



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

# **ANÁLISIS DE LA CALIDAD DE USO DE PIPERACILINA/ TAZOBACTAM EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

Reyes Peña Fernández

Sevilla, 2017



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

Grado en Farmacia

Departamento de prácticas tuteladas-FH-Macarena

Trabajo Fin de Grado

Trabajo de carácter experimental

Análisis de la calidad de uso de piperacilina/tazobactam en un Hospital de tercer nivel

#### **AUTOR**

Reyes Peña Fernández (1)

#### **TUTORES**

Santiago Sandoval Fernández del Castillo (2)

Co-tutor: María Núñez-Núñez (2,3)

Co-tutor: Pilar Retamar Gentil (3)

#### **FILIACIÓN**

1. Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

2. Unidad de Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España.

3. Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) / Hospital Universitario Virgen Macarena, Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, y Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Sevilla, España.

Sevilla, julio 2017

## RESUMEN

El antibiótico piperacilina/tazobactam es un antibiótico de amplio espectro que cubre bacterias gram-negativas incluidas *Pseudomonas*. Por ello el uso de este antibiótico debe estar controlado ya que se ha visto que en los últimos años la resistencia de los microorganismos hacia los antibióticos ha aumentado mucho y que las perspectivas de descubrimiento de antibióticos cada vez son menores. Por tanto hay que controlar el uso de los antibióticos que ya existen e intentar dejar los de amplio espectro para infecciones complicadas o bacterias multirresistentes.

El objeto de estudio de este TFG consiste en ver como se usa este antibiótico dentro del Hospital Universitario Virgen Macarena y en todas las áreas excluyendo urgencias, UCI y pediatría. Se ha realizado una muestra de 70 pacientes en los que se ha utilizado dicho antibiótico y se han estudiado las características que han propiciado el uso de éste (gravedad del paciente, origen de la infección tratada, si se han recogido muestras, etc.). Con estos datos se procedió a analizar si era adecuado su uso y en caso negativo las razones de por qué no lo era. Esto se realizó tanto en el día en el que el paciente comenzó a utilizarlo como durante todos los días que se mantuvo el tratamiento. En el seguimiento también se analizaron las causas de inadecuación, los días en los que los pacientes fueron tratados de manera incorrecta con el antibiótico y, además, se recogieron los microorganismos aislados en los casos en que se daba esta circunstancia. También se analizó la importancia que tenía que se hubieran recogido muestras en el paciente y cuál fuera el tipo de adquisición en el paciente. Se llegaron a unas conclusiones cuyo objetivo final es la mejora del uso de este antibiótico en el Hospital y cuales serían las estrategias a seguir por los equipos de PROA para dicha mejora.

Palabras claves: **Antibiótico, piperacilina/tazobactam, uso adecuado, infecciones, hospital de tercer nivel.**

# ÍNDICE

## **1. INTRODUCCIÓN**

**1.1. Importancia del uso adecuado de antimicrobianos.**

**1.2. Programa de Optimización Antibiótica (PROA).**

**1.3. Calidad en la prescripción de antimicrobianos**

**1.4. Piperacilina/tazobactam:**

**1.4.1. Mecanismo de acción.**

**1.4.2. Dosis habitual y ajuste en situaciones especiales.**

**1.4.3. Vía de administración.**

**1.4.4. Espectro antibacteriano.**

**1.4.5. Indicaciones de uso.**

## **2. OBJETIVOS**

## **3. MATERIAL Y METODOS**

**3.1. Diseño del estudio.**

**3.2. Ámbito del estudio.**

**3.3. Población a estudio.**

**3.4. Criterios de inclusión.**

**3.5. Criterios de exclusión.**

**3.6. Variables del estudio (Anexo 1).**

**3.7. Protocolo de recogida de datos.**

**3.8. Análisis estadístico.**

**3.9. Aspectos éticos.**

## **4. RESULTADOS**

**4.1. Análisis descriptivo de prescripciones de piperacilina/tazobactam en DÍA 0.**

**4.1.1. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con prescripciones de piperacilina-tazobactam.**

**4.1.2. Característica del cuadro clínico que motivo el tratamiento con piperacilina/tazobactam en DÍA 0.**

**4.2. Características de las prescripciones.**

**4.2.1. Descripción de los elementos de la prescripción.**

**4.2.2. Adecuación del tratamiento.**

**4.3. Factores asociados al uso inadecuado de piperacilina/tazobactam al inicio del tratamiento.**

**4.3.1. Estudio univariante de los factores asociados al uso inapropiado de piperacilina/tazobactam en DÍA 0.**

**4.3.2. Estudio multivariante de los factores asociados al uso inadecuado de piperacilina/tazobactam al inicio del tratamiento.**

**4.4. Factores relacionados con la adecuación del uso de piperacilina/tazobactam en seguimiento.**

**4.4.1. Estudio univariante de los factores asociados al uso inapropiado de piperacilina/tazobactam en el seguimiento.**

**4.4.2. Estudio multivariante de los factores asociados al uso inadecuado de piperacilina/tazobactam en el seguimiento.**

**5. DISCUSIÓN**

**6. CONCLUSIONES**

**7. BIBLIOGRAFÍA**

**8. ANEXO 1**

## **1. INTRODUCCIÓN:**

### **1.1.Importancia del uso adecuado de antimicrobianos.**

La aparición de agentes antimicrobianos está considerada como uno de los hitos más significativos de la medicina moderna sin embargo, ahora nos encontramos en el escenario opuesto: un limitado arsenal terapéutico cada vez menos capaz de dar respuesta a los problemas de salud actuales.

Durante muchos años la aparición de resistencias a algunas especies bacterianas apenas causó inquietudes, ya que se estaban desarrollando agentes nuevos y en muchas ocasiones más eficaces y con espectro antibacteriano más amplio (Duguid and Cruickshank 2011). Pero debido al uso inadecuado de antibióticos, los microorganismos han ido perdiendo la sensibilidad natural que tienen por estos agentes y aparecen con frecuencia las resistencias de los microorganismos frente a los antibióticos. Y esto hace que para ciertos patógenos cada vez está más limitadas las opciones terapéuticas disponibles habiendo, además, escasas perspectivas de desarrollo de nuevos antibióticos en las próximas décadas (Rodríguez-Baño y cols. 2012). Los hospitales no son una excepción y, desafortunadamente, también nos encontramos prescripciones innecesarias, prescripciones mejorables tanto en dosis como en el antimicrobiano elegido y duraciones de tratamiento excesivamente largas.

Por todo ello cada vez es más importante el optimizar el uso de los antibióticos, especialmente los de amplio espectro por el gran impacto ecológico que supone su uso como es el caso de la piperacilina/tazobactam, objeto de nuestro estudio.

### **1.2.Programas de Optimización Antibiótica (PROA).**

Para la realización de nuestro estudio nos vamos a basar en los Programas de Optimización Antibiótica (PROA). Estos programas se crearon para ayudar en la toma de decisiones de un médico cuando se encuentra frente a una infección: mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizar los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos (incluyendo la aparición y diseminación de resistencias) y garantizar la utilización de tratamientos coste-eficaces. (MacDougall and Polk 2005)

La implantación de los PROA con vocación pedagógica fundamentalmente; esto es importante, logra una mejora significativa en todas las prescripciones antimicrobianas en

los hospitales donde están implantados y una reducción en el consumo de antimicrobianos, sin tener que recurrir a medidas restrictivas propiamente dichas.

Podemos resumir los objetivos principales de los PROA en cuatro:

1. Mejorar los resultados clínicos: mayor idoneidad de las prescripciones y unos resultados clínicos mejores en los pacientes que necesitan la toma de un antibiótico.
2. Minimizar los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos incluyendo la resistencia: el hecho de que el paciente tome exclusivamente aquellos antimicrobianos que necesite, a la dosis adecuada y durante el tiempo necesario va a provocar una disminución de los efectos adversos; además de ayudar a frenar la aparición de resistencias.
3. Preservar la ecología hospitalaria: como hablaremos más adelante el hecho de administrar antimicrobianos sin un criterio previo puede causar la aparición y diseminación de resistencias microbianas en el hospital. Esto puede afectar a un gran número de pacientes poniendo en peligro la ecología del centro sanitario.
4. Garantizar tratamientos coste-efectivos: No es el objetivo principal, pero está demostrado que mientras más efectivos sean los tratamientos desde el momento en el que un paciente empieza a tomarlos mayor ahorro económico supondrá para el hospital, con lo que obtenemos un beneficio añadido que ayudará también a la sostenibilidad del sistema sanitario.

Los Programas de Optimización de uso de antimicrobianos tienen una estructura organizativa concreta para asegurar su correcto funcionamiento. Emanan de la Comisión de Infecciones y Política de Antibióticos que es quien tiene la competencia de dirigir la política de antimicrobianos en el centro. Pero estas comisiones, debido a su estructura, no son operativas para el desarrollo de las actividades que necesitan los PROA, sino que es necesario crear un grupo que bajo su tutela ponga en marcha el diseño, desarrollo, implantación, seguimiento y evaluación del programa.

El equipo encargado de estos programas debe cumplir con las siguientes características: ser multidisciplinar y a la vez incluir un número reducido de miembros. Como mínimo este grupo debe incluir un infectólogo clínico experto en enfermedades infecciosas, un farmacéutico clínico experto en antimicrobianos y un microbiólogo experto en resistencia a antimicrobianos; además cada centro podrá añadir los profesionales de las disciplinas que estimen necesario, considerando que el criterio de selección siempre va a tener que ver con ser un líder profesional en el diagnóstico y tratamientos de enfermedades

infecciosas (Rodríguez-Baño y cols. 2012). Generalmente incluyen un intensivista y un pediatra expertos también en enfermedades infecciosas.

Estos equipos van a llevar a cabo diferentes tipos de intervenciones para así mejorar la calidad de la prescripción antimicrobiana. Estas intervenciones están dirigidas a ayudar al médico que tiene que realizar la prescripción para que ésta sea la más adecuada según las características del paciente, y que no se sobrepasen el número de días que toma el antibiótico, que la vía por la que se administra sea la correcta, etcétera.

Las medidas educativas no impositivas han demostrado unos mejores resultados a largo plazo que las medidas impositivas. Ya que programas de auditoría impositivas pueden ser menos eficaces y las recomendaciones pueden ser rechazadas por los prescriptores, mientras que las voluntarias, basadas en recomendación de asesoramiento, han sido en muchas ocasiones claves para lograr excelentes resultados. Esto se basa en el hecho de que no es lo mismo para un prescriptor sentir que tiene que hacer algo por obligación que ver como le recomiendan hacer algo enseñándole los motivos más adecuados para esa correcta actuación. (Cisneros y cols. 2014)

En el Hospital Universitario Virgen Macarena, objeto de nuestro estudio, hay un equipo multidisciplinar encargado de aplicar estos PROA. Diariamente un farmacéutico experto en este tema identifica la prescripción antibiótica a través de una aplicación electrónica. Tras revisar las historias clínica los va a clasificar según unos criterios y dependiendo de estos criterios algunos serán seleccionados para la intervención. Esta intervención se va a basar en ver si la prescripción se ajusta a lo recomendado en las guías locales. Esta información obtenida por el farmacéutico será discutida con el infectólogo, que posteriormente hablará con el médico responsable de los pacientes seleccionados para la intervención y proporcionara un asesoramiento no impositivo, pedagógico, para la sustitución, desescalado, cambio de dosis, interrupción del antimicrobiano,...

Hay distintos tipos de auditorías:

- a) Antimicrobianos “restringidos”: se incluyen antimicrobianos de amplio espectro, cuyo uso de alguna manera ~~no~~ debe estar supervisado. Algunos de estos antimicrobianos restringidos son: Carbapenemes (imipenem, meropenem, ertapenem), aztreonam, tigeciclina, daptomicina, linezolid, anfotericina B liposomal, equinocandinas, voriconazol, posaconazol.
- b) Auditorías de “duración”: se incluyen todos aquellos antimicrobianos que lleven prescritos más de 7 días.

- c) Especiales: se incluyen aquellos principios activos de los que se quiere hacer una monitorización de uso adicional (Por ejemplo: piperacilina/tazobactam).

### **1.3. Calidad en la prescripción de antimicrobianos.**

La calidad de la prescripción de antibióticos se refiere, lógicamente, a utilizarlos de una manera óptima. Esta calidad de prescripción no se basa exclusivamente en reducir su consumo sino también en su forma de usarlos. Para evaluar la calidad de la prescripción deben estimarse varios factores: Indicación, tasa de adecuación a la guía de referencia, elección correcta del fármaco, dosificación, duración, vía de administración y el momento de cambio a una terapia oral. Esto debe ser evaluado en comparación con un patrón oro. Este patrón oro es con lo que se va a comparar la calidad de las prescripciones suele ser las guías o protocolos del propio hospital, elaboradas por un equipo multidisciplinar y basándose en las evidencias que nos ofrece la literatura científica y el mapa de resistencias local. Nunca debe ser el patrón oro el criterio de los propios evaluadores. Esta evaluación se debe plantear como una vigilancia continua, siempre y cuando haya recursos disponibles en el centro. Se necesitarían además estudios más multicéntricos que usen un enfoque estandarizado para evaluar la calidad de la prescripción antimicrobiana; considerando los parámetros y los diseños descritos, para así planificar y evaluar las mejores prácticas para los PROA y para reducir la confusión y los errores en la mayoría de los casos analizados. (Retamar y cols. 2013)

El uso apropiado de la terapia antimicrobiana se va a determinar utilizando una nomenclatura estandarizada. Esta nomenclatura fue desarrollada por Gyssens y col y van a incluir:

- Tratamiento adecuado: además de ser apropiado en espectro es correcto en dosificación, duración y vía de administración.
- Tratamiento innecesario: el paciente está recibiendo un tratamiento que no necesita.
- Tratamiento inadecuado, no recomendado o no activo: el paciente recibe un tratamiento que no es el más correcto o que no le está haciendo efecto frente a los problemas de salud que presenta.
- Tratamiento adecuado no recomendado: aquél que es un tratamiento adecuado en cuanto a espectro para los problemas de salud del paciente pero no es la opción más recomendada por las guías de antibioterapia.
- Tratamiento con dosis inadecuada: aquél en el que la dosis administrada es mayor o menor de la recomendada para las características que presenta el paciente.

- Tratamiento con vía no adecuada: aquél en el que la vía de administración del antibiótico no es la más adecuada o la más cómoda para el paciente.

-Tratamiento de duración excesiva: aquél en el que la toma del antibiótico excede en número de días a lo máximo previsto en las guías de antibioterapia. (Gyssens 2001).

Para evaluar la calidad de una prescripción recurrimos a dos tipos de estudios: longitudinales o transversales. Los estudios longitudinales son aquellos en los que se miden a lo largo del tiempo la necesidad o la adecuación de la prescripción antibiótica. Estos estudios tienen como inconveniente que son más complejos de llevar a cabo y requieren más recursos, pero tienen como ventaja que permiten identificar con mayor precisión puntos de intervención en distintos momentos de la prescripción. Esto quiere decir que podremos ver en qué momento el antibiótico deja de ser adecuado o cuándo lleva más días de tratamiento de los recomendados en las guías. Por otro lado tenemos los estudios transversales, que suelen evaluar el porcentaje de prescripciones adecuadas o inadecuadas en base a los distintos criterios usados en un momento determinado. Estos estudios son más sencillos de realizar, requieren menos recursos y pueden realizarse de manera repetida. (Duguid and Cruickshank 2011)

Por las características de nuestro estudio vamos a utilizar un estudio longitudinal para comprobar como de adecuado es la administración de piperacilina/tazobactam en el Hospital Universitario Virgen Macarena.

#### **1.4. Piperacilina /tazobactam (P/T).**

##### **1.4.1.Mecanismo de acción.**

Piperacilina/tazobactam está compuesto por dos sustancias y por lo tanto tenemos un mecanismo de acción doble. Por un lado la piperacilina, penicilina semisintética de amplio espectro, que ejerce su actividad bactericida mediante la inhibición de la síntesis de la pared celular y de los septos. El tazobactam, por su parte, es un betalactámico relacionado estructuralmente con las penicilinas y es un inhibidor de numerosas betalactamasas, que con frecuencia producen resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas, pero no inhibe las enzimas AmpC o metalo-betalactamasas. El tazobactam lo que hace es ampliar el espectro antibiótico de la piperacilina de forma que incluye numerosas bacterias productoras de beta-lactamasas que han adquirido resistencia

a la piperacilina sola. ([Ficha técnica piperacilina/tazobactam. Consultada en: Abril 2017.]

#### **1.4.2.Dosis habitual y ajustes en situaciones especiales.**

La dosis habitual del antibiótico piperacilina/tazobactam es de 4 gramos de piperacilina y 0,5 gramos de tazobactam cada 8 horas. Hay algunas circunstancias especiales que requieren una frecuencia del tratamiento mayor, se administrará cada 6 horas en vez de cada 8 en casos de neumonía grave y adultos neutropénicos con fiebre que se sospecha que se debe a una infección bacteriana. En nuestro hospital se usa en forma de administración extendida. Esto es que, tras dosis de carga, se administra durante tres o cuatro horas cada dosis. Hay estudios que avalan que con los betalactámicos al ser su efecto tiempo-dependiente, se obtienen mejores resultados de esta manera. Obviamente siempre cuando la disolución tenga un tiempo de estabilidad compatible.

En los pacientes que tienen una insuficiencia renal se debe ajustar la dosis intravenosa en función del grado existente de insuficiencia renal. Hay que vigilar estrechamente a cada paciente en busca de signos de toxicidad del producto; la dosis del medicamento y el intervalo de administración deben ajustarse convenientemente.

La dosis recomendada variará dependiendo del aclaramiento de creatinina del paciente. Según ficha técnica en pacientes con un aclaramiento de creatinina (ClCr) mayor de 40 ml/min no es necesario un ajuste de dosis, en los que el ClCr es entre 20-40 ml/min la dosis máxima sugerida es de 4g/0,5g cada 8 horas y en pacientes con un aclaramiento menor a 20 la dosis máxima sugerida es de 4g/0.5g cada 12 horas. Hay otras fuentes que mantienen el intervalo posológico y varían la dosis de cada toma: así, para ClCr entre 15 y 30 ml/min aconsejan 3g cada 8 horas y para ClCr < 15 ml/min 2g cada 8 horas, siempre expresado en dosis de piperacilina (The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 46<sup>st</sup> ed. 2016).

En los pacientes con insuficiencia hepática no es necesario un ajuste de dosis. Igualmente en los pacientes de edad avanzada tampoco será necesario un ajuste de dosis siempre que el aclaramiento de creatinina esté por encima de 40ml/min.

La duración del tratamiento suele oscilar entre los 5 y los 14 días. Pero esto podrá variar según la gravedad de la infección, del patógeno/s, del control del foco y de la respuesta clínica y bacteriológica del paciente.

### **1.4.3.Vía de administración.**

La vía de administración de este antibiótico es por perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos, aunque como se ha dicho anteriormente en nuestro hospital se usa en forma de perfusión expandida.

Es necesario reconstituir el medicamento. Tanto la reconstitución como la dilución deben efectuarse en condiciones asépticas. (Antes de su administración la solución debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas y cambios de color y solamente se debe utilizar si es transparente y está exenta de partículas.)

Se debe reconstituir cada vial con un volumen de disolvente diferente según el contenido del vial (si el vial contiene 2 gramos de piperacilina y 0,25 gramos de tazobactam será necesario 10 ml para la reconstitución, mientras que si el vial contiene 4 gramos de piperacilina y 0,5 gramos de tazobactam serán necesario 20 ml). Para la reconstitución los disolventes compatibles son: solución inyectable de cloruro sódico al 0,9%, agua estéril para preparaciones inyectables y glucosa al 5%. Después de la reconstitución se ha demostrado estabilidad química y física en uso de la solución diluida para perfusión durante 24 horas a 25°C y durante 48 horas si se conserva en nevera entre 2°C y 8°C. Las soluciones reconstituidas pueden diluirse posteriormente hasta el volumen deseado tanto en suero fisiológico como en glucosado al 5%.

Un aspecto que también tiene relevancia en nuestro estudio es el hecho de que este antibiótico solo puede ser utilizado por vía intravenosa. Esto quiere decir que en caso de estar indicado el paso a vía oral éste sería a un antibiótico distinto. Este cambio que se denomina “terapia secuencial” es importante (si es factible) para reducir el riesgo de los efectos adversos que están relacionados con la terapia intravenosa, la duración de la hospitalización y el costo.

### **1.4.4.Espectro antibacteriano.**

La piperacilina es activa frente a muchas bacterias pero es susceptible a las beta-lactamasas producidas tanto por bacterias gram-positivas como por gram-negativas.

Al ser de amplio espectro tiene mayor actividad que otras penicilinas contra bacterias gram-negativas (especialmente *Pseudomonas* y *Proteus*) debido a una mayor penetración a través de la pared celular de estas bacterias. La piperacilina es la penicilina de amplio espectro más potente contra *Pseudomonas*, estando por encima de otras penicilinas como ticarcilina o carbenicilina por ejemplo. También es activo frente a anaerobios como *Clostridium tetani* y *Bacteroides*, incluyendo muchas cepas de *B. fragilis*.

El tazobactam es un inhibidor irreversible de las beta-lactamasas. Éste va a evitar que la piperacilina sea destruida por ciertos tipos de beta-lactamasas. El tazobactam por sí mismo tiene poca actividad útil antibacteriana, pero unido a la piperacilina hace que aumente el espectro de acción de ésta. Además el tazobactam no va a alterar las acciones de la piperacilina. ([Tazobactam+piperacilina. Consultado en abril 2017.]

El hecho de que piperacilina/tazobactam sea de amplio espectro, incluida *Pseudomonas aeruginosa*, es importante en el sentido de que cubre las infecciones producidas por un gran número de bacterias, pero también es la causa de un potencial problema grave como es el impacto ecológico de su uso inadecuado. Este impacto ecológico sobre la flora respiratoria e intestinal puede causar una eliminación de la población mayoritaria de bacterias sensibles y favorecerá el crecimiento de la población bacteriana resistente y su posible diseminación posterior. ([Campaña para el uso responsable de antibióticos. Consultado abril 2017.]

Los antibióticos son los únicos fármacos que tienen un importante impacto ecológico ya que su administración puede causar la aparición y diseminación de resistencias microbianas que pueden afectar a un gran número de habitantes.

Otro concepto muy importante es el hecho del desescalado de la terapia antimicrobiana, es decir, cuando se tenga claro el microorganismo causante de la infección y/o obtengamos un antibiograma en el que se vea cuales son los antibióticos a los que son sensible el microorganismo habría que utilizar uno más específico, que sea de un espectro más reducido que piperacilina/tazobactam. Ciertamente hay algunos clínicos que no están de acuerdo con este desescalado por plantearse que el paciente pudiera estar infectado por más de un microorganismo y que alguno no haya dado la cara aún (el hecho de utilizar un antimicrobiano de espectro menor no me cubriría la infección por el microorganismo que aún no dio la cara). Lo correcto sería hacer el desescalado de manera segura y bajo la supervisión de las personas expertas en estos temas para que el riesgo a error sea mínimo. (Luis Eduardo López-Cortés y cols. 2017)

#### **1.4.5.Indicaciones de uso.**

Según ficha técnica las indicaciones de este antibiótico son el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos y niños mayores de 2 años:

- Neumonía grave incluyendo neumonía hospitalaria y asociada al respirador.
- Infecciones complicadas del tracto urinario (incluida la pielonefritis).

- Infecciones intraabdominales complicadas.
- Infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (incluidas las infecciones del pie diabético.)
- Como tratamiento de pacientes con bacteriemia que cursa en asociación o se sospeche que esté asociada a alguna de las infecciones descritas anteriormente.
- En el manejo de pacientes neutropénicos con fiebre que se sospeche que se debe a una infección bacteriana.

## **2. OBJETIVOS:**

Estudio de utilización de Piperacilina/tazobactam en un hospital universitario de tercer nivel para:

1. Establecer el nivel de uso actual.
2. Identificar posibles desviaciones a las recomendaciones de la Guía de Antibioterapia del Hospital.
3. Identificar factores asociados a estas desviaciones, en el caso de que los hubiera.
4. Identificación de potenciales áreas de mejora en su prescripción y posterior diseño de estrategias dirigidas de los equipos PROA.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **3.1. Diseño del estudio.**

Estudio descriptivo longitudinal del uso de piperacilina/tazobactam (P/T).

### **3.2. Ámbito del estudio.**

Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (HUVVM), hospital de tercer nivel, con 800 camas con una población asignada como hospital de referencia provincial de 657.759 habitantes y como hospital de referencia regional de 519.064 habitantes.

### **3.3. Población a estudio.**

Se incluyeron 70 pacientes de forma consecutiva que iniciaron un tratamiento antibiótico que incluyera P/T entre el 21 de noviembre de 2016 y el 12 de diciembre de 2016 en el HUVVM.

### **3.4. Criterios de inclusión.**

Pacientes ingresados en HUVVM que iniciaron P/T en el periodo de estudio.

### **3.5. Criterios de exclusión.**

Se excluyeron los pacientes ingresados en pediatría o cuidados intensivos y también los pacientes de urgencias.

### **3.6. Variables del estudio (Anexo 1).**

Para la recogida de datos se diseñó una “hoja de recogida de datos” por paciente (Anexo1), donde la variable resultado evaluada diariamente fue la inadecuación de la prescripción de P/T. La “inadecuación” se definió como la no adherencia a sus criterios de uso en indicación, dosis y/o duración conforme a la guía local de prescripción (disponible en la web <http://www.hospital-macarena.com/comunicados/antibioterapia/>). Los motivos de inadecuación también fueron identificados y segregados en cuatro categorías:

- Antibiótico innecesario (AB-INN), cuando el paciente no presenta clínica de infección.
- Antibiótico inadecuado o no activo (ATB-IN), cuando no presenta cobertura para las etiologías esperables en el tratamiento empírico/profilaxis y en caso de tratamiento dirigido cuando aparece como resistente en el antibiograma.
- Antibiótico adecuado no recomendado (ATB-ANR), en el contexto de profilaxis/tratamiento empírico nos referimos a un antibiótico que no aparece en la guía como recomendado pero presenta actividad para las etiologías esperables.
- Otros (ATB-OTROS), si la razón de la inadecuación no cumplía con los criterios de las categorías anteriores. Por ejemplo discrepancias en cuanto a duración o dosis.

De cada paciente se recogieron, además, variables explicativas demográficas (edad y sexo) y otras específicas que se describen a continuación diferenciadas a día cero, día de inicio de P/T y en cada uno de los días de tratamiento con P/T:

Día Cero (día de inicio de P/T):

Antes de comenzar a rellenar el formulario sobre la toma del antibiótico P/T debemos observar si ha tomado otro antibiótico previo en el último año, viendo cuál es la dosis y la fecha en la que fue prescrito. También nos interesa saber si ha presentado un ingreso previo en los tres últimos meses, si tiene infección del tracto urinario de repetición, si es mayor de 65 años o si realiza un tratamiento inmunosupresor. Todo esto nos interesa saber porque serían factores de riesgo para que un paciente presente multirresistencia. Es importante conocerlo porque el hecho de que haya tenido alguno de los factores comentado significa que el paciente tiene mayores riesgos de desarrollar la infección y de que dicha infección sea por bacterias multirresistentes (por eso es adecuado el uso de piperacilina/tazobactam.) (Saldarriaga Quintero y cols. 2015)

Una vez que tenemos claro estos factores comenzaríamos a rellenar los formularios que contienen los datos aquí definidos (encontramos el formulario en el anexo 1.)

- Motivo de la prescripción: Tratamiento / Profilaxis
- Tipo de tratamiento:
  - Empírico (es el tipo de tratamiento previo a conocer si hay aislamiento microbiológico y el antibiograma.)
  - Dirigido (tipo de tratamiento a partir del momento en que el antibiograma está disponible.)
- Tipo de adquisición:
  - Comunitaria. Infección adquirida en la comunidad. Aparece antes de las 48 horas desde que el paciente fue ingresado.
  - Nosocomial, de adquisición en un hospital o centro sanitario. Se considera así si aparece tras 48 horas desde el ingreso o bien si el paciente se fue de alta y no han transcurrido 7 días desde entonces.
  - Relacionada con los Cuidados Sanitarios (RCS). Es un término versátil, que incluye distintas opciones: si ha habido un ingreso de más de 48 horas en el último año aunque hayan pasado ya 7 días desde el alta, si tiene un tratamiento intravenoso ambulatorio, hemodiálisis, si está en la unidad de día (quimioterapia por ejemplo), un procedimiento diagnóstico o terapéutico realizado de forma ambulatoria en los 30 días previos al episodio o si reside en una residencia de ancianos o en un centro de larga estancia.
- Gravedad de la infección:
  - No sepsis (sin criterios de sepsis)
  - Sepsis. Debe cumplir 2 criterios entre los siguientes:
    - Temperatura mayor de 38°C o hipotermia
    - Taquipnea (más de 20 respiraciones/minuto) o pCO<sub>2</sub> menor de 32 mmHg
    - Taquicardia (más de 90 latidos/minuto)
    - Leucocitosis (>12000/ $\mu$ l) o leucopenia (<4000/ $\mu$ l) o desviación izquierda (recuento de neutrófilos inmaduros en sangre periférica >10%)
  - Sepsis grave (sepsis con datos de hipoperfusión tisular y/o disfunción orgánica) y shock séptico (sepsis grave refractaria a medidas de estabilización iniciales precisando el uso de aminas vasoactivas).
- Gravedad Indicada por el prescriptor en la historia clínica: Si / No

- McCabe (es un parámetro en el que el revisor indica el tiempo que le pueda quedar al paciente en función de la enfermedad que este tenga de base):
  - o No fatal (NF). Significa que enfermedad de base sin fallecimiento previsto en al menos 5 años.
  - o Últimamente fatal (UF). Muerte previsible como consecuencia de la enfermedad de base en menos de 5 años.
  - o Rápidamente fatal (RF). Muerte previsible como consecuencia de la enfermedad de base en menos de 3 meses.
- Foco de la infección: Sistema nervioso central/ Tracto respiratorio superior / neumonía / neumonía asociada a ventilación mecánica / EPOC descompensado / Otro respiratorio / endocarditis-vascular / catéter / intraabdominal / biliar / gastroenteritis / urinario / genital / osteoarticular / piel partes blandas / sin foco / otros a definir.
- Infección asociada a dispositivo: Si / No
- Bacteriemia: Si / No
- Paciente inmunodeprimido: Si / No
- Toma de muestra para aislamiento microbiológico: evalúa si se ha llevado a cabo la recogida de muestra microbiológica previo al inicio de la antibioterapia y el tipo: Si / No
- Etiología: microorganismo responsable y datos clave del antibiograma.
- Monoterapia: Si / No
- Otros antimicrobianos prescritos
- Dosis de P/T

Día 1 a fin de tratamiento:

- Control de foco: Si / No
- Mejoría clínica: Si / No
- Mejoría analítica: Si / No
- Mejoría radiológica: Si / No
- Obtención de resultados microbiológicos: Si / No
- Intervenido por enfermedades infecciosas: Si / No
- Modificación en la prescripción antibiótica: Si / No
- Motivo de cambio de P/T
- Tipo de cambio de P/T

Las fuentes de información utilizadas fueron Diraya®, sistema informático que utiliza el Sistema Sanitario Público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica y el programa de prescripción electrónica Unidosis-Farmatools®.

### **3.7 Protocolo de recogida de datos.**

Diariamente el tutor, facultativo responsable de área, identificaba los pacientes en tratamiento con P/T mediante el programa de prescripción electrónica y procedía a la obtención de las historias clínicas desde la estación clínica de Diraya® para su anonimización y posterior auditoría.

La auditoría se hacía en dos partes, una por parte del alumno y otra supervisada con los tutores. En ambos casos incluía una revisión detallada de la hoja de anamnesis, juicio clínico, evolución (clínica, analítica, radiológica), pruebas/intervenciones realizadas y pendientes, factores de riesgo de multirresistencias (antibioterapia en los últimos seis meses, procedencia del paciente de residencias u otros centros sanitarios, intervenciones para control de foco infeccioso, etcétera).

La información obtenida en las fichas de evaluación fue integrada en una base de datos diseñada al efecto para su posterior análisis.

### **3.8 Análisis estadístico.**

Se realizó un análisis descriptivo de las características de las prescripciones observadas. Para describir las variables cualitativas se utilizó la frecuencia absoluta y relativa de cada uno de los valores de las variables, y para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar. Se realizó un análisis univariante de las características asociadas a la adecuación de la prescripción. Para ello se utilizó el test de chi cuadrado para la comparación de variables cualitativas (T de Fisher en caso de variables no paramétricas) y la t de Student para comparar medias en las variables cuantitativas, con diferencias estadísticamente significativas cuando el valor de la p era inferior a 0,05. Se describen los riesgos relativos (RR) en caso de diferencias.

Se realizó un análisis multivariante de los factores asociados a la inadecuación de la prescripción antimicrobiana en el día 0. Se utilizó para ello un modelo de regresión logística binaria con introducción de las variables con un diseño de “pasos hacia delante”. Las variables que se introdujeron en el modelo fueron aquellas con diferencias significativas en el análisis univariante para un valor de  $p < 0,1$ .

Para el análisis de factores asociados a más días de uso inadecuado de piperacilina-tazobactam se realizó un análisis de regresión múltiple.

Para el análisis de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc, Chicago, Illinois, versión 18.0).

### **3.9 Aspectos éticos.**

Este trabajo se ha realizado en el marco de la práctica habitual de los Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA) del HUVM supervisados por facultativos miembros del grupo. A lo largo del estudio se ha mantenido siempre la información desagregada de la identificación del paciente respetando siempre por tanto los principios de autonomía y confidencialidad del mismo. No se ha realizado ningún tipo de intervención sobre el paciente ni sobre el prescriptor. No se solicita consentimiento informado de los pacientes auditados por la naturaleza meramente descriptiva del estudio así como por la anonimización de los datos para su análisis.

## **4. RESULTADOS:**

El número de pacientes que se incluyeron en el estudio para estudiar la adecuación del tratamiento de piperacilina/tazobactam fue de 70.

### **4.1. Análisis descriptivo de prescripciones de piperacilina/tazobactam en DÍA 0.**

#### **4.1.1. Características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con prescripciones de piperacilina/tazobactam.**

A continuación presentamos las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes estudiados.

Tabla 1. Representación de las características de los pacientes a los que se les administran P/T.

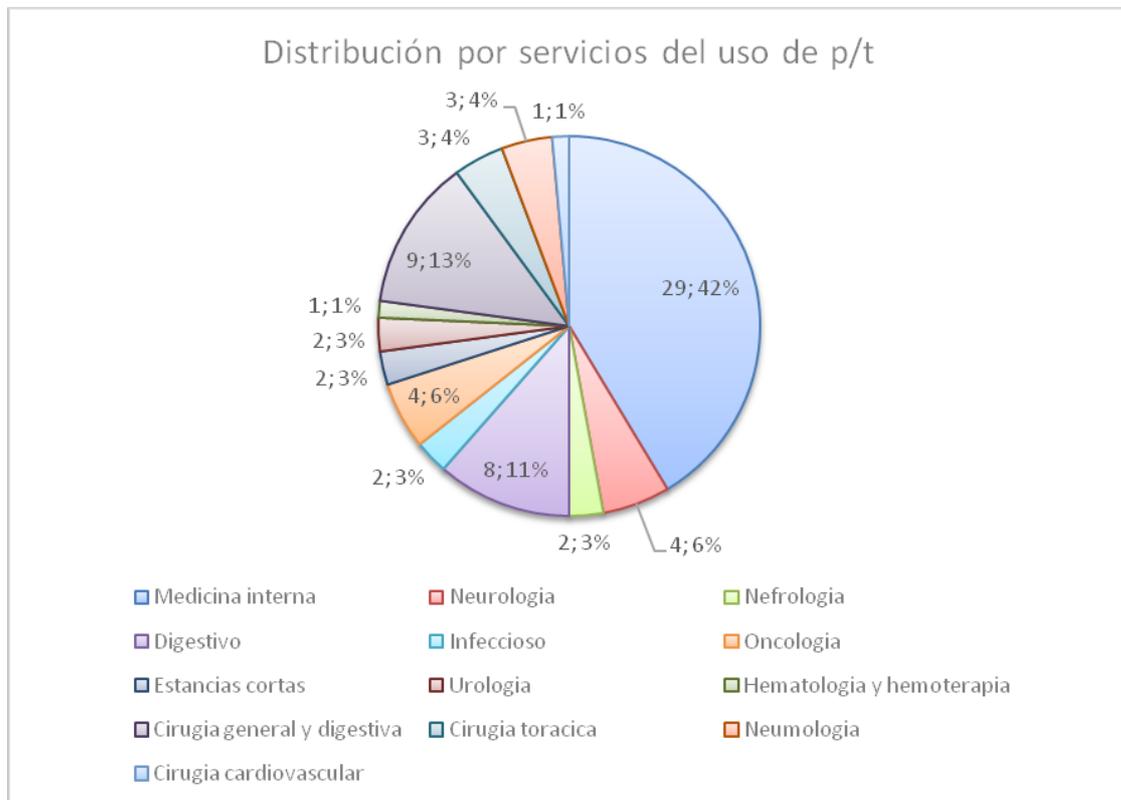
<b>Factor</b>		<b>N (% de n=70)</b>
	<b>EDAD MEDIA</b>	68 (Rango 66)
<b>SEXO</b>	HOMBRES	38 (54,3%)
	MUJERES	32 (45,7%)
	COMUNITARIA	29 (41,4%)

<b>TIPO DE ADQUISICIÓN</b>	RCS	16 (22,9%)
	NOSOCOMIAL	25 (35,7%)
<b>PACIENTES CON ANTIBIÓTICO PREVIO</b>	SI	18 (25,7%)
	DURACIÓN ANTIBIÓTICO PREVIO	4,1 (Rango 7)

\*RCS: Relacionado con los Cuidados Sanitarios.

En la tabla 1 presentamos las características más representativas de los pacientes con administración de P/T. Comprobamos que hay un mayor número de pacientes hombres que de pacientes mujeres, aunque tampoco hay una gran diferencia (54,3% frente al 45,7% de las mujeres); que la mayoría de las adquisiciones han sido de tipo comunitaria (41,4%), seguidas por las nosocomiales (35,7%). Muy pocos pacientes estaban tratados con antibióticos previos (25,7%) y que los días en los que fueron tratados con antibiótico previo fueron de una media de 4,1 días.

Figura 1. Distribución por servicios del uso de P/T.



De las prescripciones estudiadas destacamos que la mayoría de los pacientes pertenecían a medicina interna (42%), seguido de cirugía general y digestiva (13%) y de digestivo (11%). Por otro lado vemos que los servicios que menos administraron piperacilina/tazobactam a sus pacientes fueron cirugía cardiovascular y hematología (ambos representan el 1% del total.)

#### 4.1.2. Característica del cuadro clínico que motivo el tratamiento con piperacilina/tazobactam en DIA 0.

Tabla 2. Características del cuadro clínico que motivó tratamiento con P/T.

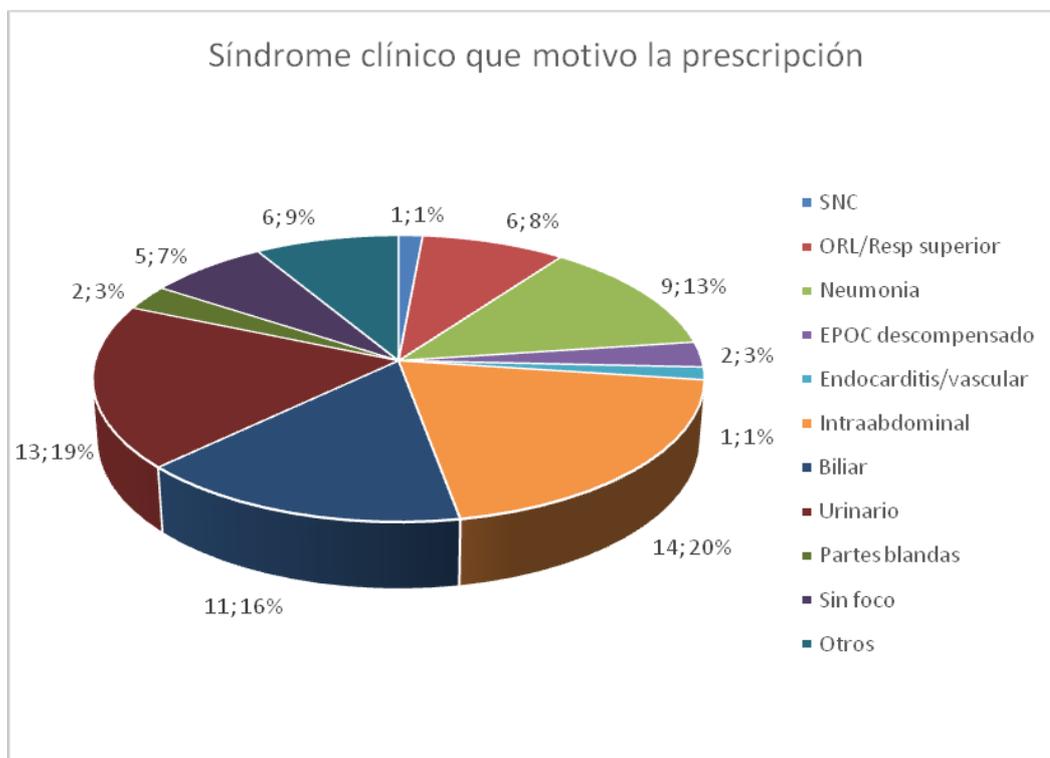
<b>Factor</b>		<b>N (% de n=70)</b>
<b>Gravedad</b>	Indicada por el prescriptor	69 (98,6%)
	No indicada por el prescriptor	1 (1,4%)
<b>Sepsis</b>	No sepsis	58 (82,9%)
	Sepsis	9 (12,9%)
	Sepsis grave/shock	3 (4,3%)
<b>McCabe</b>	NF	31 (44,3%)
	UF	29 (41,4%)
	RF	10 (14,3%)
<b>Neutropenia</b>		4 (5,7%)
<b>Bacteriemia</b>		4 (5,7%)
<b>Infección quirúrgica</b>		3 (4,3%)
<b>Infección asociada a un dispositivo</b>		5 (7%)
<b>Toma de muestras</b>		41 (58,6%)

\*NF: No Fatal; UF: Últimamente Fatal; RF: Rápidamente Fatal

En esta tabla podemos ver las características que motivaron al médico prescriptor a realizar la prescripción del antibiótico piperacilina/tazobactam. En la gran mayoría de los casos el prescriptor fue el que indicó la gravedad en la que se encontraba el paciente, siendo esta en un 82,9% de los casos de no sepsis, un 12,9% de sepsis y un 4,3% de sepsis grave/shock. En la mayoría de los casos se espera un desenlace no fatal, seguido muy de cerca de últimamente fatal y por último con un poco de más distancia un desenlace rápidamente fatal. Rara vez había neutropenia, bacteriemia o era una infección quirúrgica

o asociada a un dispositivo. En más de la mitad de los casos se tomaron muestras para analizar.

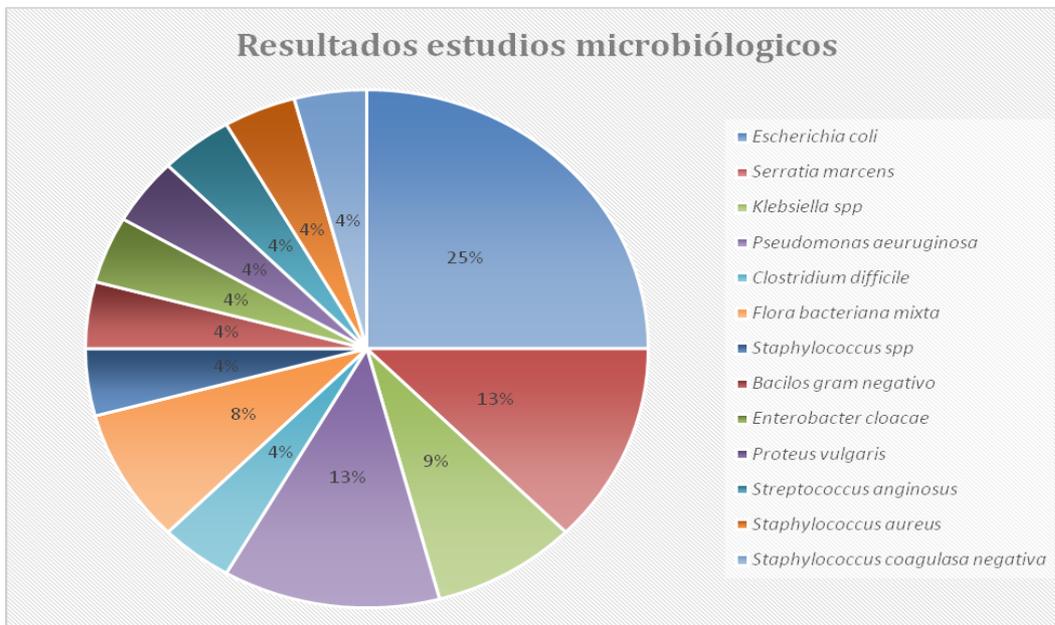
Figura 2. Distribución del síndrome clínico que motivó el tratamiento con P/T a DÍA 0.



En la figura 2 podemos ver que síndromes clínico hicieron que el médico prescribiera nuestro antibiótico en estudio. En la mayoría de los casos se debieron a infecciones de origen intraabdominal (20%), seguidas de las de origen urinario (19%) y las de origen biliar (16%). Un 7% de las prescripciones no tenían un foco claro y un 9% se debieron a otras causas no recogidas en nuestro estudio.

El día de inicio de tratamiento solamente un 2,9% de los pacientes tenían realizados cultivos siendo la mayoría positivos. Un 1,4% habían dado positivo en bacilos gram negativos y el otro 1,4% positivo en una infección polimicrobiana. En las figuras 3 y 4 se muestran los estudios microbiológico y resultados de los síndromes tratados con P/T incluyendo estudios microbiológicos realizados durante el periodo de seguimiento.

Figura 3. Estudios microbiológicos y Fig. 4 Resultados microbiológicos



A lo largo de todo el proceso se obtuvieron muestras en 67% de los casos siendo positivos en el 48% (29% del total de pacientes estudiados). De los que dieron positivo se ve en la fig. 4 que los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: *Escherichiacoli*

(n=6, 25%) , seguido de *Serratiamarcense* (n=3, 13%)y de *Pseudomonasaeruginosa*. (n=3, 13%)

## **4.2. Características de las prescripciones.**

### **4.2.1. Descripción de los elementos de la prescripción.**

La dosis utilizadas en el 88,6% (n=62) de los casos fue de 4 gramos cada 8 horas frente al 11,4% (n=8) que la dosis fue de 2/0,25 gramos cada 8 horas. En los casos en los que la dosis fue menor se debieron a que los pacientes sufrían de insuficiencia renal, si esto no fuera así el antibiótico no sería adecuado por una dosis insuficiente (esto lo veremos más adelante.)

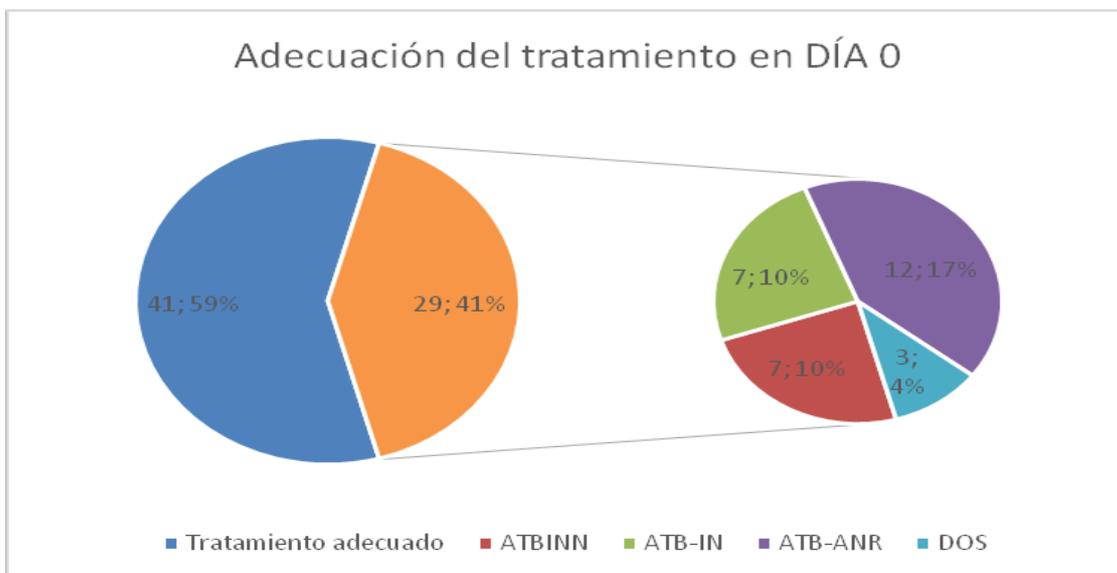
El 97,1% (n=68) de los casos solo estuvieron con el antibiótico piperacilina/tazobactam durante el estudio, mientras que un 2,9% (n=2) estuvieron con un tratamiento combinado. El 1,4% fue con daptomicina y el otro 1,4% con fluoconazol. La media de días en la que estuvieron con un tratamiento combinado fue de 5,5 días con un rango de 3.

En relación a la duración del tratamiento a media de los días totales en la que los pacientes fueron tratados con el antibiótico fue de 7,29 días y un rango de 27.

### **4.2.2. Adecuación del tratamiento.**

Se presentan resultados referidos a la evaluación del tratamiento en el día 0 (Fig. 5) y a lo largo de la evaluación.

Figura 5. Adecuación del tratamiento a día 0 y motivos inadecuación.



\*ATBINN: Antibiótico innecesario; ATB-IN: Antibiótico inadecuado, no recomendado o no activo; ATB-ANR: Antibiótico adecuado no recomendado; DOS: Dosis inadecuado.

Como vemos en la figura 5 un 59% de los tratamientos eran adecuados frente a un 41% que no. De los no adecuados (n=29, 41%) la mayoría fueron por ser antibiótico adecuado pero no recomendado por la guía (17% respecto al total), seguido de antibiótico innecesario (10%) y de antibiótico inadecuado, no recomendado o no activo (10%).

Durante el seguimiento el número de personas con tratamiento inadecuado fue igual a un total de 36 (51,4%); es decir hubo 7 pacientes que se consideraron no adecuados en al seguimiento a partir del día 1. De estos 7 pacientes hubo 4 que fueron por ser inadecuado, no recomendado o no activo (el porcentaje total se convierte en un 15,7%), 1 por ser adecuado no recomendado (porcentaje total=18,6%) y 2 por llevar una duración excesiva (2,9%).

Además nos encontramos con 4 pacientes (5,7% del total) que tienen un motivo secundario de inadecuación a lo largo del seguimiento, es decir, aparte de la causa principal de inadecuación que se recoge arriba (fig. 5), hubo otra causa más por lo que se consideraron no adecuados. Estas causas fueron en 2 prescripciones por ser inadecuado, no recomendado o no activo en base al resultado de las muestras microbiológicas (2,9% del total), 1 por presentar una dosis inadecuada (1,4%) y 1 por una duración excesiva (1,4%).

### 4.3. Factores asociados al uso inadecuado de piperacilina/tazobactam al inicio del tratamiento

#### 4.3.1. Estudio univariante de los factores asociados al uso inapropiado de piperacilina/tazobactam en DÍA 0.

En la tabla 3 se analizan los factores asociados con las prescripciones inadecuadas de P/T.

Tabla 3. Factores asociados al uso inapropiado de P/T en el DÍA 0.

Factores		N (%IN)	P
Sexo	Masculino	12 (32%)	0,15
	Femenino	16 (50%)	
Adquisición	Comunitaria	19 (66%)	0,01
	RCS	6 (38%)	
	Nosocomial	3 (12%)	
Tipo de tratamiento	Tratamiento empírico	27 (93.1%)	0,566
	Tratamiento dirigido	2 (6,9%)	
Origen descrito por el prescriptor	No	1 (50%)	0,9
	Si	28 (41%)	
Gravedad descrita por el prescriptor	No	0 (0%)	0,58
	Si	29 (42%)	
Evaluación de la gravedad al inicio	No sepsis	26 (45%)	0.15
	Sepsis	2 (22%)	
	Sepsis grave/shock	0 (0%)	
	Nefrología	2 (100%)	0.37
	Estancias cortas	2 (100%)	
	Neumología	2 (67%)	
	Digestivo	4 (50%)	
	Oncología	2 (50%)	
	Urología	1 (50%)	

<b>Servicios médicos</b>	Cirugía general y digestivo	4 (44%)	
	Medicina interna	10 (34%)	
	Neurología	1 (25%)	
	Infeccioso	0 (0%)	
	Cirugía torácica	0 (0%)	
	Hematología y hemoterapia	0 (0%)	
	Cirugía cardiovascular	0 (0%)	
<b>Toma de muestras</b>	No	17 (59%)	0,026
	Si	12 (29%)	
<b>Síndromes clínicos</b>	EPOC descompensada	2 (100%)	0.12
	SNC	1 (100%)	
	Endocarditis/vascular	1 (100%)	
	Urinario	7 (54%)	
	Intraabdominal	7 (50%)	
	Biliar	5 (46%)	
	ORL/Respiratorio superior	2 (33%)	
	Neumonía	2 (22%)	
	Sin foco	1 (20%)	
	Partes blandas	0 (0%)	
	Otros	0 (0%)	

Los factores que se encontraron significativamente relacionados con mayor porcentaje de inadecuación fue la no toma de muestras y la adquisición comunitaria.

#### **4.3.2 Estudio multivariante de los factores asociados al uso inadecuado de piperacilina/tazobactam al inicio del tratamiento.**

Los factores asociados de manera independiente al uso inadecuado de piperacilina-tazobactam fueron la adquisición comunitaria y la no toma de muestra al inicio del tratamiento AB como podemos ver en la siguiente tabla.

Tabla 4. Estudio multivariante de los factores asociados al uso inadecuado en DÍA 0.

Factores	P	Exp (B)	I.C. 95% para EXP (B)	
			Inferior	Superior
<b>Adquisición comunitaria</b>	0,001	3,132	1,596	6,145
<b>Toma de muestras (no/si)</b>	0,035	3,319	1,091	10,094
<b>Constante</b>	0,011	0,270	-	-

#### 4.4. Factores relacionados con la adecuación del uso de piperacilina/tazobactam en seguimiento.

##### 4.4.1 Estudio univariante de los factores asociados al uso inapropiado de piperacilina/tazobactam en el seguimiento.

De los días totales que fueron tratados con el antibiótico (media 7,29, rango=27), la media de los días en los que fueron tratados inadecuadamente fue de 3,07 días con un rango de 18.

En la siguiente tabla se describe la media días de tratamiento inadecuado en función de las variables exploradas.

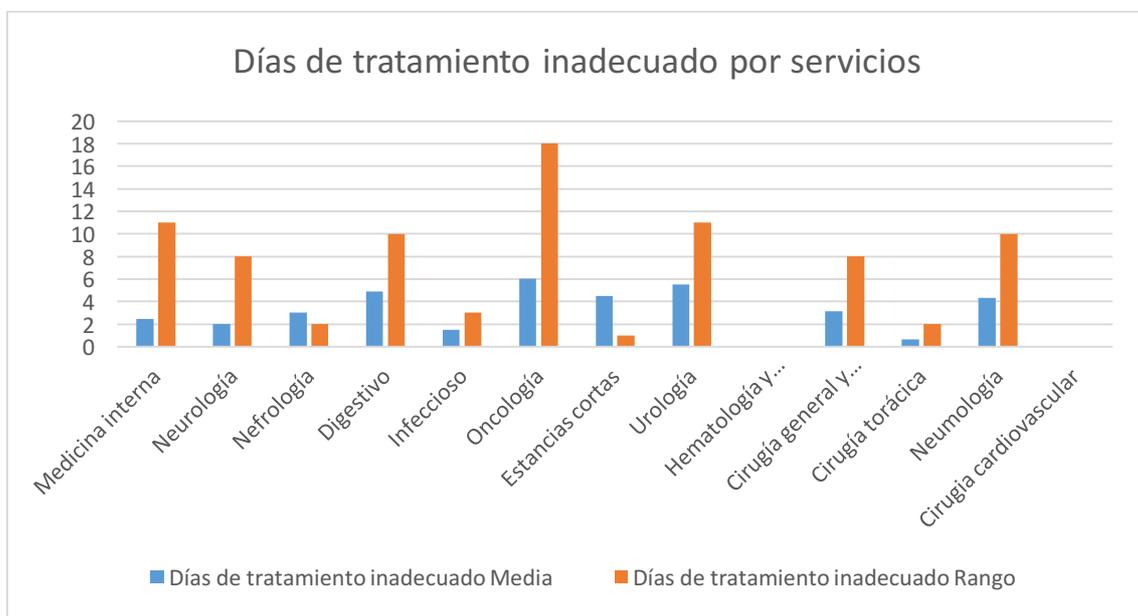
Tabla 5. Factores asociados a días de tratamiento inadecuado.

Factores		Media (DT)	P
<b>Sexo</b>	Masculino	2,79 (3,71)	0,519
	Femenino	3,41 (4,24)	
<b>Tipo de tratamiento</b>	Tratamiento empírico	3,03 (3,98)	0,68
	Tratamiento dirigido	4 (3,61)	
	No	5,5 (7,78)	0,381

<b>Origen descrito por el prescriptor</b>	Si	3 (3,87)	
<b>Gravedad descrita por el prescriptor</b>	No	0 (-)	0,437
	Si	3,12 (3,96)	
<b>Toma de muestras</b>	No	4,24 (4,54)	0,036
	Si	2,24 (3,28)	

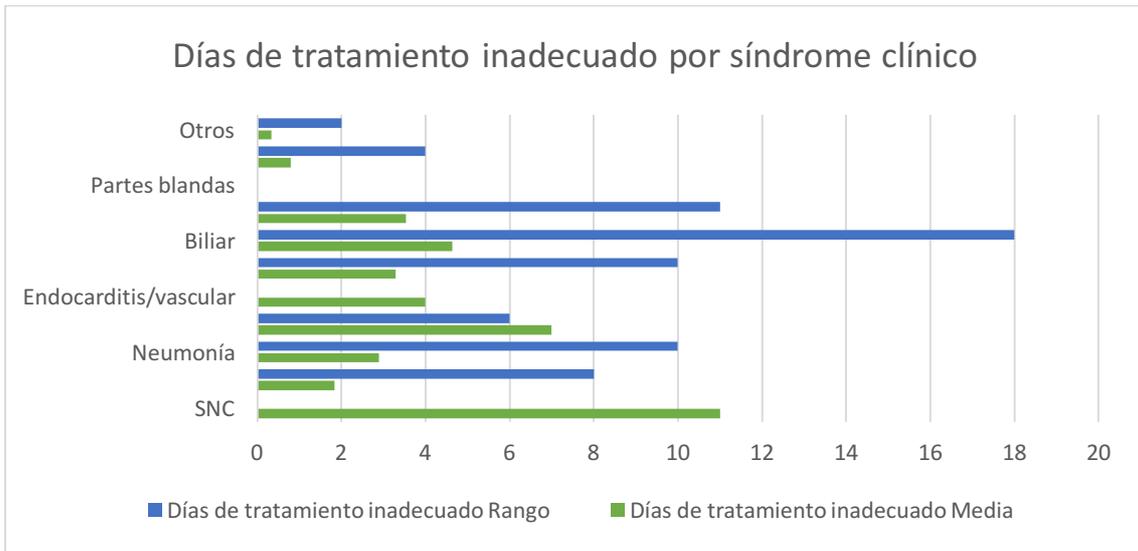
No encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los factores excepto en la toma de muestras.

Figura 6. Días de tratamiento inadecuado por servicios.



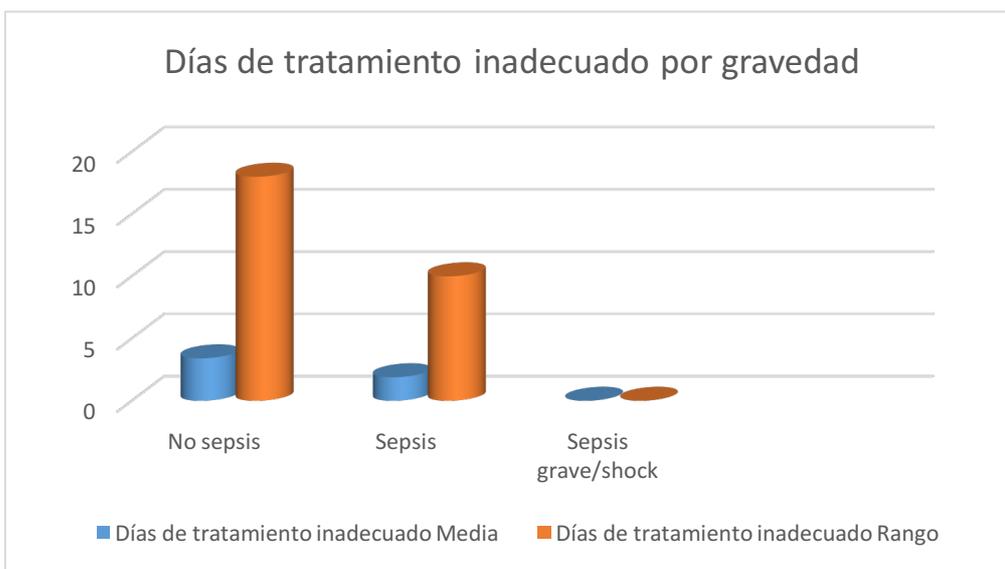
En la figura 6 observamos la media y el rango de días en el que el antibiótico fue inadecuado según el servicio en el que se prescribió. El servicio que tiene un mayor nº de días inadecuados es en oncología (media=6 y rango=18) seguido de urología (media=5,5 y rango=11) y digestivo (media=4,88 y rango=10). En los servicios de hematología y y cirugía cardiovascular no hubo ningún día de tratamiento inadecuado. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Figura 7. Días de tratamiento inadecuado por origen clínico.



En la fig. 7 observamos la media y el rango de los días en el que el tratamiento es inadecuado en función del síndrome clínico estudiado. Comprobamos que el síndrome que tiene más días de tratamiento inadecuado es el SNC (media=11 y rango=0), seguido de EPOC descompensada (media=7 y rango=6) y de origen biliar (media=4,64 y rango=18). Por otro lado observamos que los que tienen su origen en las partes blandas no tienen ningún día inadecuado, seguido muy de cerca de los que no tienen foco (media=0,8 y rango=4) y de los llamados otros (media=0,33 y rango=2). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Figura 8. Días de tratamiento inadecuado por gravedad.



En la fig. 8 observamos que los que tienen más días inadecuados son aquellos que no tienen sepsis (media=3,41 y rango=18) mientras que los que tienen sepsis grave/shock no tienen ningún día de inadecuación. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En función de la toma de muestras, en los pacientes en los que no hubo toma de muestras la media de días inadecuados fue de 4,24 días y el rango de 18, frente a los que sí tuvieron toma de muestras que la media fue de 2,24 días y un rango de 11. Entre los que se tomaron muestras hubo una media de 2,25 días de inadecuación y un rango de 8 en los que obtuvieron resultados positivos, y una media de 2,33 y un rango de 11 en los que obtuvieron resultados negativos. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

#### **4.4.2. Estudio multivariante de los factores asociados al uso inadecuado de piperacilina/tazobactam en el seguimiento.**

Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple para estudiar los factores asociados a días de tratamiento inadecuado de P/T. El factor asociado de manera independiente a días de tratamiento inadecuado de P/T fueron la toma de muestra al inicio del tratamiento AB con un coeficiente beta de -1, 99 (error típico=0,715, p= 0,04).

### **5. DISCUSIÓN:**

Piperacilina/tazobactam es un antibiótico de amplio espectro con cobertura frente infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEEs). Esto es importante en el hecho de que hay que tener restricciones en su uso para evitar la emergencia de resistencias. Las indicaciones principales de este antibiótico son para neumonías graves, infecciones complicadas del tracto urinario e infecciones intraabdominales donde estos microorganismos sean habituales causante de la infección como sucede en el ámbito hospitalario y relacionado con las asistencia sanitaria..

En nuestro estudio hemos utilizado un número de pacientes igual a 70. El 41% de las infecciones eran de tipo comunitarias y de estas infecciones solamente se utilizó

adecuadamente en el 44% de los casos, mientras que un 35,7% fueron infecciones de tipo nosocomial y se utilizaron correctamente en el 88% de los casos. Este hecho trasluce que el uso del antibiótico es más adecuado en el caso de infecciones de tipo nosocomial, siendo un antibiótico recomendado para este tipo de infecciones más que para infecciones comunitarias.

A la hora de plantear su uso en tratamiento empírico, además de la adquisición, es importante considerar factores individuales del paciente que pueden favorecer la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias productoras de BLEEs. Estos factores son la edad, algunas patologías de base y el uso previo de antibióticos. En relación a los pacientes con posibilidad de tener microorganismos que desarrollen resistencias hemos observado que muchos de nuestros pacientes analizados tienen menos de 70 años (media 68, y mediana 69) y que solo un 25,7% tomaban antibiótico previamente. La media de duración con el antibiótico previo fue de 4,1 días. Según estas características la mayor parte de los pacientes analizados no tienen factores de riesgo para la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias productoras de BLEE. Sería deseable haber utilizado otros recursos terapéuticos antes que la piperacilina/tazobactam por todo lo comentado anteriormente.

Este estudio muestra un reflejo de cómo se usa este antibiótico dentro de todos los servicios del Hospital Universitario Virgen Macarena. El servicio en el que más se prescribió, y con mucha diferencia con respecto al resto de servicios, fue en medicina interna, con un 42% del total. Lo siguen, aunque con un número bastante menor, cirugía general y digestiva (13%) y digestivo (11%). En el resto de servicios se utiliza en un número muy pequeño de pacientes. Sin embargo a pesar de ser medicina interna el servicio con más prescripciones solamente un 34% de las veces estuvo mal realizada dicha prescripción.

Con relación al cuadro clínico este antibiótico se utilizó principalmente en pacientes que no estaban graves (82,9%), que no tenían bacteriemia (94,3%), ni neutropenia (94,3%), en el 95,7% de los casos no eran infecciones quirúrgicas y en un 93% las infecciones no estaban asociada a un dispositivo. Por lo que es de suponer que en la mayoría de los casos se podría haber utilizado terapias alternativas si necesidad de cobertura de *Pseudomonas aeruginosas* ya que no hay signos de que los pacientes tuvieran una infección grave o alta probabilidad de colonización.

En cuanto al foco que originó el uso de piperacilina/tazobactam en el mayor número de casos fue las infecciones de origen intraabdominal (20%), seguido muy de cerca por las de origen urinario (19%) y por las de origen biliar (16%). De las infecciones de origen urinario hay un 54% de inadecuación, de las intraabdominales un 50% y de las de origen biliar un 46%. Ciertamente es que hay que tener en cuenta en la interpretación que la n de cada síndrome es pequeña, pero son datos a considerar. En un 7% de los pacientes no tenían un origen claro de infección y en base a las indicaciones de la guía de referencia el antibiótico a estudio no debería de haber sido el de elección.

En un 33% de los casos no se tomaron muestras frente a un 67% de los casos en los que sí. De este 67% de casos en los que se obtuvieron muestras hubo un 38% en el que se obtuvieron resultados negativos y un 29% en el que los resultados fueron positivos. Cuando se produce la toma de muestras solamente un 29% de los casos no va a ser adecuado el uso del antibiótico frente a un 59% de inadecuación que se produce cuando no se toman muestras. Esto demuestra que el hecho de tomar muestras es muy importante a la hora de elegir el antibiótico P/T porque va a permitir un tratamiento más dirigido hacia el tipo de infección que tiene el paciente, por lo que es recomendable obtener muestras a analizar de la infección antes de administrar este antibiótico cada vez que se pueda.

De los que se obtuvieron muestras positivas la mayoría de los microorganismos aislados fueron *Escherichia coli* (25%), *Serratia marcescens* (13%) y *Pseudomonas aeruginosa* (13%). El resto de porcentajes varía entre distintos microorganismos (incluido *Proteus sp* en un 4%). Al ser un antibiótico que cubre bacterias gram-negativas se observa que hay muchos casos en los que a priori y considerando el espectro del fármaco, está bien usado (a la espera del resultado del antibiograma que permita un desescalado). A pesar de ello se observa que los microorganismos más frecuentemente aislados son enterobacterias donde opciones de menor espectro y sin actividad antipseudomónica (como amoxicilina-clavulánico o cefalosporinas) sería mejor y suficiente opción.

Respecto a los elementos de prescripción decir que en el 88,6% de los casos la dosis utilizada fue la habitual (4 gramos cada 8 horas), los pacientes que utilizaron una dosis menor fue, en principio, por sufrir insuficiencia renal. Prácticamente ningún paciente fue tratado por otro antibiótico a la vez que era tratado por P/T (n=2).

La media de días totales que duró el tratamiento con P/T fue de 7,29 días. Esta duración media es la recomendada en la mayoría de los síndromes para un tratamiento con piperacilina/tazobactam. En el HUVVM hay un programa de control de duraciones del tratamiento con antibióticos por lo que cuando se observa que un paciente lleva demasiados días con un antibiótico prescrito y no se sabe las causas del porque, será intervenido por la unidad de infecciosos para estudiar el caso y si fuera necesario retirar el antibiótico. En este estudio la media de los días de tratamiento inadecuado fue de 3,07 días, por lo que en total se observa que no son demasiados días inadecuados respecto al total de días utilizados. Observamos que hay un mayor número de días inadecuados cuando el origen no está descrito por el prescriptor (media=5,5 días) y cuando no se ha producido recogida de muestras (media=4,24 días). Por lo que volvemos a incidir en la importancia de que el prescriptor deje claro los motivos por los que prescribe dicho antibiótico, pero sobretudo en la importancia de la recogida de muestras ya que cuando se produce dicha recogida la inadecuación es mucho menor.

En total hay un 59% (n=41) de adecuación del tratamiento en el día 0 y un 41% (n=29) de inadecuación. Entre los motivos de inadecuación en el día 0 nos encontramos con 4:

- Un 17% de los inadecuados fue por ser un antibiótico adecuado pero no recomendado, es decir este antibiótico podía hacer frente hacia la infección que tenía el paciente pero comprobamos que hay otros antibióticos que no son de tan amplio espectro que también harían frente a esa infección, y tal y como ya hemos comentado varias veces en este escrito siempre es mejor utilizar otro de menos espectro y que no abarque bacterias gram-negativas multiresistentes o gram-positivas cuando no es necesario.
- Un 10% de los casos se deben a que es antibiótico innecesario, es decir no se encuentran en el paciente razones que justifique el uso de un antibiótico, no haría falta que el paciente tomara ninguno y menos aún uno de tan amplio espectro.
- Otro 10% se debe a ser un antibiótico inadecuado, no recomendado o no activo. Esta inadecuación puede ser por varias causas: que por el estudio que tengamos del paciente sepamos que este antibiótico no es el más adecuado para tratar su síndrome (Ej. Bacteriemia de catéter donde la cobertura de vancomicina para estafilococos sería necesaria) o que el paciente tenga ya resultados de una muestra tomada con anterioridad donde se objetive resistencia intrínseca o adquirida a piperacilina/tazobactam.

- El 4% restante se debe a la dosis, es decir hubo 3 pacientes en el que la dosis que se le administró fue menor a la que se recomienda y dichos pacientes no tenían ningún motivo para que se produjera dicha reducción de la dosis (no presentaban insuficiencia renal ni se recoge en su historia clínica ningún motivo para esta reducción.)

A lo largo del seguimiento hubo 7 pacientes nuevos en el que el antibiótico fue inadecuado (el porcentaje total de inadecuación pasó a ser del 51,4%) y hay 4 que tienen un motivo secundario de inadecuación también a lo largo del seguimiento. En total nos encontramos que de estos pacientes 6 fueron por ser inadecuado, no recomendado o no activo. La causa por la que pasaron a ser no recomendado es porque se obtuvo resultados del antibiograma y se comprobó que o el microorganismo que se aisló no era sensible a P/T o que aunque era sensible había otros antibióticos de menor espectro que también eran efectivos y hubiera sido más razonable usarlo. También hubo 3 pacientes que se convirtieron en inadecuados por llevar una duración excesiva sin estar justificada. Finalmente hubo también uno con dosis inadecuada durante algunos días del seguimiento sin haber justificación para que a lo largo del tratamiento se utilizara una dosis menor a la que se utilizó en el día 0.

En resumen comentar que de los factores asociados a la inadecuación los más importantes a la hora de tomar una decisión correcta para prescribir P/T fue considerar cual fue la adquisición del síndrome y que se haya producido toma de muestras.. Esto nos refuerza en la idea de que este antibiótico es para infecciones de tipo nosocomial y en las que se haya producido una toma de muestras.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. Para comenzar la dificultad intrínseca que supone la evaluación de la calidad del uso de las prescripciones, por la cantidad de variables que hay que tener en cuenta y la carga de subjetividad en el juicio. Para subsanar esta limitación hemos realizado la evaluación por pares. Otra limitación es la n analizada que limita la potencia estadística del estudio. En este sentido, en relación a otros factores asociados con la inadecuación, como fueron algunos síndromes clínicos concretos o una menor gravedad de presentación, hubo diferencias pero, como ya hemos comentado, el número de prescripciones en cada categoría de la variable fue muy pequeño como para encontrar diferencias estadísticamente significativas.

## 6.CONCLUSIONES:

Como se indicó previamente, el objetivo del presente trabajo era obtener un estudio generalizado sobre si el antibiótico piperacilina/tazobactam se usaba de manera correcta en el Hospital Universitario Virgen Macarena. Las conclusiones a las que hemos llegado se exponen a continuación:

- El tipo de adquisición en el que más se uso fue en las de tipo comunitaria, seguido por las de tipo nosocomial y por último las relacionadas con cuidados sanitarios. La adecuación fue mucho mayor en las adquisiciones nosocomiales que en las de tipo comunitaria.
- Los servicios en los que más se ha usado este antibiótico fue principalmente medicina interna, seguido, aunque de lejos, por cirugía general y digestiva y por digestivo. A pesar de que el porcentaje de inadecuación de medicina interna no fue muy alto (34%), por su gran volumen de uso, sería deseable centrar intervenciones en este servicio además de en cirugía general y digestivo.
- Los principales síndromes que se uso este antibiótico fue en los de origen intraabdominal, origen urinario y origen biliar. En los tres casos se observa una inadecuación de alrededor del 50% de los pacientes por lo que intervenciones formativas centradas en guías de tratamiento de estos síndromes serían recomendables.
- En el 83% de los pacientes que se usó no tenían sepsis y la inadecuación de estos pacientes sin sepsis fue de un 45%.
- En la mayoría de los casos el origen y la gravedad estuvieron indicadas por el prescriptor. La toma de muestras se realizó en el 67% de los pacientes. Se observan que es más adecuado que se realice una toma de muestras al paciente, por lo que hay que incidir en la formación de los PROA en la adecuada toma de muestras previo al inicio del tratamiento.
- El 59% de los tratamientos fueron adecuados en el día 0, disminuyendo este número al 48,6% en el seguimiento. En el día 0 el 17% de inadecuación fue por que el antibiótico era adecuado en espectro pero no recomendado por la guía. En este sentido habrá que trabajar en una mayor adherencia a la misma. En un 10% por ser su uso innecesario, hará que entrenar a los prescriptores a diferenciar situaciones clínicas que no requieren tratamiento antibiótico. En 10% el uso fue

inadecuado o no activo, en relación a que muy probablemente no se consultaron los resultados de microbiología y un 4% por la dosis.

Por lo tanto, en base a la observaciones analizadas en nuestro estudio, deberíamos centrar las intervenciones encaminadas a la mejora del uso de piperacilina/tazobactam en los síndromes que más se prescriben (infección intraabdominal, origen urinario y origen biliar); en los servicios en que peor se usa (que son nefrología, estancias cortas y neumología) y en los que más se usa (medicina interna, cirugía y digestivo). Hay que recalcar a los médicos prescriptores la importancia que tiene una buena definición de la adquisición (ya que este antibiótico es sobre todo para usarlo en infecciones nosocomiales) y que la recogida de muestras es esencial para saber si es correcto el uso de dicho antibiótico o si podríamos utilizar otro con menor espectro.

## 7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Duguid M, Cruickshank M. Antimicrobial stewardship in Australian hospitals [Internet]. *Antimicrob. Steward. Aust. Hosp.* 2011 [cited 2017 Mar 13]. Available from: [https://dl.dropboxusercontent.com/u/5807723/Australia Antimicrobial Stewardship 2011.pdf](https://dl.dropboxusercontent.com/u/5807723/Australia%20Antimicrobial%20Stewardship%202011.pdf)
2. Rodríguez-Baño J, Pardo-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio ??, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm. Hosp.* 2012;36(1).
3. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin. Microbiol. Rev.* [Internet]. American Society for Microbiology (ASM); 2005 Oct [cited 2017 Apr 29];18(4):638–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16223951>
4. Rodríguez-Baño J, Pardo-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio ??, Calbo E, Cercenado E, et al. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH. *Farm. Hosp.* 2012;36(1).
5. Cisneros JM, Neth O, Gil-Navarro M V, Lepe JA, Jiménez-Parrilla F, Cordero E, et al. Global impact of an educational antimicrobial stewardship programme on prescribing practice in a tertiary hospital centre. *Clin. Microbiol. Infect.* [Internet]. Elsevier; 2014 Jan [cited 2017 Apr 29];20(1):82–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23517432>
6. Antimicrobianos de uso restringido | PROAntibióticos [Internet]. [cited 2017a Apr 29]. Available from: <https://proantibioticos.com/antimicrobianos-de-uso-restringido/>
7. Retamar P, Luisa Martín M, Molina J, del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: Is standardisation possible? *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* [Internet]. Elsevier; 2013 Sep [cited 2017 Apr 29];31:25–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X13701290>
8. Gyssens IC. Quality measures of antimicrobial drug use. *Int. J. Antimicrob. Agents* [Internet]. 2001 Jan [cited 2017 Apr 29];17(1):9–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11137643>
9. Duguid M, Cruickshank M. Antimicrobial stewardship in Australian hospitals

- [Internet]. Antimicrob. Steward. Aust. Hosp. 2011 [cited 2017 Mar 13]. Available from: [https://dl.dropboxusercontent.com/u/5807723/Australia Antimicrobial Stewardship\\_2011.pdf](https://dl.dropboxusercontent.com/u/5807723/Australia%20Antimicrobial%20Stewardship_2011.pdf)
10. FICHA TECNICA PIPERACILINA TAZOBACTAM SALA 4/0.5 g POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. [cited 2017b Apr 29]. Available from: [https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/68080/FichaTecnica\\_68080.html](https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/68080/FichaTecnica_68080.html)
  11. tazobactam+piperacilina [Internet]. [cited 2017c Apr 29]. Available from: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t007.htm>
  12. ¿Qué efectos produce el consumo inadecuado de antibióticos? - Campaña para el uso responsable de los antibióticos [Internet]. [cited 2017d Apr 29]. Available from: <http://www.antibioticos.msssi.gob.es/general-efectos.htm>
  13. Luis Eduardo López-Cortés, Clara Rosso-Fernández, María Núñez-Núñez et al. Targeted simplification versus antipseudomonal broad-spectrum beta-lactams in patients with bloodstream infections due to Enterobacteriaceae (SIMPLIFY): a study protocol for a multicenter, open-label, phase III randomized, controlled, non-inferiority clinical trial. [cited 2017 Apr 29]
  14. Saldarriaga Quintero E, Echeverri-Toro L, Ospina Ospina S. Factores clínicos asociados a multirresistencia bacteriana en un hospital de cuarto nivel. Infectio [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Apr 29];19(4):161–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0123939215000429>

**8. ANEXO 1: Hoja de recogida de datos.**

**ESTUDIO de PREVALENCIA de la CALIDAD de PRESCRIPCIÓN de ANTIBIÓTICOS en servicio de urgencias HUV Macarena**

Insertar pegatina

NºH\*

Nombre y apellidos

Edad: ... Sexo:  Hombre  Mujer Cama: .....

Prescriptor:  Adjunto  Residente

Motivo de la prescripción:  Profilaxis  Oca  Otra  Tto empírico  Tto dirigido

Adquisición de la infección tratada:  Comunitaria

RCS:  hemodiálisis  residencia  quimioterapia  Ingreso en 3m previos

Nosocomial (alta < 7 días)

Riesgo multirresistencia:

Ab previos 1 año (Indicar AB, días y fecha):

Ingreso en 3m  ITUs de repetición  >65 años,  DM  Tto inmunosupresor (QT, biológicos, CTS > 2ss, otros)  VIH < 200 CD

Gravedad:

Indicada por prescriptor  No sepsis  Sepsis  Sepsis grave/shock. Circunst. específicas  neutropenia  alergia  insuficiencia renal  otras.....]

Origen:  Especificado por prescriptor  No especificado y determinado en la evaluación

SNC  ORL/Respiratorio superior  Neumonía  EPOC descompensado  Otro resp.

Endocarditis/vascular  Catéter  Intraabdominal  Biliar  Gastroenteritis  Urinario  Genital  Osteoarticular  Partes blandas  Sin foco  Otros

Especificar:.....

Bacteriemia  Infección quirúrgica  Infección asociada a dispositivo.....

Toma de muestras: Si  No

Especificar:.....

Etiología y R clave:.....

Antibióticos prescritos y valoración: (NO recoger AB previos, sólo los los activos)

Nº	Antibiótico	Vía	Dosis	Días	Adecuado	Inadecuado
1						
2						
3						

Nº	Motivos Inadecuado	Motivos Inadecuado	Motivos Inadecuado
1			
2			
3			

\*ATBINN (antibiótico innecesario), ATB-IN (antibiótico inadecuado, no recomendado o no activo), ATB-ANR (antibiótico adecuado no recomendado), DOS (dosis inadecuada), VÍA (vía no adecuada), DUR (duración excesiva)

Comentarios:.....

.....

.....

Evaluador (nombre y firma):