendicectomía y las intervenciones sobre el tracto biliar (tabla 20).

| Tabla 20. Procedimientos sobre el Aparato Digestivo. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009 | | |
|--|-------------------|-------------------|
| Intervención quirúrgica | Frecuencia | Porcentaje |
| Apendicectomía | 54 | 40,9 |
| Operaciones del tracto biliar | 23 | 17,4 |
| Incisión pared abdominal | 19 | 14,4 |
| Otras operaciones del intestino | 18 | 13,6 |
| Reparación de hernia | 8 | 6,1 |
| Operaciones del estómago y duodeno, esplenectomía | 10 | 7,6 |
| Total | 132 | 100,0 |
| Fuente: base de datos | | |

La ampicilina-sulbactam resultó el antibacteriano con mayor frecuencia de uso en los pacientes sometidos tanto a una apendicectomía, como a una intervención del tracto biliar. Los antimicrobianos se administraron por periodos mayores a los dos días (tablas 21 y 22).

RESULTADOS

| Tabla 21. Apendicectomía uso de los antimicrobianos. Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009 | | |
|--|-----------------------------|-------------------|
| Antibacterianos | Frecuencia | Porcentaje |
| Ampicilina-sulbactam | 46 | 50,5 |
| Ciprofloxacina | 6 | 6,6 |
| Ceftriaxona | 2 | 2,2 |
| Amikacina | 7 | 7,7 |
| Clindamicina | 1 | 1,1 |
| Cefoperazona-sulbactam | 1 | 1,1 |
| Metronidazol | 27 | 29,7 |
| Cefepima | 1 | 1,1 |
| Total | 91 | 100,0 |
| Terapia combinada | | |
| En combinación | 31 | 58,49 |
| Monoterapia | 22 | 41,50 |
| Total | 53 | 100 |
| | \bar{X} | DE |
| Días promedio antibacteriano | 2,24 | 2,2 |
| | (n= 91; rango: 1,0-11,0) | |
| Cantidad de antibacteriano | 1,7 | 0,7 |
| | (n= 53; rango: 1,0-4,0) | |
| Fuente: base de datos; \bar{X} , Media aritmética; DE, Desviación estándar | | |

RESULTADOS

**Tabla 22. Intervenciones del tracto biliar uso de los antimicrobianos.
Estudio de utilización de antimicrobianos. IAHULA-Mérida. 2009**

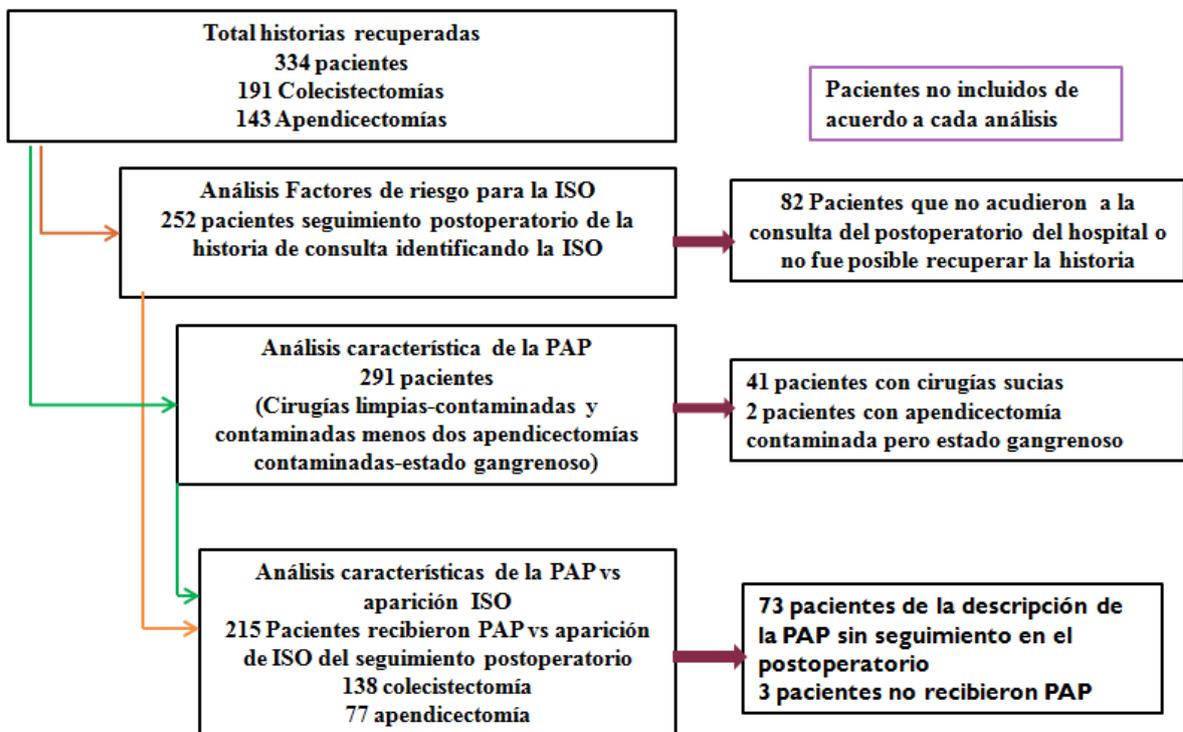
| Antibacterianos | Frecuencia | Porcentaje |
|--|-----------------------------|------------|
| Ampicilina-sulbactam | 23 | 57,5 |
| Ciprofloxacina | 2 | 5 |
| Ceftriaxona | 1 | 2,5 |
| Amikacina | 4 | 10 |
| Cefoperazona-sulbactam | 1 | 2,5 |
| Metronidazol | 8 | 20 |
| Imipenem | 1 | 2,5 |
| Total | 40 | 100 |
| Terapia combinada | | |
| En combinación | 9 | 39,1 |
| Monoterapia | 14 | 60,9 |
| Total | 23 | 100 |
| Días promedio antibacteriano | \bar{X} | DE |
| | 4,4 | 4,4 |
| | (n= 40; rango: 1,0-18,0) | |
| Cantidad de antibacteriano | 1,8 | 1,2 |
| | (n= 23; rango: 1,0-6,0) | |
| Fuente: base de datos; \bar{X} , Media aritmética; DE, Desviación estándar | | |

RESULTADOS

4.2 Objetivo 2.3.2.2

Describir el uso de los antimicrobianos en la profilaxis antimicrobiana perioperatoria en un Servicio de Cirugía General de un hospital del Sistema de Seguridad Social de Venezuela.

Del total de los 394 pacientes sometidos a una intervención por apendicectomía o colecistectomía, se recuperaron 334 historias y 252 historias de consulta para el seguimiento postoperatorio de estos pacientes (Gráfico 4).



**Gráfico 4. Pacientes incluidos en el estudio. Descripción de pérdidas
Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria.
Hospital IVSS-Mérida. 2010**

RESULTADOS

El 64,7% (n=216) eran mujeres, y la edad promedio fue de $38,37 \pm 15,6$ (rango 18,0-85,0). Las características de los pacientes sobre la clasificación ASA se presentan en la Tabla 23, observándose que el mayor número de pacientes se incluyen dentro de las categorías de bajo riesgo (clase 1 y 2)

| Tabla 23. Clasificación ASA. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010 | | |
|--|-------------------------------|-------------------|
| Constitución clínica | Frecuencia (N=334) | Porcentaje |
| ASA 1 | 224 | 67,1 |
| ASA 2 | 103 | 30,8 |
| ASA 3 | 4 | 1,2 |
| Sin precisar | 3 | 0,9 |

Fuente: Formato de recolección de datos; ASA, American Society of Anesthesiologists

Las cirugías de urgencias se presentaron en una mayor proporción, correspondiendo con el 82,3% de las estudiadas. En relación a la duración de la cirugía se observó que un 30,2% de las cirugías superaron el percentil 75 estimado por la NNIS, este tiempo fue considerado del parte de la hoja de la anestesia del paciente, lo cual pudo generar una sobrestimación, y no corresponda exactamente con el tiempo que el cirujano utilizó en la intervención (tabla 24).

RESULTADOS

| Tabla 24. Tipo y duración de la cirugía. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010 | | |
|--|-----------------------------|-------------------|
| Tipo de cirugía | Frecuencia N=334 | Porcentaje |
| Cirugía general programada | 59 | 17,7 |
| Cirugía general de urgencia | 275 | 82,3 |
| Tipo de cirugía específica | | |
| Colecistectomía | 191 | 57,2 |
| Apendicectomía | 143 | 42,8 |
| Tiempo de duración de la cirugía | | |
| ≤Percentil 75 | 231 | 69,2 |
| >Percentil 75 | 101 | 30,2 |
| Sin precisar | 2 | 0,6 |
| Fuente: Formato de recolección de datos | | |

En cuanto a la estancia hospitalaria, como punto a favor de los pacientes sometidos a cirugía, se destaca que la estancia preoperatoria fue corta con una duración menor o igual a un día en un 88,9% de los casos (Tabla 25).

RESULTADOS

**Tabla 25. Estancia preoperatoria, postoperatoria y hospitalaria.
Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital
IVSS-Mérida. 2010**

| Estancia preoperatorio | Frecuencia | Porcentaje |
|--|---------------------------|-------------------|
| < 24 horas | 187 | 56,0 |
| 24 horas | 110 | 32,9 |
| ≥ 48 horas | 37 | 11,1 |
| Estancia postoperatoria | | |
| 24 horas | 92 | 27,5 |
| 48-72 horas | 138 | 41,3 |
| > 72 horas | 104 | 31,1 |
| Estancia hospitalaria (días) | Media | DE |
| | 3,19 | 2,2 |
| | (n= 334; rango: 1,0-19,0) | |
| Fuente: Formato de recolección de datos; DE, Desviación estándar | | |

La mayor parte de los procedimientos quirúrgicos realizados se clasifican según el grado de contaminación de la cirugía entre la cirugía limpia-contaminada, como se puede apreciar en la tabla 26, que también describe la distribución de las cirugías de apendicectomías practicadas según su evolución.

RESULTADOS

| Tabla 26. Tipo de cirugía según grado de contaminación y etapas de la evolución de la apendicitis. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010 | | |
|--|-------------------|-------------------|
| Tipo de cirugía según grado de contaminación | Frecuencia | Porcentaje |
| Limpia-contaminada | 243 | 72,8 |
| Contaminada | 50 | 15,0 |
| Sucia | 41 | 12,3 |
| Total | 334 | 100,0 |
| Etapas de la evolución de la apendicitis | | |
| Catarral | 22 | 15,4 |
| Flegmonosa | 80 | 55,9 |
| Supurativa | 14 | 9,8 |
| Gangrenosa | 23 | 16,1 |
| Perforada | 4 | 2,8 |
| Total | 143 | 100,0 |
| Fuente: Formato de recolección de datos | | |

Para la descripción de la PAP se consideraron aquellas cirugías limpias contaminadas y contaminadas, y en las apendicectomías se introdujeron los casos no complicados donde la etapa del apéndice se encontraba en estado catarral, flegmonosa y supurativa, no se incluyeron dos casos de cirugía contaminada que correspondían con una apéndice gangrenosa. En la tabla 27, se detalla el momento del inicio y duración de la PAP en los 291 pacientes, observándose que la primera dosis del antimicrobiano se administró dentro de la hora previa a la cirugía, sólo en un 36,4% de los pacientes.

RESULTADOS

Tabla 27. Características de la profilaxis antimicrobiana perioperatoria apendicectomía y colecistectomía. Hospital IVSS-Mérida. 2010

| Momento de la administración del antimicrobiano antes de la cirugía | N (291) | Porcentaje |
|---|---------|------------|
| < 1 hora | 106 | 36,4 |
| 1-2 Horas | 49 | 16,8 |
| >2 horas | 126 | 43,3 |
| Después de la cirugía | 10 | 3,4 |
| Duración de la profilaxis | | |
| <24 horas | 43 | 14,8 |
| >24 horas | 248 | 85,2 |

Fuente: Formato de recolección de datos

La elección del antimicrobiano de acuerdo a las recomendaciones de las guías consultadas fue de 59,5%, donde la ampicilina/sulbactam resultó el antimicrobiano de elección para estas cirugías (tabla 28).

RESULTADOS

Tabla 28. Antimicrobianos en el preoperatorio. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010

| Monoterapia | N(291) | Porcentaje |
|---|--------|------------|
| Ampicilina-sulbactam | 119 | 40,89 |
| Cefalotina | 39 | 13,40 |
| Ciprofloxacina | 19 | 6,53 |
| Cefazolina | 18 | 6,19 |
| Ceftriaxona | 12 | 4,12 |
| Piperacilina-tazobactam | 1 | 0,34 |
| Cefoperazona-sulbactam | 5 | 1,72 |
| Metronidazol | 10 | 3,44 |
| Combinaciones | | |
| Ampicilina-sulbactam más metronidazol | 26 | 8,93 |
| Ciprofloxacina más metronidazol | 14 | 4,81 |
| Ampicilina-sulbactam más metronidazol más amikacina | 4 | 1,37 |
| Ciprofloxacina más clindamicina | 2 | 0,69 |
| Cefazolina más ciprofloxacina | 2 | 0,69 |
| Amikacina más metronidazol | 2 | 0,69 |
| Otras combinaciones | 8 | 2,72 |
| Sin antimicrobiano | 10 | 3,44 |
| Fuente: Formato de recolección de datos | | |

Entre los antimicrobianos administrados posteriormente a la cirugía (profilaxis prolongada) hubo un predominio de la ampicilina-sulbactam (Tabla 29).

RESULTADOS

| Tabla 29. Antimicrobianos en el postoperatorio. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010 | | |
|---|---------------|-------------------|
| | N(291) | Porcentaje |
| Monoterapia | | |
| Ampicilina-sulbactam | 132 | 45,36 |
| Cefalotina | 6 | 2,06 |
| Ciprofloxacina | 23 | 7,90 |
| Ceftriaxona | 4 | 1,37 |
| Cefoperazona-sulbactam | 4 | 1,37 |
| Combinaciones | | |
| Ampicilina-sulbactam más metronidazol | 57 | 19,59 |
| Ciprofloxacina más metronidazol | 23 | 7,90 |
| Cefoperazona-sulbactam más metronidazol | 13 | 4,47 |
| Ampicilina-sulbactam más metronidazol más amikacina | 10 | 3,44 |
| Ciprofloxacina más clindamicina | 8 | 2,75 |
| Ampicilina-sulbactam y ciprofloxacina | 2 | 0,69 |
| Otras combinaciones | 9 | 3,06 |
| Fuente: Formato de recolección de datos | | |

Tras el seguimiento durante un mes en el postoperatorio a los pacientes sometidos a este tipo de intervenciones se pudieron recuperar 252 historias de los pacientes del análisis previo. La frecuencia de ISO se calculó en 9,1%, siendo la infección de tipo superficial la más frecuente, como se especifica en la tabla 30.

RESULTADOS

| Tabla 30. Clasificación de la Infección del Sitio Operatorio. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010 | | |
|---|----------------|--------------|
| ISO | N (252) | % |
| Superficial | 19 | 7,5 |
| Profunda | 2 | 0,8 |
| Órgano o espacio | 2 | 0,8 |
| Sin ISO | 229 | 90,9 |
| Total | 252 | 100,0 |
| ISO, Infección del Sitio Operatorio | | |

El análisis según el tipo de cirugía muestra que la frecuencia de ISO es superior en la colecistectomía (Tabla 31)

| Tabla 31. Infección del Sitio Operatorio según el tipo de intervención. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010 | | | |
|---|-----------------|-------------------|------------------|
| | ISO | Sin ISO | Total |
| Intervención | N(%) | N(%) | |
| Apendicectomía | 8 (7,6) | 97 (92,4) | 105 (100) |
| Colecistectomía | 15 (10,2) | 132 (89,8) | 147 (100) |
| Total | 23 (9,1) | 229 (90,9) | 252 (100) |
| ISO, Infección del Sitio Operatorio | | | |

RESULTADOS

En la Tabla 32 se presentan las variables categóricas y su relación con la ISO, además se observa la probabilidad de producir ISO dado las modalidades de los distintos factores es mayor para: las cirugías contaminadas y el índice NNIS riesgo 2. Siendo el tipo de cirugía contaminada la que proporciona la mayor probabilidad de crear ISO dado en dicha modalidad.

| Tabla 32. Relación de las variables categóricas vs Infección del Sitio Operatorio. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010 | | |
|--|-------------------------|-------------------------|
| | Con ISO N(%) | Sin ISO N(%) |
| Edad (N= 252) | | |
| <60 años | 21(9,4) | 202(90,6) |
| >60 años | 2(6,9) | 27(93,1) |
| Sexo (N=252) | | |
| Hombre | 11(12,4) | 78(87,6) |
| Mujer | 12(7,4) | 151(92,6) |
| Estancia pre-operatoria (N=252) | | |
| < 24 horas | 15(10,3) | 131(89,7) |
| 24 horas | 4(5,6) | 68(94,4) |
| ≥ 48 horas | 4(11,8) | 30(88,2) |
| Clasificación ASA (N=250) | | |
| I | 17(10,1) | 152(89,9) |
| II | 6(7,7) | 72(92,3) |
| III | 0(0) | 3(100,0) |
| Tipo de contaminación de la cirugía (N=252) | | |
| Limpia-contaminada | 11(6,1) | 170(93,9) |
| Contaminada | 8(20,5) | 31(79,5) |
| Sucia | 4(12,5) | 28(87,5) |
| Duración de la cirugía (N=251) | | |
| <P ₇₅ | 16(8,8) | 165(91,2) |
| > P ₇₅ | 7(10) | 63(90) |
| Índice NNIS (N=249) | | |
| Riesgo 0 | 8(5,9) | 128(94,1) |
| Riesgo 1 | 11(12,0) | 81(88,0) |
| Riesgo 2 | 4(19,0) | 17(81,0) |
| Fuente: Formato de recolección de datos; ISO, Infección del Sitio Operatorio; ASA, American Society of Anesthesiologists; NNIS, National Nosocomial Infections Surveillance. | | |

RESULTADOS

En las gráficas 5, 6, 7 y 8 se ilustran los factores con los cuales se construye el NNIS, comparando el factor de menor riesgo con los de mayor riesgo, el tipo de contaminación de la cirugía, es estadísticamente dependiente con la aparición de la ISO, con un nivel de significancia del 5% ($p\text{-valor} < 0,05$).

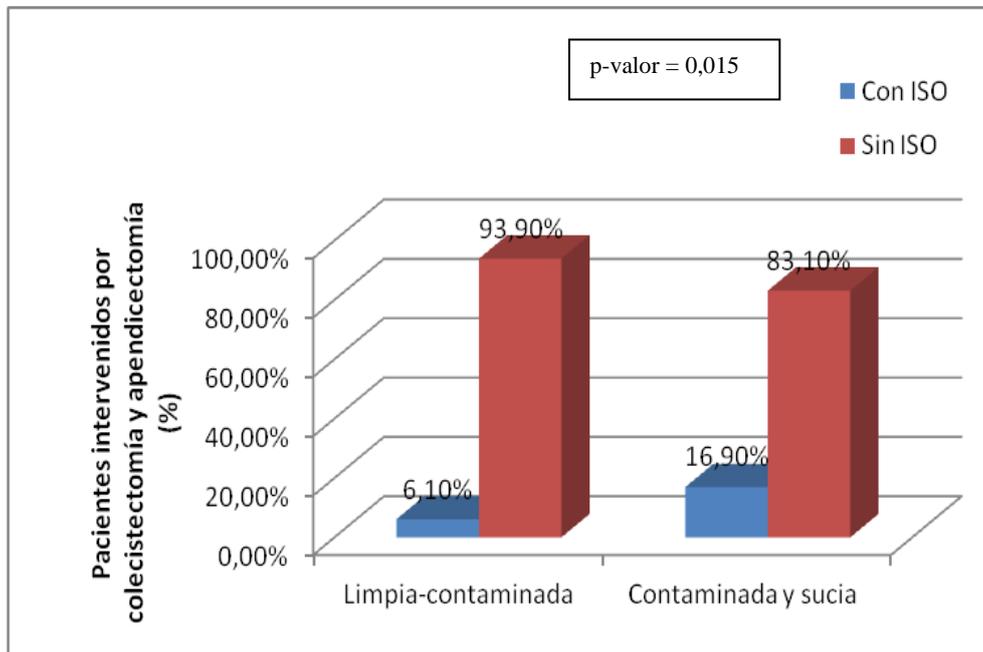


Gráfico 5. Tipo de contaminación de la cirugía vs Infección del Sitio Operatorio (ISO). Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria Hospital IVSS-Mérida. 2010

RESULTADOS

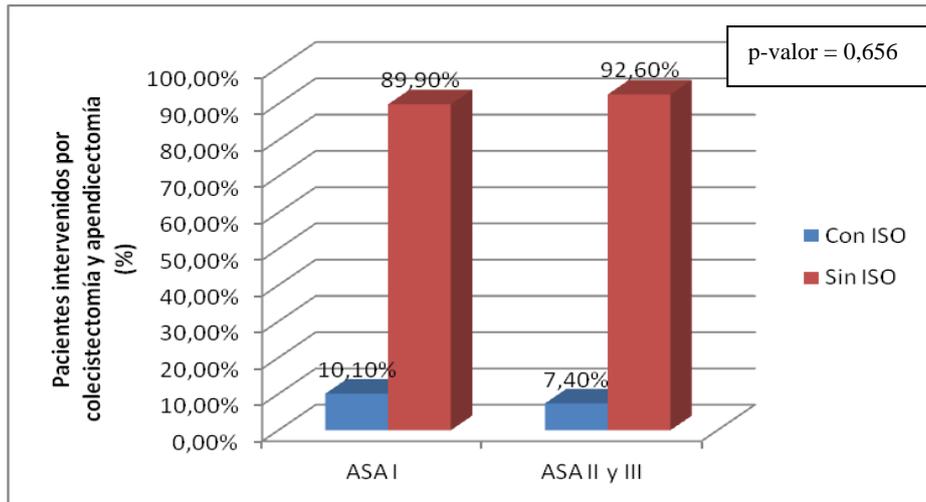


Gráfico 6. Clasificación ASA vs Infección del Sitio Operatorio (ISO). Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria Hospital IVSS-Mérida. 2010

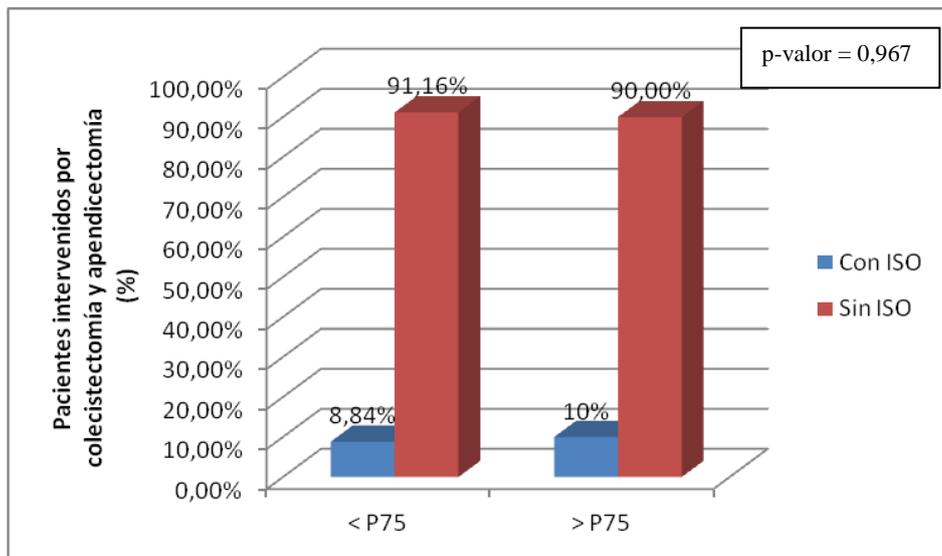


Gráfico 7. Duración de la cirugía (P₇₅) vs la Infección del Sitio Operatorio (ISO). Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010

RESULTADOS

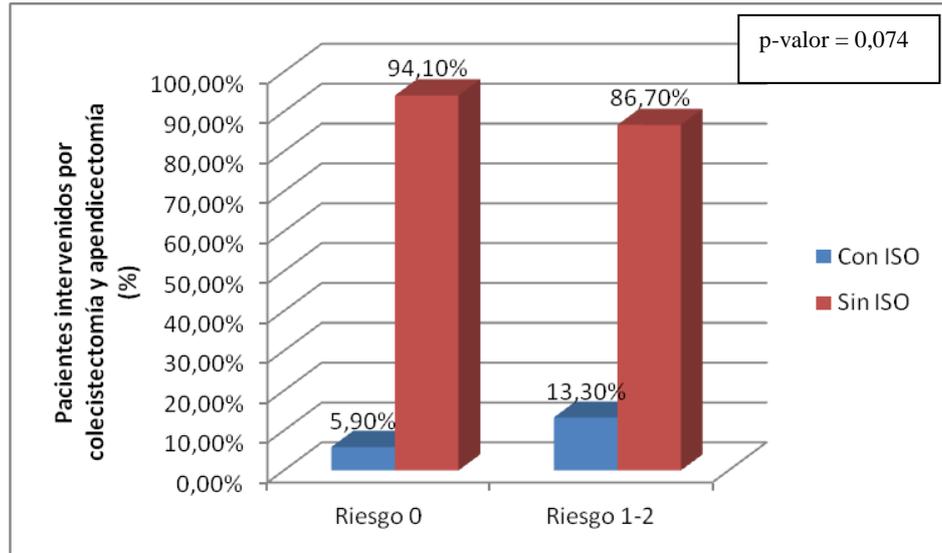


Gráfico 8. Índice NNIS vs la Infección del Sitio Operatorio (ISO). Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010

En el Gráfico 9 se presenta un plano factorial de correspondencia múltiple, donde se asocia un grupo con las siguientes características: no presentan ISO, un preoperatorio entre 24 y 48 horas, un índice de riesgo 0, una duración de la cirugía por debajo del percentil 75, sometidos a colecistectomía, con cirugías limpia-contaminada, mujer y pacientes menores a 60 años. Por otro lado, se observa, una asociación de los pacientes con riesgo 1, duración de cirugía mayor al percentil 75, apendicectomía, cirugías contaminadas con la presentación de ISO. Por último se observa una relación aislada del paciente de riesgo 2 con las cirugías tipo sucia.

RESULTADOS

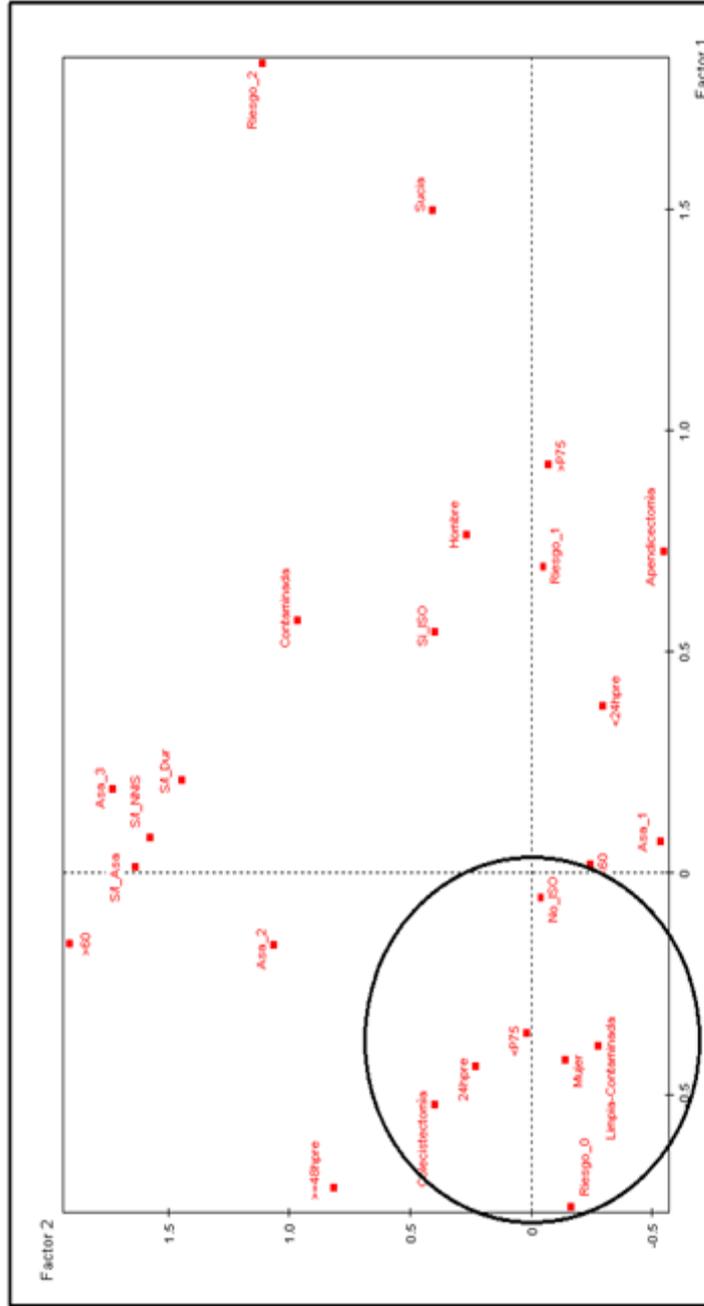


Gráfico 9. Plano factorial del análisis de correspondencia múltiple. Factores de Riesgo de ISO. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Peroperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010

Sexo, edad (<60 o >60), estancia postoperatoria (<24hrs, >=24hrs, >=48hrs), ISO (No_ISO, Si_ISO), tipo de cirugía (apendicectomía, colecistectomía), índice NNIS (Riesgo 0, Riesgo 1, Riesgo 2), duración de la cirugía (<P75 o >P75), tipo de contaminación (Limpia-contaminada, contaminada, sucia), ASA (Asa_1, Asa_2, Asa_3), Sin identificar (SI_Dur, SI_Asa, SI_NNIS)

RESULTADOS

En la tabla 33, se muestra la relación entre las características de la PAP y la ISO, de los 215 pacientes que se realizó seguimiento postoperatorio y se administró un antimicrobiano profiláctico en el preoperatorio. Puede que si se observen tendencias aunque no se alcance el nivel de significación.

| Tabla 33. Relación de las características de la PAP y la Infección del Sitio Operatorio. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010 | | | |
|--|----------------|----------------|----------------|
| | Con ISO | Sin ISO | p-valor |
| Elección del antimicrobiano (N=215) | | | |
| Indicada en las Guías | 10 (7,4) | 125(92,6) | 0,477 |
| No Indicada en las Guías | 9(11,3) | 71(88,8) | |
| Administración de la PAP(N=215) | | | |
| < 1 hora | 8(10,0) | 72(90,0) | 0,633 |
| Entre 1-2 horas | 2(5,0) | 38 (95,0) | |
| > 2 horas | 9(9,5) | 86(90,5) | |
| Duración de la PAP (N=215) | | | |
| < 24 horas | 1(2,9) | 33(97,1) | 0,321 |
| > 24 horas | 18(9,9) | 163(90,1) | |
| ISO, Infección del Sitio Operatorio. | | | |

En el Gráfico 10, se muestran las proyecciones sobre el eje factorial donde se determina la relación entre las modalidades: antimicrobiano no indicado en las guías con la administración de la primera dosis más de 2 horas antes de la cirugía y la duración de la profilaxis más de 24 horas, relacionándose con la presencia de ISO, esto se evidencia al observar que este grupo se encuentra en el mismo sector del eje factorial. Por otro lado se forma un segundo grupo con las modalidades, menos de una hora, entre una y dos horas para la primera dosis con indicado en las guías y ausencia de ISO. Cabe destacar que dichas relaciones tienen sentido con lo recomendado para una apropiada profilaxis, donde se indicó el antimicrobiano adecuado, y la administración de la primera dosis no superó las 2 horas previas a la cirugía.

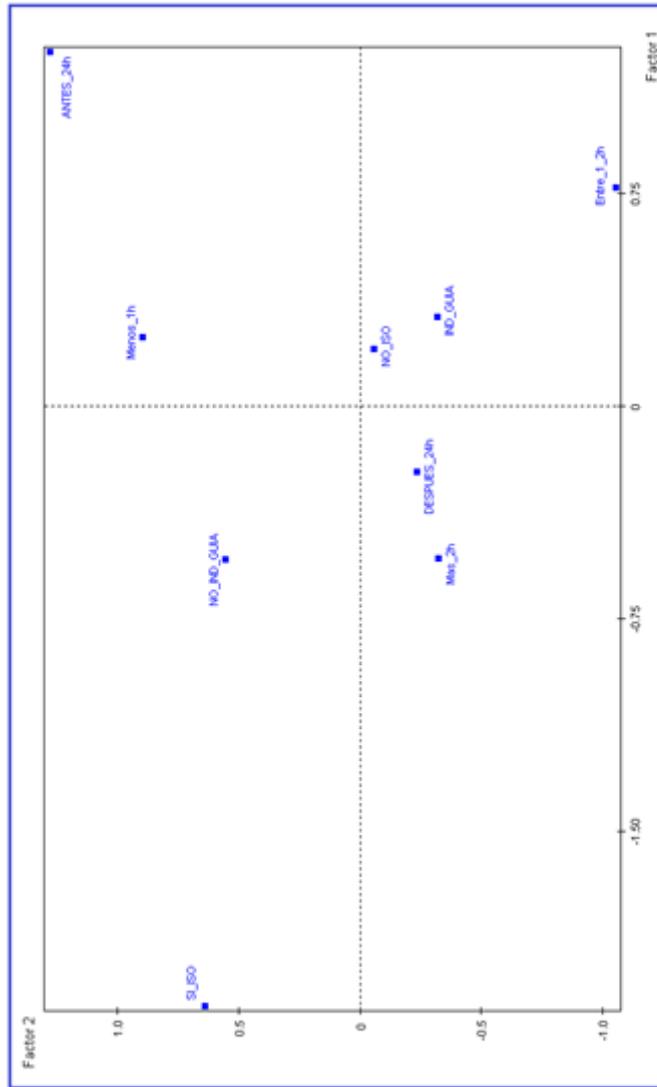


Gráfico 10. Plano factorial análisis de correspondencia múltiple características de la Pauta. Descripción de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010

Presencia de ISO (No_ISO, Si_ISO); Antimicrobiano indicado ó no indicado en las guías (IND_GUÍA, NO_IND_GUÍA);

administración de la primera dosis del antimicrobiano (Menos_1h, entre_1_2h y Más_2h); Duración de la profilaxis (<24 h y >24h)

4.3 Objetivo 2.3.2.3

Diseñar un protocolo de profilaxis antimicrobiana perioperatoria con la participación del equipo multidisciplinario en el contexto de un Servicio de Cirugía General

Se estudiaron 10 artículos que correspondían con la profilaxis antimicrobiana en colecistectomía y apendicectomía, en los cuales se valoraba el papel de la administración del antimicrobiano en la profilaxis perioperatoria cuando era comparada con la no administración del antimicrobiano o placebo. Se consideraron los estudios recientes para los cuales fue posible acceder al artículo completo, en el caso de un meta-análisis¹¹⁷ se revisó el abstract.

De los artículos estudiados cinco correspondieron con meta-análisis sobre la efectividad de la profilaxis antimicrobiana en reducir la ISO (tabla 34), tres estudios donde incluyeron pacientes de bajo riesgo sometidos a una colecistectomía laparoscópica otro estudio de pacientes sometidos a colecistectomía abierta y laparoscópica. También se analizó un estudio de apendicectomía por apendicitis no perforada donde compararon tres regímenes de duración de la profilaxis (tabla 35).

RESULTADOS

Tabla 34. Tipo de estudio: Meta-análisis. Elaboración de Protocolo de la PAP.

| Referencia | Estudios incluidos | Resultados Estudiados | Comentarios |
|----------------------------------|--|---|--|
| Yan RC et al ¹¹⁷ | 12 estudios randomizados compararon la PAP con placebo o no administración del antimicrobiano en pacientes de bajo riesgo en colecistectomía laparoscópica (CL) | Infección general Infecciones de herida Infecciones a distancia Cultivo positivo de bilis Estancia hospitalaria | No hubo una reducción significativa en el riesgo de los resultados medidos. Del estudio consideran que la profilaxis antimicrobiana no es necesaria para CL programada en pacientes de bajo riesgo. |
| Sanabria A et al ¹¹⁸ | 11 estudios aleatorios que comparaban la PAP con placebo o no administración del antimicrobiano en pacientes sometidos a CL programada | ISO Infecciones extra abdominales | Concluyen que no existen pruebas suficientes para apoyar o refutar el uso de profilaxis antibiótica en pacientes con bajo riesgo. Consideran que son necesarios estudios clínicos aleatorios extensos, y determinar el alto riesgo de conversión a cirugía abierta. |
| Choudhary A et al ¹¹⁹ | 9 estudios controlados aleatorios que compararon grupos de pacientes de bajo riesgo sometidos a colecistectomía laparoscópica que recibieron antimicrobianos con placebo o sin antimicrobiano. | Complicaciones infecciosas en general, infección superficial de la herida, infecciones mayores y estancia hospitalaria. | Los antimicrobianos incluidos en los estudios destaca la cefazolina en tres estudios. El uso de la profilaxis con antimicrobianos no revela ser beneficioso en los pacientes con bajo riesgo sometidos a CL. Expresan que es necesario realizar estudios extensos en pacientes con alto riesgo infeccioso. |
| Zhou H ¹²⁰ | 15 estudios donde compararon la administración de profilaxis con placebo o no tratados. | Infección de la herida, infección mayor e infección a distancia | La profilaxis antibiótica es innecesaria en los pacientes de bajo riesgo sometidos a CL y no debe ser aplicada rutinariamente |
| Andersen B ¹²¹ | 45 estudios controlados aleatorios y estudios controlados. Compararon pacientes sometidos a apendicectomía: con antibiótico profiláctico vs placebo o sin antimicrobiano | ISO Absceso intra abdominal | La profilaxis es eficaz en prevenir las complicaciones postoperatorias en pacientes apendicectomizados. |

PAP, Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria; CL, Colecistectomía Laparoscópica; ISO, Infección del Sitio Operatorio

RESULTADOS

Tabla 35. Tipos de estudios: controlados. Elaboración de Protocolo de la PAP.

| Referencia | Tipo de estudio | Resultados Estudiados | Comentarios |
|------------------------------------|---|--|---|
| Sharma N et al ¹²² | Controlado aleatorio. 100 pacientes con CL. Dos grupos: 1. Una dosis de ceftriaxona. 2. Solución salina después de la inducción anestésica | ISO | Una sola dosis del antibiótico en el preoperatorio fallo en prevenir la ISO. |
| Uludag M et al ¹²³ | Prospectivo controlado aleatorio. 150 pacientes de bajo riesgo con CL electiva. Dos grupos: Cefazolina vs placebo. | ISO Complicaciones infecciosas postoperatoria | No se justifica el uso de antimicrobianos para disminuir las complicaciones infecciosas en pacientes de bajo riesgo |
| Yildiz B et al ¹²⁴ | Controlado aleatorio. 208 pacientes con CL electiva. Dos grupos: 105 (1 g de cefazolina). 103 (sin antibiótico). | ISO | No hubo una diferencia significativa en prevenir la infección del sitio operatorio. La obesidad y el uso de sutura de nylon se asoció con la aparición de la ISO |
| Dervisoglou A et al ¹²⁵ | Prospectivo aleatorio controlado. 418 pacientes con colecistectomía abierta o laparoscópica. Dos grupos: 207 (1,5 g cefuroxima) 211 (3g ampicilina sulbactam) | ISO | La ampicilina sulbactam puede ser un buen antimicrobiano profiláctico en pacientes de alto riesgo en colecistectomía programada cuando la infección enterocócica es alta. |
| Mui LM et al ¹²⁶ | Controlado aleatorio. 269 pacientes con apendicectomía abierta por apendicitis no perforada. Tres grupos de pacientes: Grupo A: 92 (una dosis) Grupo B: 94 (tres dosis) Grupo C: 83 (5 días perioperatoria). | Complicaciones infecciosas postoperatorias | Una sola dosis del antibiótico en el preoperatorio es adecuada en prevenir las complicaciones infecciosas |
| Chang WT et al ¹²⁷ | Prospectivo aleatorio. 277 pacientes con CL electiva. Dos grupos: 141 (1g cefazolina) y 136 (10mL Cloruro de Sodio) | Infección de la herida quirúrgica | No recomiendan el uso de profilaxis en colecistectomía programada, porque no disminuyen las complicaciones infecciosas que son ya bajas. |

PAP, Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria; CL, Colecistectomía Laparoscópica; ISO, Infección del Sitio Operatorio

RESULTADOS

En relación a las recomendaciones sobre elección, vía de administración, dosis y duración del antimicrobiano se recopilaron seis guías de organizaciones internacionales que incluían pautas para la PAP en colecistectomía y apendicectomía (tabla 36). En los anexos 4 y 5 se incluye el nivel de evidencia de las guía de la ASHP⁷³ y de guía de la sociedad de enfermedades infecciosas⁷⁵ respectivamente, dichas evidencias solo apoyan la administración o no administración del antimicrobiano.

| Tabla 36. Pautas de antimicrobianos publicadas. | | |
|--|---|--|
| Elaboración de Protocolo de la PAP. | | |
| Referencia | Pauta del antimicrobiano | |
| | Colecistectomía | Apendicectomía |
| Organización panamericana de la salud ¹⁰³ | Tracto biliar Alto riesgo: Amoxicilina – Ampicilina más un inhibidor de betalactamasas No complicada o laparoscópica: Cefazolina | Amoxicilina Ampicilina mas sulbactam Alérgicos a las penicilinas: Metronidazol más gentamicina |
| Sociedad de Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica ⁷⁵ | Cefazolina Amoxicilina/ácido clavulánico | Amoxicilina/ácido clavulánico |
| Division of Infectious Diseases, Mayo clinic ⁷⁹ | Pacientes de alto riesgo Cefazolina | Cefoxitina o cefotetan o Cefazolina más metronidazol o Ampicilina/sulbactam |
| The Medical Letter ¹⁰⁴ | Pacientes de alto riesgo Cefazolina | Cefoxitina o cefotetan o Cefazolina más metronidazol o Ampicilina/sulbactam |
| American Society of Health-System Pharmacists ⁷³ | Procedimientos abiertos Cefazolina | Cefoxitina o cefotetan o cefotaxima o ceftizoxima o piperacilina Pacientes alérgicos: Metronidazol más gentamicina |
| International Society of Chemotherapy (ISC) ⁷⁷ | Betalactámico/ inhibidor de betalactamasas: Amoxicilina/ácido clavulánico o ampicilina/sulbactam Cefalosporinas de primera o segunda generación más metronidazol | |

RESULTADOS

Se elaboró un protocolo para unificar la PAP en el servicio de cirugía general, incluyendo la pauta aprobada por el equipo multidisciplinario a seguir en los pacientes sometidos a colecistectomía y apendicectomía, igualmente se plantea el programa para el seguimiento de la ISO en este servicio. Para la presentación del mencionado protocolo, se diseñó un pliego de bolsillo, de fácil lectura y disponible para el personal de la institución (Anexo 6).

4.4 Objetivo 2.3.2.4

Planificar estrategias que contribuyan al uso racional de este grupo de medicamentos.

4.4.1 Grupo focal:

Como producto de las sesiones llevadas a cabo, se consensuaron las siguientes propuestas

- ◆ Monitorizar el cumplimiento de la administración de los antimicrobianos.
- ◆ Establecer un mecanismo operativo para el cumplimiento de la política de restricción de antimicrobianos con la aprobación del infectólogo.
- ◆ Estudiar las combinaciones de antimicrobianos con los diferentes servicios clínicos.
- ◆ Plantear un protocolo de profilaxis antimicrobiana para los servicios de cirugía.
- ◆ Estudiar con los servicios clínicos y la unidad de infecciosos el tipo de antimicrobiano y la duración de los tratamientos.
- ◆ Plantearse un programa de terapia secuencial para el uso de antimicrobianos orales.

RESULTADOS

- ◆ Establecer un grupo de trabajo operativo para llevar a cabo un trabajo multidisciplinario.
- ◆ Presentar las propuestas al comité de infecciones intrahospitalarias.

La integración de las diferentes técnicas permitió la planificación y diseño de las estrategias consideradas prioritarias, en el siguiente orden:

4.4.2 Formalizar el equipo de trabajo:

◆ **Objetivo:**

Constituir un equipo de trabajo para el estudio, planteamiento, ejecución y evaluación de estrategias para el uso de los antimicrobianos en el IAHULA.

◆ **Elementos básicos:**

- a. Comisión de infecciones de la institución: tiene la competencia del desarrollo de la política del programa de control de los antimicrobianos.
- b. Conformación: como miembros principales el infectólogo, farmacéutico, microbiólogo, epidemiólogo, médicos de los servicios clínicos de importancia como UCI, medicina interna o cirugía.
- c. Sistema de automatización de los registros: es necesario la automatización del registro de datos con la finalidad de conseguir reportes actualizados sobre tendencias de consumo, cultivos y antibiogramas.

4.4.3 Principales estrategias

◆ **Programa de formación**

RESULTADOS

- a. Planificación y elaboración de guías del tratamiento: El farmacéutico debe ser el promotor de la elaboración de guías de tratamiento dentro del grupo de antimicrobianos, impulsando la participación de los principales servicios clínicos implicados, considerando además la epidemiología microbiana, la evolución de los patrones de resistencia y las guías publicadas como referencia.
- b. Del resultado del consenso para este tipo de estrategia, se plantea como propuesta concreta la elaboración de un protocolo para la profilaxis antimicrobiana perioperatoria en el servicio de cirugía general para las intervenciones de apendicectomía y colecistectomía por ser estas las de mayor frecuencia. Con el fin de estandarizar un paquete de medidas en los tres aspectos principales que son: tipo de antimicrobiano y dosis, momento de la administración y duración de la profilaxis para cada tipo de cirugía.
- c. Programa anual educativo independiente de acuerdo con los objetivos de la política para el control de los antimicrobianos de la institución. Incluyendo aspectos tales como:
 - Duración del tratamiento, dosificación y reacciones adversas.
 - Presentación de los programas implantados en la institución
 - Conocimiento sobre la evolución de la resistencia en la institución.
 - Difusión de los resultados de los estudios de utilización

◆ Programas de auditoría:

Dentro de estos programas se plantea la participación del farmacéutico a través de rondas en los servicios de medicina y cirugía en las salas de hospitalización con el fin de aplicar rutinariamente una revisión del tratamiento, para ser derivado al equipo de control de antimicrobianos, sobre los siguientes aspectos:

RESULTADOS

- a. Al inicio del tratamiento antimicrobiano la comprobación de la solicitud del médico tratante de la toma de muestra para el cultivo y antibiograma.
- b. Revisión de los tratamientos antimicrobianos al tercer día de instaurada la terapia con el fin de constatar los resultados de cultivo y antibiograma, para derivarlo al servicio de infectología sugerir la desescalada, aumento de espectro, dosis, entre otros.
- c. Identificación y estudio de las combinaciones de antimicrobianos.
- d. Verificación de la duración del tratamiento al cumplir los 10 días de instaurado, y ser derivado al servicio de infectología con el fin de valorar su eficacia o la posibilidad de suspender el tratamiento.
- e. Aplicación de la terapia secuencial de acuerdo a criterios previamente establecidos por el servicio de farmacia.

◆ Programa de restricción de antimicrobianos:

Con el objetivo de favorecer el uso de antimicrobianos de espectro reducido, así como reducir el consumo de los antimicrobianos en la institución se plantea:

- a. Continuar con el programa de restricción de los antimicrobianos instaurado en la institución, y particularmente enfocarse en evitar el uso de las fluoroquinolonas y cefalosporinas de espectro extendido. Justificar el uso de los antimicrobianos de reserva como los derivados del carbapenem, glicopéptidos, linezolid para indicaciones específicas.
- b. Reducir la duración de la profilaxis antimicrobiana elaborando los kits que contengan justo la dosis consensuada para las apendicectomías y colecistectomías no complicadas.

RESULTADOS

◆ Estudios de utilización de medicamentos:

Los estudios de utilización es una metodología indispensable para el control de los medicamentos, que debe continuar desarrollándose en el servicio de farmacia, siguiendo un diseño transversal o longitudinal para establecer el impacto de los programas implementados, así como generar estudios rigurosos hacia problemas específicos sobre el uso racional de los antimicrobianos.

DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

5.1 Objetivo 2.3.2.1

Estudiar el uso de los antimicrobianos del grupo J01 de la clasificación ATC de mayor consumo en los pacientes adultos internados en un hospital universitario del sector público venezolano

Entre los medicamentos más utilizados a nivel intrahospitalario se encuentra el grupo de los antimicrobianos. Son muchos los estudios publicados que ponen de manifiesto la elevada exposición de los pacientes hospitalizados a este tipo de fármacos. Cabe destacar el realizado por Hadi et al⁹⁶, en el que se estimó que el 84% de los pacientes que permanecían hospitalizados más de 5 días habían recibido tratamiento antimicrobiano, o los resultados de Guimarães y de Oliveira⁹⁷, después de la auditoría en su hospital sobre el uso de los antibióticos, encontraron que al 55,4% de los pacientes le prescribieron un antimicrobiano. En el presente estudio, realizado en el Hospital Universitario de Los Andes, hospital de tercer nivel con 599 camas presupuestadas, se encontró también una proporción alta de pacientes expuestos a este grupo de medicamentos (74,4%), los datos publicados por Alfarandari et al⁹⁸ donde al comparar el consumo de antimicrobianos entre hospitales de diferentes capacidades, se observó un mayor consumo en aquellos de más de 400 camas. De igual forma de With et al⁴⁸ encontraron una relación directa entre el tamaño del hospital y el consumo de antibióticos.

Para el cálculo del consumo de los antimicrobianos se utilizó como unidad de medida la DDD por 100 estancias por día recomendada por la OMS, la cual permite comparar entre diferentes instituciones o periodos⁹⁴, obteniéndose un consumo global de 98,97 DDD por 100 estancias por día, resultados semejante a los reportados por Aparici et al¹²⁸ durante un periodo de cinco años en un hospital comarcal con 78 a 100 DDD por 100 estancias por día. Otros estudios usaron DDDs por 100 camas día, donde encontraron una media total de 59,98⁵ y 49,6⁵⁷.

DISCUSIÓN

El análisis detallado por grupo de antimicrobianos pone de manifiesto que el grupo más utilizado en nuestro hospital son los betalactámicos, seguido de las fluoroquinolonas y en tercer lugar los derivados imidazólicos, ocupando más de las tres cuartas partes del consumo global. Dentro del amplio grupo de los betalactámicos, las penicilinas de amplio espectro más un inhibidor de betalactamasas y las cefalosporinas de tercera generación ocuparon los dos primeros puestos. Esto ha sido descrito en otros ámbitos, como el estudio realizado en hospitales Chilenos⁵, en el que se evidenció un amplio uso del grupo de los betalactámicos y dentro de éste las cefalosporinas. Igualmente se ha reseñado en un estudio llevado a cabo en hospitales españoles²⁷, a los betalactámicos como el de mayor consumo ocupando un 64% del total. En otro análisis de hospitales Franceses⁹⁸ reportaron a las cefalosporinas con el mayor consumo de los antimicrobianos estudiados.

El papel importante desempeñado en la terapéutica actual por el grupo de los betalactámicos asociados a un inhibidor de betalactamasas, explicaría que sea ampicilina-sulbactam el antibiótico más utilizado en nuestro medio con un perfil de uso superponible al sostenido por amoxicilina-clavulánico en otros hospitales⁴⁷, su amplia evidencia clínica, hace que sea uno de los antibióticos de elección recomendado en las guías de práctica clínica para infecciones del tracto respiratorio, ginecológicas, intraabdominales o de piel y tejidos blandos^{129, 130}. A pesar de estas recomendaciones generales, no debe pasarse por alto la importancia de conocer el perfil de sensibilidad local, para evitar los posibles fracasos terapéuticos derivados de un aumento de las resistencias a determinados antibióticos.

La utilización de la DDD como unidad de medida ha dado lugar a diferentes observaciones. Puede reseñarse el estudio que sugiere una sobrestimación del consumo de los antimicrobianos, cuando se compara con el cálculo basado en la dosis diaria prescrita (DDP)¹³¹, esto se observó en el presente estudio para la ampicilina sulbactam que la DDD estandarizada es de 2g en base a la ampicilina, sin embargo la dosis diaria tuvo una media de 3,93g en los pacientes que le fue prescrito este antimicrobiano, situación que también pudo haber incidido en el elevado consumo registrado para este antimicrobiano. Además puede resultar insuficiente e incluso algunos autores sugieren

DISCUSIÓN

la necesidad de incorporar otros datos para explicar variaciones como el estado socioeconómico de los pacientes, las prácticas de prescripción y la comercialización¹³².

Siguiendo esta línea resulta fundamental analizar los hábitos de prescripción que permitan conocer el modo en que los antimicrobianos son utilizados. Uno de los aspectos analizados en nuestro estudio fue la utilización de la terapia combinada, donde el 46,4% de los pacientes expuestos a los antibióticos recibieron dos o tres de ellos en forma conjunta, las combinaciones más utilizadas incluyeron a un agente betalactámico o fluoroquinolona con un antianaeróbico y un betalactámico con uno de los aminoglucósidos. Esta práctica ha sido empleada para aumentar la posibilidad de susceptibilidad del patógeno en la terapia empírica, lograr un sinergismo en el espectro de acción, así como para disminuir la resistencia antimicrobiana^{13, 14}. Ha sido recomendada en infecciones severas como la sepsis¹³³, donde se requiere implantar una terapia empírica urgente. Igualmente en el tratamiento de infecciones polimicrobianas intraabdominales (están involucradas bacterias aeróbicas y anaeróbicas), donde se agrega un antianaerobio¹². Sin embargo esta práctica resulta controvertida, porque a pesar de existir numerosos estudios, los resultados de los meta-análisis han descrito que no existe suficiente evidencia clínica y que no se ha obtenido un beneficio cuando se compara la terapia combinada con la monoterapia^{13, 14, 134}.

En el estudio llevado a cabo por Guimarães et al⁹⁷, el 23,5% de los pacientes recibieron un antibiótico de forma profiláctica, observándose que el 84,5% de los mismos eran pacientes quirúrgicos. De la misma forma Hadi et al⁹⁶ establecieron que la hospitalización en un servicio de cirugía era un factor determinante para el uso de antibióticos. Grau et al⁴⁷ consiguieron un mayor consumo de antibióticos en los servicios de cirugía de los hospitales de gran tamaño estudiados. Los resultados del presente estudio muestran que un alto porcentaje de los pacientes expuestos a los antibióticos en este hospital eran aquellos que habían sido sometidos a un intervención quirúrgica (64,5%). Observándose mayor número de indicaciones en los pacientes quirúrgicos de ampicilina-sulbactam, cefalosporinas de primera generación, metronidazol y amikacina, alcanzándose significancia estadística. Sin embargo las

DISCUSIÓN

cefalosporinas de tercera, ciprofloxacina, clindamicina e imipenem, las indicaciones fueron similares para ambos grupos.

Con el fin de evitar las complicaciones infecciosas de la herida quirúrgica se ha recomendado el uso profiláctico de los antimicrobianos previo en la cirugía limpia contaminada y contaminada, donde la aplicación de una profilaxis perioperatoria correcta pasa no sólo por la selección del antibiótico adecuado, sino además porque la administración se haga en el momento adecuado y la duración sea la indicada. Diferentes publicaciones ponen de manifiesto que entre las causas más frecuentes de uso inadecuado de los antimicrobianos en los hospitales, se encuentra la aplicación de la profilaxis quirúrgica de forma no adecuada³⁹. El análisis de la duración del antibiótico en apendicectomías y colecistectomías en nuestro estudio, muestran que la media de duración era superior a dos días. Estos datos reiteran los ya encontrados por otros autores que señalan que esta prolongación de la duración del tratamiento antibiótico es uno de los motivos principales de incumplimiento de los protocolos de profilaxis quirúrgica^{74, 82}.

5.2 Objetivo 2.3.2.2

Describir el uso de los antimicrobianos en la profilaxis antimicrobiana perioperatoria en un Servicio de Cirugía General de un hospital del Sistema de Seguridad Social de Venezuela.

Tras los resultados encontrados sobre la falta de seguimiento de una profilaxis quirúrgica correcta en cirugía general y del aparato digestivo y dada la importancia de este tipo de intervenciones, en un hospital de menor complejidad como es el Hospital tipo II “Dr. Tulio Carnevali Salvatierra” se planteó la necesidad de establecer un análisis detallado de esta práctica en apendicectomía y colecistectomías, por ser las intervenciones más frecuentes. En este tipo de intervenciones clasificadas como limpias-contaminadas y contaminadas, la mayoría de las guías recomiendan el uso perioperatorio de un betalactámico junto a un inhibidor de betalactamasas o la cefazolina para la colecistectomía en pacientes de alto riesgo. Nuestro estudio puso de

DISCUSIÓN

manifiesto que el antibiótico más utilizado era ampicilina-sulbactam (40,89%), seguido de las cefalosporinas de primera generación. No obstante debe destacarse que hay un número importante de pacientes que recibe otro tipo de antibióticos (cefalosporinas de tercera generación o carbapenémicos), que no serían de elección en este tipo de indicación.

El resultado global sobre la selección de algún antibiótico recomendado en las guías seleccionadas (59,5%), resulta similar al observado por van Kasteren et al¹³⁵ que encontraron un 37,5% de selección inadecuada de antimicrobianos. Pero también deben señalarse otros trabajos en los que se ponen de manifiesto mejores resultados en la selección adecuada de antibióticos, como el llevado a cabo en un hospital de Brasil⁹⁷ donde a un 78,9% de pacientes se les había indicado el antibiótico correcto.

Otro de los aspectos cruciales para conseguir una PAP eficaz es el momento en que debe ser administrado el antibiótico. Según las recomendaciones esta administración debería producirse en la hora antes de la incisión quirúrgica, durante la inducción anestésica para la mayoría de los antimicrobianos (dos horas antes para la vancomicina)^{78, 79}.

En nuestro estudio el 43,3% de los pacientes recibió la profilaxis antibiótica 2 horas antes de la cirugía lo que muestra el poco seguimiento de uno de los aspectos más importantes que pueden comprometer su eficacia. Este hallazgo debe relacionarse directamente con la menor tasa de infección en el sitio quirúrgico observada en pacientes que recibieron la administración de la profilaxis antibiótica en el momento adecuado, considerando este un plazo inferior a las 2 horas previas a la intervención. No obstante la revisión de otros estudios manifiesta que el grado de cumplimiento de los protocolos en este punto es menor (15,7%) como lo encontrado por Guimarães et al⁹⁷ o puede ser superior (61%), como lo encontrado por van Kasteren¹³⁵. Estas diferencias pueden deberse, que el mayor cumplimiento se consiguió después de realizar una intervención para mejorar el seguimiento de las pautas en pacientes quirúrgicos. Tal como lo reconoce van Kasteren et al¹³⁶ los programas de intervención en profilaxis quirúrgica se deben centrar en conseguir la administración oportuna del antibiótico.

DISCUSIÓN

En relación con la prolongación de la profilaxis más de 24 horas después de la cirugía, la evidencia científica disponible pone de manifiesto las ventajas de las pautas de dosis única frente a las dosis múltiples, observándose que la profilaxis antibiótica más de 48 horas no reduce la tasa de ISO y si aumenta el riesgo de aparición de resistencias a los antibióticos^{84, 85}. Sin embargo en el presente estudio se encontró un elevado porcentaje de pacientes (85,2%) con profilaxis prolongada por más de 24 horas, los cuales se relacionaron con una mayor probabilidad de presentar ISO aun cuando los resultados no fueron estadísticamente significativos. La profilaxis prolongada ha sido descrita como una de las principales causas de incumplimiento en las pautas, tal es el caso de los estudios llevados por Bratzler et al⁸² que encontraron que sólo el 40,7% de los pacientes recibieron profilaxis durante un tiempo menor a 24 horas, ó el realizado por Gómez et al⁷⁴ que mostró el seguimiento de esta práctica en 44% de los casos. También se ha descrito resultados de optimización de la profilaxis prolongada cuando se ha aplicado una intervención del tipo de la implantación de un protocolo, donde se logró mejorar el cumplimiento de un 33% pre-protocolo, a un 83,3% para el periodo temprano de la aplicación del mismo¹³⁷.

Otra de las prácticas observadas que se aleja de las recomendaciones para una profilaxis perioperatoria correcta, es la modificación en el tratamiento antibiótico en el periodo postoperatorio. Este aspecto genera un uso injustificado de estos medicamentos y ha sido descrita también por otros autores¹³⁸, que en algún caso llegaron a contabilizar el uso de 30 combinaciones diferentes.

La frecuencia de la ISO de acuerdo al tipo de cirugía fue de 10,2% (15 casos) para el total de las colecistectomías y de 7,6% para las apendicectomías. Cuando se consideró el grado de contaminación de la cirugía correspondió para las limpias-contaminadas un 6,1%, igualmente resultó relevante que las cirugías contaminadas presentaron mayor frecuencia (20,5%) de ISO que las cirugías sucias, dato compatible con el estudio realizado en varios hospitales de la comunidad de Madrid¹³⁹ donde las cirugías contaminadas mostraron una mayor probabilidad de producirse una ISO. Todas las colecistectomías y apendicectomías se realizaron con la técnica convencional o abierta, consiguiéndose datos comparables en dos estudios^{67, 140} para las

DISCUSIÓN

apendicectomías con 8,6% de ISO. Sin embargo para los casos de colecistectomía los datos de otros hospitales resultan inferiores a lo observado en nuestro estudio, lo cual puede verse influido por el menor riesgo de la técnica laparoscópica practicada en la mayoría de los hospitales para las colecistectomías, que en el hospital II del IVSS no es utilizada. De los datos registrados según el grado de contaminación en otros estudios se observa para las cirugías limpias contaminadas tasas bajas en relación a las nuestras de 4,57% ¹³⁹ o un poco más altas de 9,17% ¹⁴¹.

Dentro de los índices aplicados para predecir el riesgo de una ISO, se destaca el NNIS. En el presente estudio se relacionó el índice NNIS y la complicación ISO, observándose un valor más alto de la ISO a medida que incrementa el riesgo de infección. Esto fue descrito igualmente por Petrosillo et al⁶⁷ para la aparición de la ISO, así como la predicción del riesgo con el índice NNIS, donde se evidencia que este índice es un buen predictor del riesgo en las dos intervenciones estudiadas. Nuestros datos coinciden con Iñigo et al ¹⁴¹ quienes concluyeron que el índice NNIS es válido en sus pacientes para estratificar el riesgo de una ISO.

A través de un análisis multivariante con la construcción de un plano factorial se representaron las variables categóricas pertinentes con el riesgo para la infección del sitio operatorio, con el fin de establecer relaciones entre las mismas, observándose la agrupación de elementos que se comportan de manera similar, visualizándose claramente un grupo, caracterizado por pacientes con índice NNIS Riesgo 0, una duración de la cirugía igual o menor al percentil 75, cirugías limpias-contaminada, estancia preoperatoria igual a 24 horas, sin ISO. Esta representación es un aporte relevante en este estudio, por poseer coherencia al agrupar estos factores que corresponden a un menor riesgo en la aparición de una ISO.

Igualmente se relacionaron las características de la PAP con la presencia de la ISO, en un análisis de correspondencia múltiple, observándose la agrupación de los factores que representan el seguimiento de las recomendaciones publicadas para la profilaxis con la ausencia de la ISO. A pesar que estos resultados no fueron estadísticamente significativos cuando se aplicó el test del chi-cuadrado, las

DISCUSIÓN

asociaciones encontradas entre la correcta aplicación de las pautas de la PAP y los casos donde no hubo ISO, sustentan la necesidad de fomentar acciones que aumenten el cumplimiento de dichas pautas. Considerando lo descrito por algunos autores sobre la importancia de unificar criterios entre el grupo multidisciplinario^{46, 76}, se plantea el establecimiento de un protocolo de PAP para el servicio de cirugía general donde se integre al equipo multidisciplinario en su elaboración y aplicación.

5.3 Objetivo 2.3.2.3

Diseñar un protocolo de profilaxis antimicrobiana perioperatoria con la participación del equipo multidisciplinario en el contexto de un Servicio de Cirugía General

Del resultado de la búsqueda bibliográfica, tres de los meta-análisis^{117, 119, 120} que compararon el uso de PAP y la no administración de antimicrobianos en los pacientes de bajo riesgo sometidos a una colecistectomía laparoscópica, no recomendaban la administración de un antimicrobiano en este tipo de pacientes, y en otro de los meta-análisis¹¹⁸ no consiguieron suficiente evidencia que les permitiera apoyar o refutar la administración de la profilaxis antimicrobiana en pacientes de bajo riesgo, ellos coinciden que es necesario realizar estudios extensos, así como en pacientes con alto riesgo de desarrollar una infección. Sin embargo, en el hospital objeto de este estudio se practicó la colecistectomía abierta ó convencional, al respecto Biscione et al¹⁴² encontraron una reducción en el riesgo global de la ISO, pero no en la infección de órgano y espacio después de una CL y Varela et al¹⁴³ después del análisis de una gran base de datos observaron una reducción significativa del riesgo de una ISO en los pacientes tratados con la técnica laparoscópica. Por lo tanto los pacientes sometidos a una colecistectomía abierta pueden presentar un mayor riesgo de una ISO. En un estudio¹²⁵ realizado en pacientes sometidos a colecistectomía abierta y laparoscópica, compararon dos grupos de pacientes, uno con 1,5g de cefuroxima y el otro con 3g de ampicilina/sulbactam, los resultados favorecieron el uso de la ampicilina/sulbactam como profiláctico sobre todo cuando la infección enterocócica es alta.

DISCUSIÓN

En relación a los antimicrobianos, en primer lugar se consideró lo publicado en las guías, donde la elección está determinada por los microorganismos capaces de colonizar la herida quirúrgica ^{73, 79, 80}. En la mayoría de las guías consultadas se ha recomendado a la cefazolina para la profilaxis de los pacientes sometidos a colecistectomía abierta o de alto riesgo. En la apendicectomía se observa que la pauta de PAP, es para aquellos pacientes con apendicitis no complicada, y se incluye una penicilina de amplio espectro más un inhibidor de las betalactamasas, cefazolina más metronidazol, o una cefalosporina de segunda generación con actividad anaeróbica y aeróbica.

Otros aspectos analizados son los siguientes: baja toxicidad, la mejor relación riesgo-beneficio, aquel que no es usado en tratamientos habituales. En nuestro medio la ampicilina-sulbactam es el antimicrobiano que el sistema de salud incluye en las compras, en lugar de amoxicilina-clavulánico. Las cefalosporinas de segunda generación con espectro ampliado para anaerobios, no están disponibles en el hospital, por ello se incluyeron dos pautas para la apendicectomía no complicada, una cefazolina más metronidazol y la segunda ampicilina-sulbactam y como alternativa en pacientes con documentación de alergia a los betalactámicos, la combinación de metronidazol más un aminoglucósido.

5.4 Objetivo 2.3.2.4

Planificar estrategias que contribuyan al uso racional de este grupo de medicamentos.

El equipo multidisciplinario constituye la estrategia principal para el éxito de un programa de optimización del uso de los antimicrobianos ^{58, 107}, por lo tanto es prioritario conformar un equipo operativo de antimicrobianos, para la planificación y ejecución de las actividades, con la participación del farmacéutico.

Dentro de las propuestas se consideró imprescindible iniciar con la educación en la elaboración de protocolos de tratamiento en coordinación con los servicios clínicos y

DISCUSIÓN

programas de formación sobre el uso adecuado de los antimicrobianos. En la bibliografía se observaron ejemplos que se han basado en la elaboración de protocolos, como la experiencia de Avdic et al¹⁰⁹, quienes establecieron un programa de educación e información sobre la elección y terapia de corta duración en los casos de neumonía adquirida en la comunidad logrando reducir la media de la duración del tratamiento de 10 días a 7 días.

Uno de los programas de control de antimicrobianos con mayor aceptación son los de auditoría o consejo al prescriptor, donde el farmacéutico puede realizar una labor importante en la identificación rutinaria de los aspectos a monitorizar de la terapia antimicrobiana en relación a la duración del tratamiento, documentación del cultivo y antibiograma, uso de la terapia combinada, entre otros aspectos. Al respecto Talpaert et al¹¹⁰ evaluaron el impacto de la intervención en el tratamiento empírico de infecciones comunes, con el fin de reducir el uso de antimicrobianos de amplio espectro considerados de alto riesgo para la infección de *C. difficile*.

De igual forma del Arco A et al¹¹¹ describieron los resultados de un programa transversal multidisciplinario (médicos, farmacéuticos con el apoyo de microbiología), con asesoramiento terapéutico durante un año. Así como Miyawaki K et al¹¹² estudiaron el efecto del trabajo del equipo de control de infecciones del hospital, aplicando como estrategia la promoción del uso adecuado de los antimicrobianos con consultas, educación y vigilancia semanal, logrando disminuir el uso de los mismos y la incidencia de SARM. Los resultados de una encuesta nacional señalaron que la mayoría de los hospitales contaban con un programa de control de antimicrobianos prospectivo con intervención y retroalimentación¹⁴⁴.

Otra de las estrategias que ha mostrado efectos positivos en el control de los antibióticos se ha relacionado con aquellas donde se aplican limitaciones para el uso de determinados antimicrobianos⁵⁸. Por lo tanto para el IAHULA, se ha planteado la optimización del programa de restricción de la institución enfocándose en la monitorización de los antimicrobianos con tasas altas de resistencia, así como el planteamiento de un protocolo de profilaxis antimicrobiana perioperatoria en cirugía

DISCUSIÓN

general. Ejemplos del establecimiento de estos programas se pueden citar, el estudio donde se valoró la actuación de un equipo multidisciplinario en el control del ertapenem¹⁴⁵, y otro, donde se analizaron los patrones de uso del imipenem antes y después de la reestructuración de un sistema de auditoría⁴⁴.

También se ha incluido dentro de las acciones que el farmacéutico debe llevar a cabo, la planificación, organización y ejecución en forma coordinada con los departamentos de microbiología y epidemiología, estudios de prevalencia sobre la utilización de los antimicrobianos, apoyándose en la obtención de las DDDs 100/estancias-día como unidad de medida, permitiendo evaluar el impacto de los programas implementados, así como las bases para otro tipo de estudios. En este sentido, Goryachkina et al¹⁴⁶ han planteado un método donde combinan la presentación de los datos del uso de los antimicrobianos y de la resistencia antimicrobiana, obteniéndose información clara sobre ambos problemas y la relación entre ellos, además pueden identificar tendencias generales y motivar investigaciones más profundas.

A mediano plazo se plantea gestionar la informatización del consumo de los antimicrobianos en el servicio de farmacia y los resultados del cultivo y antibiograma del laboratorio de microbiología con el fin de contar con datos actualizados. Se han publicado resultados favorables en el control del uso de los antimicrobianos con la aplicación de un software¹⁴⁷ para la recolección y análisis de los datos de consumo y evolución de la resistencia bacteriana, donde comprobaron que existía una alta expectativa por los prescriptores de contar con información facilitada sobre el consumo y evolución de la resistencia.

Finalmente, es de igual importancia que el farmacéutico participe en la promoción y diseño de campañas multidisciplinarias con programas de prevención de infecciones nosocomiales, incluyendo protocolos de descolonización, el uso de antisépticos y el lavado frecuente de las manos, entre otras.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- ◆ En el IAHULA, se observó un 74,4% de exposición a los antimicrobianos en los pacientes adultos hospitalizados, además el 46,4% de estos pacientes los recibieron en forma combinada (dos o tres antibióticos). Se presentó un mayor consumo para el grupo de los betalactámicos y dentro de este las penicilinas más un inhibidor de las betalactamasas y las cefalosporinas de tercera generación, en segundo lugar las fluoroquinolonas.
- ◆ En el IAHULA se registró una mayor estancia hospitalaria en los pacientes adultos expuestos a los antimicrobianos y dentro de ellos, un mayor porcentaje de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica (64,54%), con mayor número de indicaciones de ampicilina-sulbactam, cefalosporinas de primera generación, metronidazol y amikacina, para estos pacientes, estas diferencias alcanzaron significación estadística. En los pacientes no quirúrgicos se indicó con mayor frecuencia la levofloxacina, sin embargo en las cefalosporinas de tercera generación, imipenem y clindamicina la frecuencia de uso fue similar en los dos grupos de pacientes. Dentro de las intervenciones practicadas, las colecistectomías y apendicectomías resultaron con mayor frecuencia, considerándose como muestra representativa de la aplicación de la Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria (PAP).
- ◆ De la descripción de la profilaxis antimicrobiana en la Unidad de Cirugía General, del Hospital IVSS-Mérida, se observó específicamente en las apendicectomías y colecistectomías, que el punto de mayor importancia fue la utilización de una profilaxis prolongada, así como inconsistencia en la administración de la primera dosis en la hora previa a la cirugía y de la elección del antibiótico. Además, se evidenció en el análisis de correspondencia múltiple la agrupación entre las modalidades que indican la pauta correcta de la profilaxis con ausencia de ISO, sin diferencias estadísticamente significativas cuando se relacionaron en forma separada. Esto constituyó la justificación del consenso entre el equipo de salud para el establecimiento de una pauta sobre la aplicación de la PAP.

CONCLUSIONES

- ◆ Para el servicio de cirugía general del Hospital IVSS-Mérida, se unificaron los criterios de la PAP con la elaboración de un protocolo por un grupo multidisciplinario de la institución y participación del farmacéutico de acuerdo a las pautas establecidas internacionalmente.

- ◆ Se plantea como principal estrategia para optimizar el tratamiento antimicrobiano en el IAHULA, la formalización de un grupo multidisciplinario para la planificación y ejecución coordinada de los programas pertinentes, tales como elaboración y establecimiento de protocolos de la terapia y la profilaxis antimicrobiana, auditorías de las combinaciones de los antimicrobianos, actualización del programa de antimicrobianos de uso restringido, elaboración de estudios de utilización y registros de la epidemiología microbiológica de la institución. En el planteamiento de las estrategias se busca combinar las diferentes modalidades educativas, restrictivas y de consejo al prescriptor.

- ◆ El profesional farmacéutico es uno de los integrantes innatos de los grupos multidisciplinarios que deben conformarse en las instituciones de salud para el desarrollo de programas de optimización del uso de los antimicrobianos, situación que apremia de una sólida preparación en el área, así como la integración de estas actividades en su plan de trabajo; por lo tanto los servicios de farmacia deben considerar dentro de sus metas, la planificación y ejecución de los mismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. van de Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, Ferech M. European Antimicrobial Resistance Surveillance System Group; European Surveillance of Antimicrobial Consumption Project Group. Antimicrobial drug and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(11): 1722-30.
2. Gutiérrez M. y García-Rodríguez J. Encuesta multicéntrica nacional sobre utilización de antibióticos intravenosos. *Rev Esp Quimioterap.* 2006; 19(4): 349-56.
3. Bishara J, Hershkovitz D, Paul M, Rotenberg Z., Pitlik S. Appropriateness of antibiotic therapy on weekends versus weekdays. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60 (3): 625-28.
4. Dreser A, Wirtz VJ, Corbett KK, Echániz G. Uso de antibióticos en México: revisión de problemas y políticas. *Salud Pública México.* 2008; 5 (4): S480-S487. [Acceso 09-12-08] Disponible en <https://siid.insp.mx/textos/com-27001505.pdf>.
5. Fica AC, Cabello AM, Juliet C, Prado P y Bavestrello L. Consumo de antimicrobianos parenterales en diferentes hospitales de Chile durante el año 2005. *Rev Chil Infect.* 2008; 25 (6): 419-27.
6. MacDougall C and Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18(4): 638-56.
7. Relman D y Falkow S. Capítulo 1: Perspectiva molecular de la patogenicidad microbiana. En: *Enfermedades infecciosas principios y práctica.* 6ta ed. Madrid. Editorial Elsevier España S.A; 2006. p. 3-14.
8. Prast G y Alcamí J. Capítulo 2: Patogenia de las enfermedades infecciosas. En: *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* Madrid. Editorial Médica Panamericana SA; 2006. p. 19-33.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. González J y Calvo A. El despertar de la era antibiótica. *Revista Española de Quimioterapia*. 2005; 18(3): 247-51.
10. Belloso W. Historia de los antibióticos. *Rev. Hosp. Ital. B.* 2009;29(2):102-11
[Acceso 10-05-2010] Disponible en <http://revista.hospitalitaliano.org.ar>.
11. Gómez-Lus M, Calvo A, Prieto J. Capítulo 46: Antibióticos y quimioterápicos. Generalidades. En Velázquez *Farmacología básica y clínica*. 18ª ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana SA; 2009. p. 791-824.
12. Pintado V, Gudiol F. Capítulo 6: Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Principios generales. En: *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid. Editorial Médica Panamericana SA; 2006. p. 85-96.
13. Paul M, Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23(2):277-93.
14. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(3): 450-70.
15. Gavaldà J, Len O, Miró JM, Muñoz P, Montejo M, Alarcón A et al. Brief communication: treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis with ampicillin plus ceftriaxone. *Ann Intern Med.* 2007; 146(8): 574-9.
16. Diaz-Martin A, Martinez-Gonzalez M, Ferrer R, Ortiz-Leyba C, Piacentini E, Lopez-Pueyo MJ. Antibiotic prescription patterns in the empirical therapy of severe sepsis: combination of antimicrobials with different mechanisms of action reduces mortality. *Critical Care.* 2012; 16:R223 doi:10.1186/cc11869
17. Navarro F, Cuenca M, Pumarola T. Capítulo 11: Mecanismo de resistencia a los antimicrobianos. En: *Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Madrid. Editorial Médica Panamericana SA; 2006. p.153-66.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

18. Gumbo T. Capítulo 48: Principios generales del tratamiento antimicrobiano. En: Goodman & Gilman. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. México. McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012. p.1365-81.
19. Cantón R, Coque T y Baquero F. Capítulo 12: Evolución y perspectivas futuras de la resistencia a los antimicrobianos. En: Tratado SEIMC de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid. Editorial Médica Panamericana SA; 2006.p. 167-78.
20. Mascini EM, Bonten MJ. Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control. Clin Microbiol Infect. 2005; 11 (suppl): 43–56.
21. Kritsotakis EI, Christidou A, Roubelaki M, Tselentis Y, Gikas A. The dynamic relationship between antibiotic use and the incidence of vancomycin-resistant Enterococcus: time-series modelling of 7-year surveillance data in a tertiary-care hospital. Clinical Microbiology and Infection. 2008; 14(8):747-54.
22. Gudiol F, Aguado JM, Pascual A, Pujol M, Almirante B, Miró JM et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la bacteriemia y la endocarditis causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009; 27: 105-15.
23. Chaves F, Daskalaki M, Otero JR. Epidemiología de las infecciones por grampositivos multirresistentes. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008; 26(Supl 2): 4-12.
24. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2008; 61(1): 26-38.
25. Rodríguez-Baño J, Bischofberger C, Álvarez-Lerma F, Asensio A, Delgado T García-Arcal D et al. Vigilancia y control de *Staphylococcus aureus* resistente a

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

meticilina en hospitales Españoles. Documento de consenso GEIH-SEIMC y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26: 285-98.

26. Gomila Sard B, Pardo Serrano FJ, Moreno Muñoz R, Celades Porcar E, García del Busto Remón A. Antimicrobial susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates in Castellón. *Rev Esp Quimioter*. 2006; 19(1): 60-4.

27. Maortua H, Canut A, Ibáñez B, Martínez D, de Domingo M, Labora A. Relación entre la resistencia bacteriana intrahospitalaria y el consumo de antimicrobianos durante un período de 13 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(8): 441-8.

28. Kunz AN, Brook I. Emerging resistant Gram-negative aerobic bacilli in hospital-acquired infections. *Chemotherapy*. 2010; 56(6): 492-500.

29. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(1): 1-12.

30. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y; ReAct-Action on Antibiotic Resistance. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(3): 813-21.

31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidance for Control of Infections with carbapenem-resistant or carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* in acute care facilities. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58(10): 256-60.

32. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9(4): 228-36.

33. Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis*. 2008; 197(8): 1079-81.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

34. Arnau JM, Vallano A. Estudio de Utilización de Medicamentos. Medicamentos y Salud 2000; 3(1): 78-82. [Acceso 25/11/2008] Disponible en <http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/medicamentosysalud/mysv3n27277.pdf>.
35. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. Capítulo 2.9: Farmacoepidemiología y estudios de utilización de medicamentos. En: Farmacia Hospitalaria. 3ª ed. Madrid. . Fundación Española de Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 541-73.
36. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research 2003. [Acceso 05/05/2011] Disponible en: http://www.whooc.no/filearchive/publications/drug_utilization_research.pdf.
37. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Acceso 05/05/2011] Disponible en http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=J01CG&showdescription=n.
38. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema de clasificación ATC. BOE 264:8979-39019. [Acceso 26/04/2011] Disponible en <http://www.boe.es/boe/dias/2003/11/04/pdfs/A38970-39019.pdf>.
39. Cisneros JM, Ortiz-Leyba C, Lepe JA, Obando I, Conde M, Cayuela A et al. Uso prudente de antibióticos y propuestas de mejora desde la medicina hospitalaria. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010; 28(Supl 4): 28-31.
40. Pastor E, Eiros JM, Mayo A. Análisis comparativo de indicadores en los estudios de utilización de medicamentos. MEDIFAM. 2002; 12(1): 7-12.
41. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. J Antimicrob Chemother. 2010; 65: 163-68.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

42. López MC, Homs E, Vitales T. Análisis sistemático de la utilización de antibióticos como estrategia útil para mejorar la calidad de la prescripción. *Farm Hosp.* 2002; 26 (4): 215-18.
43. Lee H, Jung D, Yeom JS, Son JS, Jung SI, Kim YS et al. Evaluation of ceftriaxone utilization at multicenter study. *Korean J Intern Med.* 2009; 24(4): 374-80.
44. Souza NP, Noblat AC, Noblat L. Analysis of the use of imipenem at a university hospital following the restructuring of an antimicrobial audit system. *Braz J Infect Dis.* 2008; 12(6): 494-8.
45. Al-Momany NH, Al-Bakri AG, Makahleh ZM, Wazaify MM. Adherence to international antimicrobial prophylaxis guidelines in cardiac surgery: a Jordanian study demonstrates need for quality improvement. *J Manag Care Pharm.* 2009; 15(3):262-71.
46. Ballesteros DR, Rebollo RH, Gutiérrez JL, Portillo JA, Zubillaga S, Ramos E. Cumplimiento de profilaxis antibiótica en un Servicio de Urología. *Actas Urol Esp.* 2008; 32(4):446-454
47. Grau S, Fondevilla E, Mojal S, Palomar M, Vallès J, Gudiol F; VINCAt Antimicrobial Group. Antibiotic consumption at 46 VINCAt hospitals from 2007 to 2009, stratified by hospital size and clinical services. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30 (Suppl 3):43-51.
48. de With K, Meyer E, Steib-Bauert M, Schwab F, Daschner FD, Kern WV. Antibiotic use in two cohorts of German intensive care units. *J Hosp Infect.* 2006; 64(3): 231-7.
49. Aldeyab MA, Kearney MP, McElnay JC, Magee FA, Conlon G, Gill D et al; ESAC Hospital Care Subproject Group. A point prevalence survey of antibiotic prescriptions: benchmarking and patterns of use. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71(2): 293-6.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

50. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Campaña de Prevención de la Resistencia a los Antimicrobianos. [Acceso 26/05/2011] Disponible en <http://www.paho.org/Project.asp?SEL=TP&LNG=SPA&CD=SHGLA>
51. Rossi A, Tokumoto M, Galas M, Soloaga R, Corso A. Vigilancia de la resistencia a los antibacterianos en Argentina. Programa WHONET, 1995–1996. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 1999; 6(4): 234-41
52. The European Centre of Disease Prevention and Control. [Acceso 26/04/2011] Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/EN/ABOUTUS/Pages/AboutUs.aspx>.
53. Campos J, Pérez-Vázquez M, Oteo J. Las estrategias internacionales y las campañas para promover el uso prudente de los antibióticos en los profesionales y los usuarios. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(Supl 4):50-54
54. European Surveillance of Antimicrobial Consumption. [Acceso 25/04/2011] Disponible en http://app.esac.ua.ac.be/public/index.php/en_gb/esac/what.
55. Peredo MA. Alianza para el Uso Prudente de Antimicrobianos (APUA, por sus siglas en inglés). *Enf inf microbiol*. 2009; 29 (1): 37-40.
56. Comisión Europea. Cómo convertir nuestros hospitales en lugares seguros. [Acceso 30/04/2011] Disponible en http://www.abdn.ac.uk/arpac/ARPAC_ES.pdf.
57. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM; ARPAC Steering Group. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 58: 657-60.
58. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo J R, Alvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012; 30(1): 22.e1-e23

59. Cheng VC, To KK, Li IW, Tang BS, Chan JF, Kwan S et al. Antimicrobial stewardship program directed at broad-spectrum intravenous antibiotics prescription in a tertiary hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009; 28: 1447–56.

60. Olin JL. Multidisciplinary approach to optimizing antibiotic prophylaxis of surgical-site infections. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63(23): 2312-4.

61. García-Vázquez E, Fernández B, Pareja A, Gómez J, de la Rubia A. Resultados farmacoeconómicos de una intervención para implantar un programa de profilaxis antibiótica quirúrgica en un hospital universitario. *Cir Esp*. 2008; 84(6): 333-6.

62. Buising KL, Thursky KA, Robertson MB, Black JF, Street AC, Richards MJ et al. Electronic antibiotic stewardship—reduced consumption of broad-spectrum antibiotics using a computerized antimicrobial approval system in a hospital setting. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62: 608-16.

63. Brown EM, Nathwani D. Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55(1): 6-9.

64. Cooke FJ, Holmes AH. The missing care bundle: antibiotic prescribing in hospitals. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 30(1): 25-9.

65. Resar R, Pronovost P, Haraden C, Simmonds T, Rainey T, Nolan T. Using a bundle approach to improve ventilator care processes and reduce ventilator-associated pneumonia. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2005; 31(5): 243-48.

66. Institute of Health Improvement. Bundle up for safety. What is a bundle? [Acceso 20-10-11] Disponible en:
<http://www.ihl.org/knowledge/Pages/ImprovementStories/WhatIsaBundle.aspx>.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

67. Petrosillo N, Drapeau CM, Nicastrì E, Martini L, Ippolito G, Moro ML. Surgical site infections in Italian hospitals: a prospective multicenter study. *BMC Infect Dis.* 2008; 8:34.
68. Perencevich E, Sands K, Cosgrove S, Guadagnoli E, Meara E, Platt R. Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharged. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9 (2):196-203.
69. de Lissovoy G, Fraeman K, Hutchins V, Murphy D, Song D, Vaughn BB. Surgical site infection: incidence and impact on hospital utilization and treatment costs. *Am J Infect Control.* 2009; 37: 387-97.
70. Coello R, Charlett A, Wilson J, Ward V, Pearson A, Borriello P. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect.* 2005; 60: 93-103.
71. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20:250-78.
72. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991; 91(3B):152S-157S.
73. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(18): 1839–88.
74. Gómez MI, Acosta-Gnass SI, Mosqueda-Barboza L, Basualdo JA. Reduction in surgical antibiotic prophylaxis expenditure and the rate of surgical site infection by

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

means of a protocol that controls the use of prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27(12):1358-65.

75. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Mensa J, Trilla A, Cainzos M. Profilaxis con antimicrobianos en cirugía. Documento de consenso. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20(7): 335-40.

76. Gagliardi A, Fenech D, Eskicioglu C, Nathens A, McLeod R. Factors influencing antibiotic prophylaxis for surgical site infection prevention in general surgery: a review of the literature. *Can J Surg.* 2009; 52(6): 481-9.

77. Stratchounski LS, Taylor EW, Dellinger EP, Pechere JC. Antibiotic policies in surgery: a consensus paper. *Int J Antimicrob Agents.* 2005; 26(4): 312-22.

78. Bratzler D W, Houck P M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Inf Dis.* 2004; 38: 1706-15.

79. Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(7):686-701.

80. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline. [Acceso 19/12/2010] Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf>.

81. Lundine K, Nelson S, Buckley R, Putnis S, Duffy P. Adherence to perioperative antibiotic prophylaxis among orthopedic trauma patients. *Can J Surg.* 2010; 53(6): 367-72.

82. Bratzler DW, Houck PM, Richards C, Steele L, Dellinger EP, Fry DE et al. Use of antimicrobial prophylaxis for major surgery: baseline results from the National Surgical Infection Prevention Project. *Arch Surg.* 2005; 140: 174-82.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

83. Imai-Kamata S, Fushimi K. Factors associated with adherence to prophylactic antibiotic therapy for elective general surgeries in Japan. *Int J Qual Health Care*. 2011; 23(2): 167-72.
84. Slobogean GP, O'Brien PJ, Brauer CA. Single-dose versus multiple-dose antibiotic prophylaxis for the surgical treatment of closed fractures. *Acta Orthop*. 2010; 81: 256-62. Erratum in *Acta Orthop*. 2010; 8(5): 647
85. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000; 101:2916-21.
86. De Chiara S, Chiumello D, Nicolini R, Vigorelli M, Cesana B, Bottino N et al. Prolongation of antibiotic prophylaxis after clean and clean-contaminated surgery and surgical site infection. *Minerva Anestesiologica*. 2010; 76(6): 413-9.
87. Ozgun H, Ertugrul BM, Soyder A, Ozturk B, Aydemir M. Peri-operative antibiotic prophylaxis: adherence to guidelines and effects of educational intervention. *Int J Surg*. 2010; 8(2): 159-63.
88. Hand K. Antibiotic pharmacists in the ascendancy. *J Antimicrob Chemother*. 2007; 60 (Suppl 1): i73-6.
89. Goff DA. Antimicrobial stewardship: bridging the gap between quality care and cost. *Curr Opin Infect Dis*. 2011; 24 (Suppl 1): S11-20.
90. von Gunten V, Troillet N, Beney J, Boubaker K, Lüthi JC, Taffé P et al. Impact of an interdisciplinary strategy on antibiotic use: a prospective controlled study in three hospitals. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 55(3): 362-6.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

91. Chan YY, Lin TY, Huang CT, Deng ST, Wu TL, Leu HS et al. Implementation and outcomes of a hospital-wide computerised antimicrobial stewardship programme in a large medical centre in Taiwan. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38(6): 486-92.
92. Bond CA, Raehl CL. Clinical and economic outcomes of pharmacist-managed antimicrobial prophylaxis in surgical patients. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(18): 1935-42.
93. Elligsen M, Walker SA, Pinto R, Simor A, Mubareka S, Rachlis A et al. Audit and feedback to reduce broad-spectrum antibiotic use among intensive care unit patients: a controlled interrupted time series analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012; 33(4): 354-61.
94. Grau S. Impacto de los estudios de consumo de antimicrobianos en la adecuación de su prescripción en el ámbito hospitalario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 [Article in press].
95. Nathwani D, Sneddon J, Malcolm W, Wiuff C, Patton A, Hurding S et al; Scottish Antimicrobial Prescribing Group. Scottish Antimicrobial Prescribing Group (SAPG): development and impact of the Scottish National Antimicrobial Stewardship Programme. *Int J Antimicrob Agents*. 2011; 38(1): 16-26.
96. Hadi U, Duerink DO, Lestari ES, Nagelkerke NJ, Keuter M, Huis in't Veld D et al. Audit of antibiotic prescribing in two governmental teaching hospitals in Indonesia. *Clin Microbiol Infect*. 2008; 14: 698-707.
97. Guimarães L, de Oliveira L. Audit of Antibiotic Use in a Brazilian University Hospital. *Braz J Infect Dis*. 2004; 8(4): 272-80.
98. Alfandari S, Bonenfant C, Depretere L, Beaucaire G; ARECLIN Hospital Pharmacists Study Group. Use of 27 parenteral antimicrobial agents in north of France hospitals. *Med Mal Infect*. 2007; 37(2): 103-7.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

99. OMS/OPS. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la salud. 10ª revisión. Publicación científica No 554.
100. Quintero GA, Anaya DA. Infección del sitio operatorio. En: Infección en Cirugía. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 153-164.
101. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. [Acceso: 03/05/2011]. Disponible en <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>.
102. Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, Edwards JR, Richards C, Tolson JS. Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992-1998: the National Nosocomial Infections Surveillance System basic SSI risk index. *Clin Infect Dis.* 2001; 33 (Suppl 2): S69-77.
103. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Washington, D.C. OPS, © 2004.
104. The Medical Letter. Antimicrobial prophylaxis for surgery. *Treat Guidel Med Lett.* 2009; 7(82): 47-52.
105. Dellinger EP, Gross PA, Barrett TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE Jr, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 1994; 18(3): 422-7.
106. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. *The Sanford guide to antimicrobial therapy.* 35th ed. Hyde Park, VT: Antimicrobial Therapy; 2005. p.123–5.
107. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. *Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(2): 159-77.

108. Pakyz AL, Oinonen M, Polk RE. Relationship of carbapenem restriction in 22 university teaching hospitals to carbapenem use and carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(5): 1983-6.

109. Avdic E, Cushinotto LA, Hughes AH, Hansen AR, Efird LE, Bartlett JG et al. Impact of an Antimicrobial Stewardship Intervention on Shortening the Duration of Therapy for Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(11):1581-7.

110. Talpaert MJ, Gopal Rao G, Cooper BS, Wade P. Impact of guidelines and enhanced antibiotic stewardship on reducing broad-spectrum antibiotic usage and its effect on incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(9):2168-74.

111. del Arco A, Tortajada B, de la Torre J, Olalla J, Padra JL, Montiel N et al. [Results of a counselling programme in antibiotic treatment in a secondary hospital]. *Rev Esp Quimioter.* 2011; 24(2):96-8.

112. Miyawaki K, Miwa Y, Tomono K, Kurokawa N. Impact of antimicrobial stewardship by infection control team in a Japanese teaching hospital. *Yakugaku Zasshi.* 2010; 130(8): 1105-11.

113. Bauer KA, West JE, Balada-Llasat JM, Pancholi P, Stevenson KB, Goff DA. An antimicrobial stewardship program's impact with rapid polymerase chain reaction methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*/S. aureus blood culture test in patients with S. aureus bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(9): 1074-80.

114. Toth NR, Chambers RM, Davis SL. Implementation of a care bundle for antimicrobial stewardship. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67(9): 746-9.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

115. Dumartin C, Rogues AM, Amadéo B, Péfau M, Venier AG, Parneix P et al. Antibiotic usage in south-western French hospitals: trends and association with antibiotic stewardship measures. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(7):1631-7.
116. Paño-Pardo JR, Padilla B, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Mora-Rillo M et al. [Monitoring activities and improvement in the use of antibiotics in Spanish hospitals: results of a national survey]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(1):19-25.
117. Yan RC, Shen SQ, Chen ZB, Lin FS, Riley J. The role of prophylactic antibiotics in laparoscopic cholecystectomy in preventing postoperative infection: a meta-analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2011; 21(4): 301-6.
118. Sanabria A, Dominguez LC, Valdivieso E, Gomez G. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (12): CD005265.
119. Choudhary A, Bechtold ML, Puli SR, Othman MO, Roy PK. Role of prophylactic antibiotics in laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12(11): 1847-53.
120. Zhou H, Zhang J, Wang Q, Hu Z. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 29(10): 1086-95.
121. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendicectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; (3): CD001439.
122. Sharma N, Garg PK, Hadke NS, Choudhary D. Role of prophylactic antibiotics in laparoscopic cholecystectomy and risk factors for surgical site infection: a randomized controlled trial. *Surg Infect (Larchmt).* 2010; 11(4): 367-70.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

123. Uludag M, Yetkin G, Citgez B. The role of prophylactic antibiotics in elective laparoscopic cholecystectomy. *J Soc Laparoendoscopic Surg.* 2009; 13(3): 337-41.
124. Yildiz B, Abbasoglu O, Tirnaksiz B, Hamaloglu E, Ozdemir A, Sayek I. Determinants of postoperative infection after laparoscopic cholecystectomy. *Hepatogastroenterology.* 2009; 56(91-92): 589-92.
125. Dervisoglou A, Tsiodras S, Kanellakopoulou K, Pinis S, Galanakis N, Pierakakis S et al. The value of chemoprophylaxis against *Enterococcus* species in elective cholecystectomy: a randomized study of cefuroxime vs ampicillin-sulbactam. *Arch Surg.* 2006; (12): 1162-7.
126. Mui LM, Ng CS, Wong SK, Lam YH, Fung TM, Fok KL et al. Optimum duration of prophylactic antibiotics in acute non-perforated appendicitis. *ANZ J Surg.* 2005; 75(6): 425-8.
127. Chang WT, Lee KT, Chuang SC, Wang SN, Kuo KK, Chen JS et al. The impact of prophylactic antibiotics on postoperative infection complication in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Am J Surg.* 2006; 191(6): 721-5.
128. Aparici JV, Taboada C. Estudio de la utilización de antibióticos de un hospital comarcal años 1998-2002. *Farm Hosp.* 2004; 28 (6): 410-18.
129. Lode HM. Rational antibiotic therapy and the position of ampicillin/sulbactam. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32(1): 10-28.
130. Rafailidis PI, Ioannidou EN, Falagas ME. Ampicillin/sulbactam: current status in severe bacterial infections. *Drugs.* 2007; 67: 1829-49.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

131. de With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparasion of Defined versus Recommended versus Daily Doses for Measuring Hospital Antibiotic Consumption. *Infection*. 2009; 37(4): 349-52.
132. Benko R, Matuz M, Doro P, Viola R, Hajdu E, Monnet MD, Soos G. Hungarian Hospital Antibiotic Consumption at the Regional Level, 1996–2005. *Infection*. 2009; 37(2):133-37.
133. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al; for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008; 36(1): 296-327.
134. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004; 328(7441): 668.
135. van Kasteren ME, Mannien J, Kullberg B, de Boer A, Nagelkerke N, Ridderhof M, Wille J and Gyssens I. Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56: 1094–102.
136. van Kasteren ME, Mannien J, Ott A, Kullberg B, de Boer A, and Gyssens I. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *CID*; 2007:44.
137. Queiroz R, Grinbaum RS, Galvão LL, Tavares FG, Bergsten-Mendes G. Antibiotic Prophylaxis in Orthopedic Surgeries: The Results of an Implemented Protocol. *Braz J Infect Dis*. 2005; 9(4): 283-87.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

138. Tourmousoglou CE, Yiannakopoulou ECh, Kalapothaki V, Bramis J, St Papadopoulos J. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 214-18.
139. Díaz-Agero-Pérez C, Pita-López MJ, Robustillo-Rodela A, Figuerola-Tejerina A, Monge-Jodrá V; Grupo de Trabajo INCLIMECC de la Comunidad de Madrid. Evaluación de la infección de herida quirúrgica en 14 hospitales de la Comunidad de Madrid: estudio de incidencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(4): 257–62.
140. Londoño FA, Morales EJ, Murilla BM. Características epidemiológicas y factores de riesgo relacionados con la infección en el sitio operatorio en procedimientos de cirugía general. *Rev Chil Cir.* 2011; 63(6): 559-65.
141. Iñigo JJ, Bermejo B, Oronoz B, Herrera J, Tarifa A, Pérez F, Miranda C, Lera JM. Infección de sitio quirúrgico en un servicio de cirugía general. Análisis de cinco años y valoración del índice National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS). *Cir Esp.* 2006; 79(4): 224-30.
142. Biscione FM, Couto RC, Pedrosa TM, Neto MC. Comparison of the risk of surgical site infection after laparoscopic cholecystectomy and open cholecystectomy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28(9): 1103-6.
143. Varela JE, Wilson SE, Nguyen NT. Laparoscopic surgery significantly reduces surgical-site infections compared with open surgery. *Surg Endosc.* 2010; 24(2): 270-6.
144. Yang Y, McBride M, Rodvold K, Tverdek F, Trese A, Hennenfent J et al. Hospital policies and practices on prevention and treatment of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67(12): 1017-24.
145. Gil-Navarro MV, Muñoz-Cortea R, Herrero M, Santos MD, Cordero E y Bautista J. Actuación de un equipo multidisciplinario en el control de la prescripción de ertapenem. *Farm Hosp.* 2009; 33(1): 48-52.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

146. Goryachkina K, Babak S, Burbello A, Wettemark B, Bergman U. Quality use of medicines: A new method of combining antibiotic consumption and sensitivity data—application in a Russian hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008; 17: 636–44.
147. Bousat S, Demoré B, Lozniewski A, Aissa N, Rabaud C. How to improve the collection and analysis of hospital antibiotic consumption: Preliminary results of the ConsoRes software experimental implementation. *Med Mal Infect.* 2012; 42(4): 154-60.

ANEXOS

ANEXOS

ANEXO 1
Recogida de datos. Estudio de utilización de antimicrobianos.
IAHULA-Mérida. 2009

| | | | | |
|---|--------------|--------------------------|---------------|-------|
| 1. no. Paciente | | 2. Sexo | Hombre | Mujer |
| 3. Edad | | 4. Estancia Hospitalaria | | |
| 5. Paciente | | Quirúrgico | No quirúrgico | |
| 6. Tipo de intervención principal | | | | |
| 7. Exposición a los antimicrobiano (Clasificación ATC-J01) | SI | NO | | |
| 8. Número de antimicrobianos recibidos (Clasificación ATC-J01) | | | | |
| 9. Antimicrobianos | dosis diaria | días tratamiento | dosis total | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| 10. Número de antimicrobianos en combinación | uno | dos | tres o más | |
| 11. Primera combinación entre antimicrobianos (Clasificación ATC-J01) | | | | |
| | | | | |

ANEXO 2
Clasificación del estado físico ASA,
AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS¹⁰¹

ASA Physical Status

| | |
|----------|---|
| 1 | A normal healthy patient |
| 2 | A patient with mild systemic disease |
| 3 | A patient with severe systemic disease |
| 4 | A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life |
| 5 | A moribund patient who is not expected to survive without the operation |
| 6 | A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes |

Fuente: AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS. Disponible en <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>

ANEXO 3.
Formato recogida de datos. Descripción de la Profilaxis
Antimicrobiana Perioperatoria. Hospital IVSS-Mérida. 2010

| | | | | | | | | | | |
|--|--|--------------------------|--------|----------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|----------------|----------|---------|
| 1. no. Paciente | | 3. Sexo | Hombre | Mujer | | | | | | |
| 2. Edad | | 4. Estancia Hospitalaria | | | | | | | | |
| 5. Estancia preoperatoria | | <24H | 24H | ≥ 48H | | | | | | |
| 6. Estancia postoperatoria | | 24H | ≥ 48H | ≥ 72H | | | | | | |
| 7. Tipo de cirugía | | Urgencia | | Electiva | | | | | | |
| 8. Tipo cirugía específica | | Colecistectomía | | Apendicectomía | | | | | | |
| 9. Duración de la cirugía | <table border="1"> <tr> <td>Colecistectomía</td> <td>≤ 2 horas</td> <td>> 2horas</td> </tr> <tr> <td>Apendicectomía</td> <td>≤ 1 hora</td> <td>> 1hora</td> </tr> </table> | | | | Colecistectomía | ≤ 2 horas | > 2horas | Apendicectomía | ≤ 1 hora | > 1hora |
| Colecistectomía | ≤ 2 horas | > 2horas | | | | | | | | |
| Apendicectomía | ≤ 1 hora | > 1hora | | | | | | | | |
| 10. Clasificación ASA | <table border="1"> <tr> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> </table> | | | | 1 | 2 | 3 | 4 | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | | | | | | | |
| 11. Tipo cirugía según grado contaminación | <table border="1"> <tr> <td>1. Limpia</td> <td>3. Contaminada</td> </tr> <tr> <td>2. Limpia-contaminada</td> <td>4. Sucia</td> </tr> </table> | | | | 1. Limpia | 3. Contaminada | 2. Limpia-contaminada | 4. Sucia | | |
| 1. Limpia | 3. Contaminada | | | | | | | | | |
| 2. Limpia-contaminada | 4. Sucia | | | | | | | | | |
| 12. Evolución de la apendicitis | <table border="1"> <tr> <td>1. Catarral</td> <td>3. Supurativa</td> </tr> <tr> <td>2. Flegmonosa</td> <td>4. Gangrenosa</td> </tr> </table> | | | | 1. Catarral | 3. Supurativa | 2. Flegmonosa | 4. Gangrenosa | | |
| 1. Catarral | 3. Supurativa | | | | | | | | | |
| 2. Flegmonosa | 4. Gangrenosa | | | | | | | | | |
| 13. Índice NNIS | <table border="1"> <tr> <td>1. Riesgo 0</td> <td>2. Riesgo 1</td> <td>3. Riesgo 2</td> </tr> </table> | | | | 1. Riesgo 0 | 2. Riesgo 1 | 3. Riesgo 2 | | | |
| 1. Riesgo 0 | 2. Riesgo 1 | 3. Riesgo 2 | | | | | | | | |
| 14. Profilaxis antimicrobiana | <table border="1"> <tr> <td>SI</td> <td>NO</td> </tr> </table> | | | | SI | NO | | | | |
| SI | NO | | | | | | | | | |
| 15. Antimicrobiano (s) preoperatorio(s) | <table border="1"> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> </table> | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 16. Momento de la administración 1era dosis | <table border="1"> <tr> <td>1. ≤ 60 min</td> <td>2. 60 - 120 min</td> <td>3. >120 min</td> </tr> </table> | | | | 1. ≤ 60 min | 2. 60 - 120 min | 3. >120 min | | | |
| 1. ≤ 60 min | 2. 60 - 120 min | 3. >120 min | | | | | | | | |
| 17. Momento administración última dosis | <table border="1"> <tr> <td>≤24 horas</td> <td>> 24 horas</td> </tr> </table> | | | | ≤24 horas | > 24 horas | | | | |
| ≤24 horas | > 24 horas | | | | | | | | | |
| 18. Antimicrobiano (s) postoperatorio (s) | <table border="1"> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> </table> | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |
| 19. Complicación Infección del Sitio Operatorio (ISO) | <table border="1"> <tr> <td>Sí</td> <td>NO</td> </tr> </table> | | | | Sí | NO | | | | |
| Sí | NO | | | | | | | | | |
| 20. Clasificación de la Infección del sitio operatorio (ISO) | <table border="1"> <tr> <td>1. Incisional superficial</td> <td>2. Incisional profunda</td> <td>3. Órgano o espacio</td> </tr> </table> | | | | 1. Incisional superficial | 2. Incisional profunda | 3. Órgano o espacio | | | |
| 1. Incisional superficial | 2. Incisional profunda | 3. Órgano o espacio | | | | | | | | |

ANEXO 4

**Grado de evidencia usado por la ASHP para la Therapeutic Guidelines on
Antimicrobial Prophylaxis in Surgery ⁷³**

| | |
|--------------------|---|
| Level I: | (evidence from large, well-conducted randomized, controlled clinical trials or a meta-analysis) |
| Level II: | (evidence from small, well-conducted randomized, controlled clinical trials) |
| Level III: | (evidence from well-conducted cohort studies) |
| Level IV: | (evidence from well-conducted case-control studies) |
| Level V: | (evidence from uncontrolled studies that were not well conducted) |
| Level VI: | (conflicting evidence that tends to favor the recommendation) |
| Level VII: | (expert opinion) |
| Category A: | (levels I-III) |
| Category B: | (levels IV-VI) |
| Category C: | (level VII) |

ANEXO 5

Documento de consenso. Profilaxis con antimicrobianos en cirugía. Sociedad de Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica⁷⁵

Definición de la potencia de cada recomendación

Categoría Definición

A Buena evidencia para recomendar su uso

B Moderada evidencia para recomendar su uso

C Pobre evidencia para recomendar o para contraindicar su uso

Definición de la calidad de la evidencia sobre la que se basa la recomendación

Grado Definición

I Al menos un ensayo clínico correctamente aleatorizado

II Al menos un ensayo clínico no aleatorizado, o un estudio de cohortes o de casos control, preferiblemente de más de un centro, o resultados espectaculares de ensayos no controlados.

III Opinión de expertos

ANEXO 6

Folleto del Protocolo de Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria

| INTERVENCIÓN | ANTIMICROBIANO | DOSES | VÍA | DURACIÓN DE LA PROFILAXIS | PRIMERA DOSES |
|---|--|--|----------------------------|--|--|
| Colectostomía abierta | Cefazolina 4.5 Alternativa ¹ Ampicilina/sulbactam 3g | 2g 3g | EV EV | Una dosis Considerar repetir la dosis | Administrar 5 minutos antes de la inducción anestésica ¹ En los casos de Gentamicina 30 minutos antes inducción anestésica ² Metronidazol 60 minutos antes inducción anestésica ² |
| Colectostomía laparoscópica (Paciente alto riesgo) | Cefazolina 10, 11 | 2g | EV | Una dosis Considerar repetir la dosis | |
| Apendicectomía (no perforada) | Cefazolina + Metronidazol 10, 11 Alternativa 10, 11 Ampicilina/sulbactam Aeróbicos penicilina ¹ Metronidazol ² Gentamicina | 2g (0.5g) 3g (0.5g) 2mg/kg | EV EV EV EV EV | Una dosis Si durante la intervención se evidencia absceso o perforación continuar el tratamiento hasta respuesta clínica ¹ | |

Referencia bibliográfica:

1. Stractobouski LS, Taylor EW, Dellinger EP, Pectem JC. Antibiotic policies in surgery: a consensus paper. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26(4):312-22.
2. Antibiotic Prophylaxis in Surgery. Disponible en URL: http://www.surgicalcriticalcare.net/Guidelines/antibiotic_prophylaxis.pdf.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery: A national clinical guideline. Disponible en URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf>
4. Bratzler D W, Houck P M. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Inf Dis* 2004; 38: 1706-15.
5. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* 1999; 56(15): 1839-83.
6. Cisneros JM, Rodríguez-Baño J, Mensa J, Trilla A, Calvo M. Profilaxis con antimicrobianos en cirugía. Documento de consenso. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20(7):335-40
7. Quintero GA, Anaya DA. Infección del sitio operatorio. En: *Infección en Cirugía*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 153-64.
8. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guidelines for prevention of surgical site infection. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:250-78.
9. Organización Panamericana de la Salud Guía para el tratamiento de las enfermedades infecciosas. Washington, D.C.: OPS; © 2004.
10. Treatment guidelines from The Medical Letter, vol 7 (52): 2009.
11. Entler MJ, Barani E, Camon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc*. 2011 Jul;86(7):686-701.

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA PERIOPERATORIA

HOSPITAL II. "DR. TULLIO CARNEVALI SALVATIERRA"
Unidad de Cirugía General

Mérida 2012

Autores:
Colmenares, M^a Eugenia
Lahastida, César

Colaboradores:
García, M^a Gabriela
Uzcátegui, Eida

Objetivo

Se ha consensado una guía para la aplicación de la profilaxis antimicrobiana perioperatoria en la Unidad de Cirugía General del Hospital II "Dr. Tulio Carnevali Salvatierra, con el objetivo de:

1. Garantizar la calidad asistencial de los pacientes sometidos a una intervención en el área de cirugía general.
2. Establecer la guía para unificar criterios en la pauta de la profilaxis antimicrobiana perioperatoria (PAP).
3. Promover el uso racional y efectivo de los antimicrobianos en el área quirúrgica.

Responsabilidad de aplicación y alcance:

La ejecución de la presente guía es tarea de todo el equipo de trabajo (médicos, enfermeras, farmacéuticos), con la que se pretende establecer directrices, que generen acuerdos en la práctica, sin embargo, debe considerarse la particularidad de cada paciente así como reconocer aquellos casos especiales como la disfunción renal, hepática, sobrepeso y cualquier otro de importancia. Además está sujeta a revisiones y actualizaciones que se juzguen pertinentes.



La Profilaxis Antimicrobiana Perioperatoria se utiliza para reducir la incidencia de la Infección Sitio Operatorio (ISO), considerando a su vez un uso prudente del antimicrobiano, colaborando así en la reducción de la aparición de multiresistencia¹, en general una política para la PAP debe incluir los siguientes aspectos:

- 1. Indicación de la PAP**
Recomendada cuando el riesgo de contaminación bacteriana perioperatorio es alto, como en las cirugías limpias-contaminadas y contaminadas^{2,3}. Es controversial la indicación de la PAP en las cirugías limpias y cuando el riesgo de ISO es muy bajo⁴.
- 2. Elección del antimicrobiano:**
En general el agente antimicrobiano escogido debe ser activo frente a los posibles microorganismos que van a provocar el proceso infeccioso postquirúrgico, por ser los habituales en el territorio a intervenir y los aportados del exterior (origen endógeno y exógeno respectivamente)⁵.
- 3. Inicio de la profilaxis:**
La primera dosis de la profilaxis antimicrobiana, tiene como fin conseguir niveles en sangre y tejido durante el tiempo que dure la intervención, alcanzando las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI)⁶. La dosis del antibiótico debe comenzar dentro de 60 minutos antes de la incisión, sin embargo cuando se indica una fluorquinolona o vancomicina la infusión debe iniciarse dentro de los 120 minutos antes de la incisión para prevenir reacciones asociadas a los antibióticos⁶. Con sus excepciones, se ha indicado que el mejor momento para la administración de la profilaxis es en la inducción de la anestesia^{1,2,4}.
- 4. Duración**
Se ha descrito que la profilaxis con antimicrobianos luego de cerrada la herida es innecesaria, al comparar la profilaxis con una sola dosis y con múltiples dosis, no presenta un beneficio adicional⁷. Para la mayoría de los procedimientos se ha sugerido que la profilaxis antimicrobiana sea descontinuada dentro de las 24 horas después de culminada la cirugía^{8,9}. En caso de hemorragia masiva intraoperatoria o cirugía prolongada se debe readministrar una segunda dosis^{1,2,4}.
- 5. Administración del antimicrobiano**
La vía intravenosa es la preferida^{2,4,6}, también se utiliza la vía oral para la descontaminación de las operaciones electivas colorectal⁶.
1. Todas las cefalosporinas deben ser administradas en perfusión durante 5 minutos⁶.
2. Los aminoglucósidos y la dindamicina, en 30 minuto de perfusión⁶.
3. La vancomicina y metronidazol deben ser perfundidos lentamente, en un período de 60 minutos⁶.

Seguimiento de la Infección del Sitio Operatorio:
Para el seguimiento de la ISO en el Hospital, se determinan como criterios:

Factores de riesgo asociados a la ISO por la NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) que incluye tres¹⁰:

1. Duración de la cirugía, sobre el percentil 75 se añade un punto al riesgo.
2. Índice ASA, pacientes con un ASA de 3,4 y 5, se agrega un punto al riesgo.
3. Clasificación de la contaminación de la cirugía: para la herida contaminada y sucia se añade un punto al riesgo.

ANEXO 7

Artículo publicado derivado de la tesis

Adecuación de la profilaxis antimicrobiana perioperatoria en apendicitis

ATENCIÓN FARMACÉUTICA
VOL. 14, N.º 4, JULIO 2012 245

ORIGINAL

ADECUACIÓN DE LA PROFILAXIS
ANTIMICROBIANA PERIOPERATORIA
EN APENDICITISCOLMENARES MARÍA EUGENIA, LABASTIDA CÉSAR,
AZNARTE PADIAL PILAR, CALLEJA HERNÁNDEZ MIGUEL ÁNGEL,
MARTÍNEZ MARTÍNEZ FERNANDO

RESUMEN

Objetivo: Describir la profilaxis antimicrobiana perioperatoria en la apendicitis aguda no complicada, como estudio previo a un protocolo.

Método: Se realizó un estudio observacional descriptivo, en pacientes con apendicitis aguda no complicada durante el año 2010. Se analizó: grado de contaminación de la cirugía, tipo de antimicrobiano, momento de la administración, duración de la profilaxis y la tasa de infección en el sitio operatorio.

Resultados: Se estudió un total de 77 casos. La ampicilina-sulbactam fue el antibiótico utilizado en el 44,2%. En un 41,6% el antimicrobiano fue administrado en la hora previa a la cirugía. Su administración se prolongó más de 24 horas en 79,2%. La frecuencia de Infección del Sitio Operatorio se estimó en 6,5%.

Conclusiones: La selección del antimicrobiano, su administración durante la inducción anestésica y evitar su prolongación más de 24 horas, son los aspectos fundamentales a protocolizarse para una adecuada profilaxis antimicrobiana en esta intervención.

COLMENARES M.E. Farmacéutica. Profesora Cátedra de Farmacia Hospitalaria.
LABASTIDA C. Médico Especialista en Cirugía General. Jefe del Servicio de Cirugía General.^{*}

AZNARTE PADIAL P. Dra. en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.^{**}

CALLEJA HERNÁNDEZ M.A. D. en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio.^{***}

MARTÍNEZ MARTÍNEZ F. Dr. en Farmacia. Profesor Titular de Fisiología.^{***}

Cátedra de Farmacia Hospitalaria. Dpto. de Farmacia Galénica. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

^{*} Servicio de Cirugía General, Hospital Doctor Tulio Carnevali, Salvatierra, Mérida, Venezuela.

^{**} Unidad Clínica de Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, España.

^{***} Dpto. de Química Física. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada, España.

Aten Farm 2012; 14(4): 245-50.

Recibido: 10-11-11. Aceptado: 15-2-12.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA – APENDICITIS AGUDA NO COMPLICADA – PROTOCOLO

ABSTRACT

Objective: To describe the perioperative antimicrobial prophylaxis in severe uncomplicated appendicitis, as a study prior to a protocol.

Method: We conducted a descriptive observational study in patients with severe uncomplicated appendicitis during the year 2010. We also analyzed: the degree of surgical contamination, type of antimicrobial, time of administration, prophylaxis duration and rate of infection at the surgery site.

Results: We studied a total of 77 cases. Ampicillin/sulbactam was the antibiotic used in 44.2% of those. In 41.6% of cases, the antimicrobial was administered within the hour prior to surgery. Its administration lasted more than 24 hours in 79.2% of cases. The rate of infection at the operative site was estimated at 6.5%.

Conclusions: The antimicrobial selection, its administration during anesthetic induction and the avoidance of prolonging it for more than 24 hours, are the main aspects to be included in the protocol for an appropriate antimicrobial prophylaxis in this intervention.

ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS – ACUTE UNCOMPLICATED APPENDICITIS – PROTOCOL

INTRODUCCIÓN

Existe una preocupación generalizada de hacer un uso adecuado de los antimicrobianos, con el fin de conseguir los resultados esperados en la terapia del paciente, disminuir los riesgos de los efectos adversos, promo-

ver la mejor relación coste-eficacia y disminuir la resistencia antimicrobiana.¹⁻² Una parte importante del uso inapropiado de los antimicrobianos se debe a un uso excesivo de los mismos, contribuyendo a la aparición de resistencias. Se ha descrito que el esfuerzo de los pro-